

Bilten Krohema

Glasiilo Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti KROHEM

Deset godina Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti KROHEM



Volumen 8., Broj 2.

Krohema

Impresum

Bilten Krohema
Glasilo Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti KROHEM
Volumen 8., Broj 2., Listopad 2016.

Nakladnik:

Hrvatska kooperativna grupa za hematološke bolesti KROHEM

Za nakladnika:

Damir Nemet

Glavni urednik:

Dražen Pulanić

Tajnica Uredništva:

Lana Desnica

Uredništvo:

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

Tajnica KROHEM-a:

Dijana Perčin

Autori tekstova:

Radmila Ajduković-Stojisavljević
Igor Aurer
Renata Babok-Flegarić
Sandra Bašić-Kinda
Drago Batinić
Josip Batinić
Ines Bojanić
Ernest Bilić
Ervina Bilić
Božena Coha
Katica Cvitkušić Lukenda
Romana Čeović
Srđana Čulić
Sanja Davidović-Mrsić
Lana Desnica
Dino Dujmović
Antica Duletić-Načinović
Nadira Duraković
Davorka Dušek
Ranka Femenić
Ivana Franić-Šimić
Petar Gaćina
Magdalena Grce
Njetočka Gređelj Šimec
Velka Gverić-Krečak
Hrvoje Holik

Ida Hude
Ozren Jakšić
Ika Kardum-Skelin
Tajana Klepac Pulanić
Mili Komljenović
Ivan Krečak
Dijana Knežević
Boris Labar
Ružica Lasan-Trčić
Dina Ljubas
Ivana Mareković
Martina Marjanović
Marko Martinović
Sanja Mazić
Toni Matić
Zdravko Mitrović
Marinka Mravak-Stipetić
Damir Nemet
Zlatka Nemet-Lojan
Slobodanka Ostojić-Kolonić
Steven Živko Pavletić
Maja Pavlović
Vlatko Pejša
Ana Peraica-Planinc
Dijana Perčin
Zinaida Perić

Vlatka Periša
Igor Petriček
Mladen Petrovečki
Ana Petrović Gluščić
Ema Prenc
Željko Prka
Dražen Pulanić
Marijan Pušeljić
Ivo Radman
Ljubica Rajić
Goran Rinčić
Dubravka Sertić
Ranka Serventi-Seiwerth
Jasminka Sinčić-Petričević
Andrej Šimić-Šuman
Ljubica Škare-Librenjak
Toni Valković
Nikolina Vincelj
Marijo Vodanović
Radovan Vrhovac
Ivana Vučinić Ljubičić
Tamara Vukić
Renata Zadro
Silva Zupančić Šalek

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.

Sadržaj

Damir Nemet: Uvodnik	3
Josip Batinić, Sandra Bašić-Kinda, Dražen Pulanić, Ivana Franić-Šimić, Sanja Davidović-Mrsić, Damir Nemet: Značenje citogenetske i FISH analize u skrbi bolesnika s multiplim mijelomom	4
Igor Aurer, Slobodanka Ostojić-Kolonić, Antica Duletić-Načinović, Jasminka Sinčić-Petričević, Vlatko Pejša, Toni Valković, Sandra Bašić-Kinda, Goran Rinčić, Ana Peraica-Planinc, Nadira Duraković, Zdravko Mitrović: Treći hrvatski konsenzus o dijagnostici i liječenju limfoma	7
Zdravko Mitrović, Dino Dujmović, Vlatko Pejša, Antica Duletić-Načinović, Slobodanka Ostojić-Kolonić, Ivo Radman, Sandra Bašić-Kinda, Petar Gaćina, Radmila Ajduković-Stojisavljević, Ljubica Škare-Librenjak, Vlatka Periša, Igor Aurer, Damir Nemet: Liječenje starijih bolesnika s B-velikostaničnim limfomom - retrospektivna KROHEM-ova studija	9
Željko Prka: Klinički rezultati liječenja „double-hit“ limfoma	11
Ružica Lasan-Trčić, Ika Kardum-Skelin, Slobodanka Ostojić-Kolonić: Citogenetika „double-hit“ limfoma	13
Branimir Jakšić, Vlatko Pejša, Slobodanka Ostojić-Kolonić, Ika Kardum-Skelin, Sandra Bašić-Kinda, Božena Cocha, Velka Gverić-Krečak, Radovan Vrhovac, Ozren Jakšić, Igor Aurer, Jasminka Sinčić-Petričević, Antica Duletić-Načinović, Damir Nemet: Nove smjernice za liječenje kronične limfocitne leukemije – travanj 2016.	18
Branimir Jakšić: Incidencija kronične limfocitne leukemije – uloga KROHEM-ovog registra	23
Ivan Krečak: Hemofagocitni sindrom	27
Hrvoje Holik, Dubravka Sertić, Katica Cvitkušić Lukenda, Ivana Vučinić Ljubičić, Božena Cocha: Kronična mijeloproliferativna bolest s eozinofilijom – prikaz slučaja	35
Marko Martinović: Kako uključiti bolesnike s mijelodisplazijom u klinička ispitivanja u Hrvatskoj?	38
Martina Marjanović, Njetočka Gredelj Šimec: Značaj dijagnostike i liječenja boli kod bolesnika s hematološkim bolestima	39
Dražen Pulanić, Velka Gverić-Krečak, Zlatka Nemet-Lojan, Hrvoje Holik, Božena Cocha, Renata Babok-Flegarić, Mili Komljenović, Dijana Knežević, Mladen Petrovečki, Silva Zupančić Šalek, Boris Labar, Damir Nemet: Publicirana KROHEM-ova studija o venskim tromboembolijama u Hrvatskoj	42
Marijan Pušeljić: Nasljedne trombofilije i stečena hiperkoagulabilna stanja	44

Marijo Vodanović, Ivo Radman, Silva Zupančić Šalek: Nove indikacije primjene parenteralnog željeza, peroralno ili intravensko?	49
Srdana Čulić: Serumske vrijednosti vitamina D u djece s novodijagnosticiranom i kroničnom imunom trombocitopenijom	53
Ranka Femenić, Andrej Šimić-Šuman, Ana Petrović-Gluščić, Maja Pavlović, Ivana Mareković, Ernest Bilić, Ljubica Rajić: Učestalost bakterijskih infekcija u djece liječene zbog akutne limfoblastične leukemije	55
Ernest Bilić, Nikolina Vincelj, Ranka Femenić, Maja Pavlović, Ana Petrović-Gluščić, Toni Matić, Ivana Mareković, Ljubica Rajić: Infekcije u djece liječene alogenom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica	59
Dražen Pulanić, Lana Desnica, Ranka Serventi-Seiwerth, Marinka Mravak-Stipetić, Ervina Bilić, Romana Čević, Nadira Duraković, Zinaida Perić, Ljubica Rajić, Ernest Bilić, Tajana Klepac Pulanić, Igor Petriček, Dina Ljubas, Tamara Vukić, Ivan Alerić, Davorka Dušek, Ines Bojanić, Sanja Mazić, Ema Prenc, Magdalena Grce, Renata Zadro, Drago Batinić, Radovan Vrhovac, Steven Živko Pavletić, Damir Nemet: Aktivnosti tima za liječenje kronične bolesti presatka protiv primatelja KBC Zagreb i izuzetno uspješni 3. međunarodni simpozij održan u Zagrebu u rujnu 2016.	64
Ida Hude: „EHA Junior Short Term Collaboration Award“ ili kako sam završila na duplerici Hematopics-a	68
Vlatka Periša: Kalendar predstojećih hematoloških skupova	70
Damir Nemet, Dijana Perčin: Deset godina KROHEM-a – što smo postigli?	71

Uvodnik

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

KROHEM ove godine obilježava svoj deseti rođendan. Osnovan je 2006. godine kao samostalna udruga, nadovezujući se na aktivnost tzv. Nacionalne skupine za hematologiju (NASH) s ciljem da u znatno operativnijem organizacijskom obliku okupi sve hrvatske hematologe i stručnjake drugih specijalnosti koji se bave dijagnostikom i liječenjem hematoloških bolesti. Svrha osnivanja je bila da se hrvatska hematologija unaprijedi kao i da se uravnoteži njezin razvoj te dostupnost liječenja hematološkim bolesnicima u svim hematološkim odjelima na teritoriju Republike Hrvatske. Inicijativu za osnivanje KROHEM-a pokrenuo je prof. dr. Boris Labar koji je bio i prvi predsjednik Udruge. Ubrzo je KROHEM izrastao u respektabilnu hematološku organizaciju koja provodi edukacijske, stručne i znanstvene aktivnosti u području hematologije. O dosadašnjem radu KROHEM-a neću ovdje posebno pisati, svi smo svjedoci napretka, aktivnosti i uspješnosti Udruge, a podsjetnik na proteklih 10 godina nalazi se u posebnom tekstu u ovom broju Biltena. Nesporno je da je KROHEM središnje mjesto aktivnosti hrvatskih hematologa koji kroz radne skupine raspravljaju o aktualnim temama dijagnostike i liječenja pojedinih skupina bolesti ili pratećih komplikacija i morbiditeta te donose preporuke i smjernice. Evidentno je da aktivnošću KROHEM-a hrvatska hematologija djeluje kao cjelina što donosi ravnomjernost u napretku. Nije pretjerano reći da smo takvom organizacijom i rezultatima uzor mnogim drugim strukama.

Proteklih 10 godina rasta znače, međutim, da je sada KROHEM tek pred višim razredima osnovne škole. Pred njim stoji još mnogo rada, truda, upornosti i posvećenosti kako bi izrastao u stasitog, vrijednog i inteligentnog gimnazijalca, a zatim stručnjaka i znanstvenika, u pravu kooperativnu grupu prepoznatu u Hrvatskoj i u svijetu. Vrijednim timskim radom to je moguće postići i svaka radna skupina je u stanju doseći visoki nivo u struci i znanosti. Za to je potrebno provoditi ne samo stručni i znanstveni rad, edukaciju i publicistiku nego ojačati i ekonomsku snagu KROHEM-a kako bi se postavljeni ciljevi ostvarivali.

U prethodnom Biltenu iznijeli smo namjeru osnivanja Zaklade koja bi pružala financijsku potporu edukaciji članova KROHEM-a te potporu stručnim i znanstvenim projektima. Svrha „ZAKLADE HEMATOLOGIJA“ je:

1. pružanje financijske i druge pomoći liječnicima specijalizantima hematologije, liječnicima hematolozima, internistima i pedijatrijama koji

se bave hematologijom, svim djelatnicima visoke stručne spreme koji izravno sudjeluju u dijagnostici i liječenju hematoloških bolesti (patolog, citolog, imunolog, transfuziolog, citogenetičar, molekularni biolog, specijalisti kliničke biokemije i ostali stručnjaci za koje Upravni odbor KROHEM-a ustvrđi da zadovoljavaju uvjete za redovnog člana KROHEM-a) u vidu plaćanja školarina za poslijediplomske specijalističke studije, doktorske studije kao i za svaki drugi oblik poslijediplomskog usavršavanja i cjeloživotnog učenja u području hematologije u Hrvatskoj i u inozemstvu;

2. pružanje financijske i druge pomoći za realizaciju znanstvenih i stručnih istraživanja u području hematologije;

3. nagrađivanje najboljih znanstvenih i stručnih radova i postignuća iz područja hematologije.

Započet je postupak izrade dokumentacije potrebne za osnivanje Zaklade pri Ministarstvu uprave.

Jedan od oglednih primjera predanog i uspješnog timskog rada u kojemu je KROHEM kao kooperativna skupina sudjelovao i na iskustvu kojega se mogu graditi budući projekti i klinička istraživanja, je i projekt „Clinical and biological factors determining severity and activity of chronic Graft-versus-Host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation“ u suradnji s Nacionalnim institutom za rak iz SAD-a. Način na koji je organiziran multidisciplinarni tim za istraživanje jedne bolesti i uspješnost provedenog istraživanja prepoznat je i na međunarodnoj razini, doprinio je afirmaciji zagrebačkog tima u svijetu i nerijetko se naziva Zagrebačkim modelom. Rad i rezultati rada na projektu opisani su i u ovom broju Biltena.

Kao i u svakom uvodniku Biltena do sada, ponovno ću istaknuti važnost jednog od najznačajnijih projekata KROHEM-a, a to je Registar hematoloških bolesti. Registar može biti neiscrpan izvor podataka za planiranje potreba, epidemiološke analize, kao podloga i argument za zahtjeve upućene Ministarstvu zdravstva i HZZO-u te za stručna i znanstvena istraživanja. Svi registri bolesnika su sada u punoj funkciji, no unatoč tome i činjenici da se broj članova KROHEM-a, posebno mlađih, izrazito povećava, dinamika ispunjavanja Registra novim bolesnicima te praćenje već upisanih bolesnika nisu zadovoljavajući. Posebno se pozivaju mlađi, ali i ostali članovi, na veću aktivnost pri upisivanju bolesnika u Registar.

Predsjednik KROHEM-a

Prof. dr. sc. Damir Nemet, dr. med.

Značenje citogenetske i FISH analize u skrbi za bolesnike s multiplim mijelomom

Josip Batinić¹, Sandra Bašić-Kinda¹,
Dražen Pulanić¹, Ivana Franić-Šimić²,
Sanja Davidović-Mrsić², Damir Nemet¹

¹Zavod za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti
KBC Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u
Zagrebu

²Odjel za citogenetiku, Klinički bolnički centar Zagreb,
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Adresa autora za kontaktiranje:

Dr. sc. Josip Batinić, dr. med.

Zavod za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti
KBC Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u
Zagrebu

E-pošta: batinic.josip@gmail.com

Uvod

Sve je više podataka i znanja o važnosti citogenetskih promjena u nastanku, razvoju i osjetljivosti na lijekove zloćudnih plazma stanica, a time i na ishod bolesnika s multiplim mijelomom. Fluorescentna *in-situ* hibridizacija (FISH) na separiranim plazma stanicama predstavlja osnovnu metodu određivanja citogenetskih promjena, napose onih visokog rizika, u bolesnika s multiplim mijelomom. Uz prognostički značaj ove pretrage i različite kliničke karakteristike bolesti povezane s citogenetskim promjenama, sve su očitije i terapijske implikacije u smislu različitog odgovora na pojedine terapijske opcije. Mnoge od terapijskih mogućnosti su već dostupne, iako ponekad ograničene administrativnim pravilima, dok su neke za sada dostupne samo u okviru kliničkih ispitivanja ili programa ranog pristupa novim lijekovima.

FISH testiranje se provodi na uzorcima biopsije ili aspirata koštane srži. Nekoliko je problema vezanih uz ovu metodu koje je potrebno razmotriti i poboljšati u svrhu postizanja veće osjetljivosti i preciznosti metode.

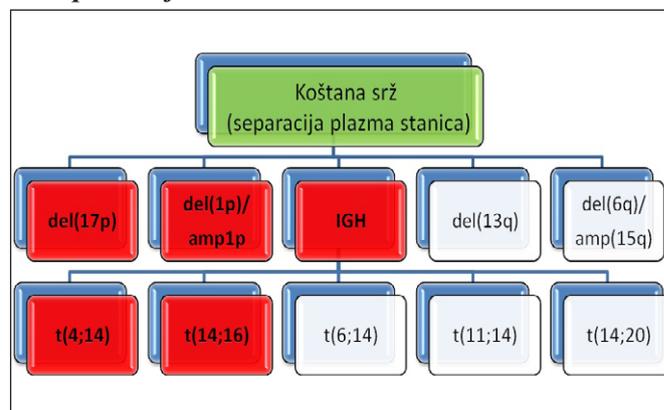
Neke od jednostavnih preporuka kako to učiniti su:

- osigurati kvalitetan uzorak za FISH odabirom prvog aspirata koštane srži, uzetog iz *cristae iliaca* iz koje se nerijetko dobije bogatiji uzorak;
- izbjegavati izvođenje FISH-a na dekalificiranim uzorcima biopata koštane

- srži, jer ti uzorci ne omogućavaju separaciju plazma stanica, višestruko je manja osjetljivost pretrage i otežana fluorescentna mikroskopija;
- brz transport uzorka do laboratorija (ako je moguće unutar 2 sata od uzimanja uzorka) i brza obrada uzorka su izuzetno bitni;
- magnetska separacija plazma stanica u uzorku aspirata prije hibridizacije;
- dostupnost ključnih panela FISH proba koja često nije ujednačena u centrima koji izvode pretragu.

Preporučuje se da FISH panel obvezno mora uključiti: **del(17p)**, **del(1p)/amp(1q)** i **IGH** probu koja detektira bilo koju translokaciju na IGH lokusu 14. kromosoma te u slučaju pozitiviteta ove probe obvezno učiniti detekciju **t(4;14)** i **t(14;16)** – tzv. citogenetika visokog rizika, dok detekcija drugih promjena kromosoma 14 (npr. t(6;14), t(11;14), t(14;20)) i/ili druge kromosomske promjene (npr. del(13q)) nisu obvezne, već se mogu raditi prema smjernicama/dogovoru pojedine institucije/laboratorija (Slika 1.).

Slika 1. Prijedlog panela FISH proba za dijagnostiku citogenetskih promjena visokog rizika kod bolesnika s multiplim mijelomom.



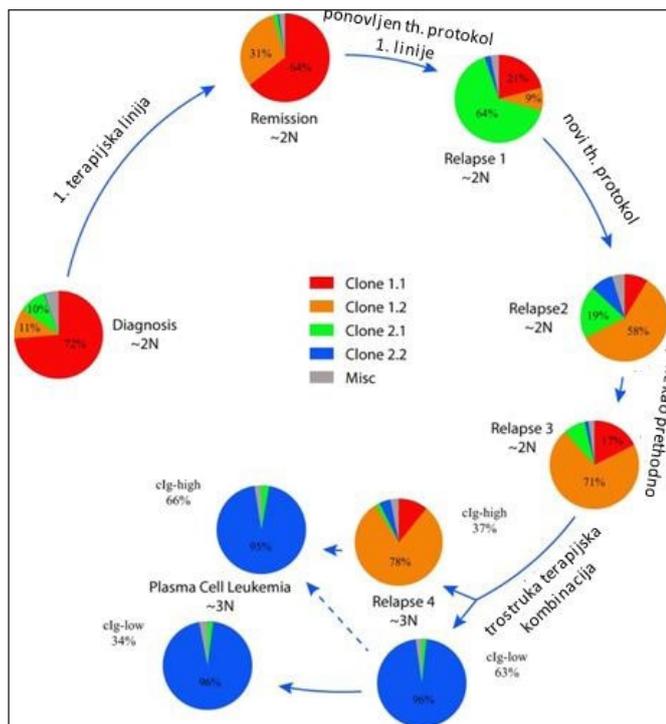
Crvenom bojom označene su izuzetno bitne FISH probe za citogenetske promjene visokog rizika, dok su plavom bojom označene probe koje se uobičajeno koriste.

Kada provesti FISH testiranje?

FISH testiranje bi se obvezno trebalo provoditi pri dijagnozi bolesti. Bolesnike koji nisu testirani može se testirati i kasnije, u relapsu. Bolesnike u kojih je postignuta kompletna remisija nije potrebno testirati jer tada nije vjerojatno da će aspirat koštane srži

sadržavati dovoljno plazma stanica. Prethodno testirane bolesnike, osobito one u kojih nisu uočene citogenetske promjene visokog rizika, treba ponovno testirati kada se uoči suboptimalan odgovor na liječenje ili neočekivano kratko trajanje odgovora (tj. kratko preživljenje bez progresije bolesti) za odabranu terapijsku opciju, jer se zbog klonalne evolucije ili terapijske selekcije rezistentnih klonova može očekivati da novi dominantni klon nosi citogenetske promjene visokog rizika (Slika 2.). [1]

Slika 2. Klonalna evolucija i promjene vodećeg klona tijekom liječenja. Prilagođeno iz Keats et al., Blood 2012.



Značenje FISH analize u odabiru terapije

U skladu s detektiranim citogenetskim promjenama, moguće je individualizirati liječenje, uzevši u obzir i druge kliničke parametre koji predstavljaju čimbenike rizika (ISS, LDH, itd.). Postoje dva koncepta u razmatranju terapijskih implikacija i rezultata liječenja bolesnika s visokim citogenetskim rizikom: 1. smanjenje negativnog prognostičkog utjecaja visokorizičnih citogenetskih promjena, koje implicira poboljšanje preživljenja bez progresije ili ukupnog preživljenja, međutim ne dostižući rezultate populacije sa standardnim rizikom; 2. nadvladavanje utjecaja citogenetskih promjena visokog rizika, koje implicira izjednačavanje ishoda kod bolesnika s visokim rizikom i ishoda bolesnika sa

standardnim rizikom, što je za sada vrlo rijedak i izniman rezultat.

Prema podacima iz literature, čak 40% bolesnika s multiplim mijelomom ubrajamo u grupu bolesnika s tzv. bolesti visokog rizika tj. grupu s hipodiploidnim, pseudodiploidnim ili tetraploidnim kariogramom. U toj grupi bolesnika vrlo su česte IGH translokacije koje zahvaćaju kromosom 14, odnosno 14q32 lokus. Ova grupa bolesnika ima znatno lošiju prognozu i klinički tijek bolesti te predstavlja izazov u liječenju. Međutim, čak i u hiperdiploidnoj grupi bolesnika, s relativno dobrom prognozom (oko 45% bolesnika), tijekom bolesti se diferenciraju bolesnici koji konkomitantno imaju ili razvijaju neku od citogenetskih promjena visokog rizika (oko 10% ukupne populacije), što također donosi negativne prognostičke implikacije. Također, neke od trisomija (primjerice kromosoma 21) nose povećan rizik. [2]

Dokazi koristi od liječenja bortezomibom bolesnika s visokim citogenetskim rizikom, relativno su neujednačeni u objavljenim ispitivanjima te vjerojatno ovise o uključenim populacijama bolesnika, evoluciji metodologije FISH-a, te odabranim promjenama visokog citogenetskog rizika u pojedinim ispitivanjima. Ipak prevladava stav da terapija bazirana na bortezomibu u indukcijskom liječenju bolesnika s visokim citogenetskim rizikom ipak rezultira produženim vremenom bez progresije bolesti (PFS), no ne nadilazi u potpunosti loš utjecaj citogenetskih promjena. [3] [4]

Potonji efekt nadvladavanja utjecaja visokog citogenetskog rizika i izjednačavanja vremena do progresije bolesti u bolesnika s visokim citogenetskim rizikom i u bolesnika sa standardnim rizikom, opisan je za sada u rezultatima samo jednog kliničkog ispitivanja – Tourmaline MM1 (dodatak oralnog proteasomskog inhibitora iksazomiba, lenalidomidu i deksametazonu). [3] [5]

Osim iksazomiba, klinička ispitivanja s još jednim inhibitorom proteasoma nove generacije – karfilzomibom – imaju obećavajuće rezultate: dodatak karfilzomiba lenalidomidu i deksametazonu dovodi do veće stope postizanja kompletne remisije i produženja preživljenja bez progresije bolesti u bolesnika s bolesti visokog rizika, ali za sada nema podataka da kombinacija s karfilzomibom u potpunosti nadvladava loš prognostički utjecaj citogenetskih promjena. [3] [6] [7]

Kod bolesnika s utvrđenim citogenetskim promjenama visokog rizika, dostupni podaci ukazuju da primjena talidomida ne ostvaruje dobre rezultate u indukciji, održavanju, relapsnom ili refraktornom

multiplom mijelomu. [3] Slično se može zaključiti i za lenalidomid. Stoga je imunomodulatore nužno kombinirati s nekim od inhibitora proteasoma pri liječenju bolesnika s visokim citogenetskim rizikom. [3] Pritom, trostruke terapijske kombinacije s novim inhibitorima proteasoma iksazomibom i karfilzomibom, te monoklonalnim protutijelom elotuzumabom pokazuju bolje rezultate od lenalidomida i deksametazona te obećavaju znatan napredak u liječenju visokorizične populacije.

Zaključak

Iz navedenih podataka jasna je važnost detektiranja citogenetskih promjena visokog rizika FISH testiranjem bolesnika pri dijagnozi i klonalnoj evoluciji u relapsu. Nedavno je objavljena nova ISS klasifikacija koja uključuje i citogenetske promjene visokog rizika te nesumnjivo dokazuje važnost FISH dijagnostike u stratifikaciji i liječenju bolesnika s multiplim mijelomom (Tablica 1.). [8] Činjenica da čak 40% bolesnika s multiplim mijelomom ima citogenetske promjene visokog rizika već kod dijagnoze također ukazuje na iznimnu važnost ovih analiza jer su ti bolesnici, ako neprepoznati, pod velikim rizikom od neprimjerenog liječenja te lošijeg ishoda. Poboljšanjem i unapređenjem dijagnostike te sve većom dostupnošću lijekova ("starijih" lijekova u ranijim linija liječenja te novih lijekova) može bitno unaprijediti skrb te u konačnici ishod bolesnika s multiplim mijelomom.

Literatura:

1. Keats JJ, Chesi M, Egan JB et al., »Clonal competition with alternating dominance in multiple myeloma,« *Blood* 2012;120(5):1067-76.
2. Chretien ML, Corre J, Lauwers-Cances V et al., »Understanding the role of hyperdiploidy in myeloma prognosis: which trisomies really matter?,« *Blood* 2015;126(25):2713-9.
3. A.-L. H. L. S. e. a. Sonneveld P, »Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group,« *Blood* 2016;127:2955-2962.
4. El-Ghannaz AM, Abdelwahed E., »Bortezomib-based induction improves progression-free survival of myeloma patients harboring 17p deletion and/or t(4;14) and overcomes their adverse prognosis,« *Ann Hematol* 2016;95(8):1315-21.
5. Moreau P, Masszi T, Grzasko N et al., »Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma,« *N Engl J Med* 2016;374:1621-34..
6. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA et al., »Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma,« *N Engl J Med* 2015;372:142-52.
7. Avet-Loiseau H, Fonseca R, Siegel D et al., »Carfilzomib significantly improves progression free survival of high risk patients in multiple myeloma,« *Blood*. 2016 Jul 20. pii: blood-2016-03-707596. [Epub ahead of print.
8. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Olivia S et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2015; 33(26): 2863-2869

Tablica 1. Stratifikacija rizika multiplog mijeloma.

Prognostički čimbenik	Kriterij
ISS I II III	$\beta 2$ -mikroglobulin < 3,5mg/L, albumin > 35 g/L Niti stadij I niti III $\beta 2$ -mikroglobulin > 5,5mg/L
FISH analiza Visok rizik Standardni rizik	Del(17p) i/ili t(4;14) i/ili t(14;16) Bez gore navedenih promjena
LDH Normalno Visoki	LDH < gornje granice normale LDH > gornje granice normale
Revidirani-ISS I II III	ISS I + standardni FISH rizik + normalna vrijednost LDH Niti R-ISS I niti R-ISS III ISS III i/ili visok FISH rizik ili visoka vrijednost LDH

Treći hrvatski konsenzus o dijagnostici i liječenju limfoma

**Igor Aurer, Slobodanka Ostojić-Kolonić,
Antica Duletić-Načinović,
Jasminka Sinčić-Petričević, Vlatko Pejša,
Toni Valković, Sandra Bašić-Kinda, Goran Rinčić,
Ana Peraica-Planinc, Nadira Duraković,
Zdravko Mitrović**

Adresa autora za kontaktiranje:

Prof. dr. sc. Igor Aurer, dr. med.

*Zavod za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti
KBC Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u
Zagrebu*

E-pošta: igor.aurer@mef.hr

Treći hrvatski konsenzus o dijagnostici i liječenju limfoma održan je pod pokroviteljstvom KROHEM-a i Hrvatskog društva za hematologiju 13.5.2016. u Zagrebu. Kao i na prethodna dva konsenzusa razmatrana su pitanja iz 4 područja: dijagnostike, slikovnih prikaza, sustavnog liječenja i zračenja. Potpune preporuke ćemo pokušati objaviti u Liječničkom vjesniku. Ovdje ukratko prikazujemo novosti iz dijela koji se tiče sustavnog liječenja.

Masivnom bolešću smatra se tumor najvećeg promjera preko 7 cm.

Indolentne nodalne limfome u stadiju I bez nepovoljnih prognostičkih čimbenika treba prije zračenja liječiti s 3 ciklusa imunokemoterapije. BR je preporučena prva linija liječenja bolesnika s proširenim indolentnim nodalnim limfomima, osim FL gr 3b kojeg treba liječiti kao DLBCL. Za FL gr 3a može se umjesto BR dati R-CHOP. Preporučujemo da bolesnici, koji su u prvoj liniji liječenja dobili R-CHOP ili R-CVP, u relapsu dobiju BR. One, koji su u prvoj liniji dobili BR, a uđu u rani relaps, treba liječiti R-CHOP-om. Indikacije za ATKS i terapiju održavanja rituksimabom ostaju nepromijenjene bez obzira na promjene u uvodnoj terapiji. Potonju treba davati svaka 3 mjeseca tijekom 2 godine.

Ekstranodalne limfome marginalne zone želuca, crijeva i adneksa oka treba prvo liječiti antibiotski, a tek ako to ne pomogne, blažom imunokemoterapijom ili zračenjem. Izuzetak od toga su BALT-omi sa zahvaćanjem limfnih čvorova koje treba liječiti agresivnijom imunokemoterapijom, BR-om ili R-CHOP-om. Kod bolesnika s eMZL-om koji su HCV+ treba prvo pokušati izliječiti HCV jer će to u 50% slučajeva dovesti do regresije limfoma.

Preporučena prva linija liječenja za bolesnike s

progresivnim limfomom plaštenih stanica mlađe od 60-65 godina je R-CHOP/R-DHAP ili R-BAC nakon čega slijedi ATKS u 1. remisiji. Po oporavku od ATKS treba nastaviti s terapijom održavanja rituksimabom najmanje 3 godine. Terapije izbora za starije su R-BAC (sa smanjenom dozom citarabina) i BR nakon čega slijedi terapija održavanja rituksimabom. Terapijske opcije za kasnije linije liječenja uključuju R-BAC, R-DHAP i ibrutinib, dok je uloga talidomida, bortezomiba i lenalidomida manje jasna.

Nema većih promjena u preporukama o liječenju mlađih bolesnika sa sustavnim B-velikostaničnim limfomima. Kod bolesnika s GC-tipom DLBCL, izražajem MYC > 40% i BCL > 30% treba FISH-em isključiti "double-hit" limfom. Predfaza, koja se sastoji od 3-7 dana steroida ± vinkristin, preporučuje se u svih bolesnika s proširenom bolesti, a pogotovo starijih. U osoba preko 65 godina alternativa R-CHOP-u je DA-R-EPOCH. U bolesnika s kardijalnim komorbiditetima alternativni protokoli su DA-R-EPOCH, R-CEOP (E=etopozid) i R-COMP (M=liposomalni doksorubicin). U vrlo starih osoba se može dati R-miniCHOP ili R-miniCEOP, a u onih lošeg općeg stanja koje nije posljedica limfoma ("frail") BR ili R-CCEP. DA-R-EPOCH je i terapija izbora za drugu liniju liječenja bolesnika koji ne mogu podnijeti uobičajene agresivne kemoterapijske kombinacije poput DHAP-a ili ICE-a. Bolesnicima, koji nisu odgovorili na najmanje 2 linije liječenja i kod kojih se odustaje od pokušaja izlječenja, može s osim CCEP-a davati bendamustin s ili bez rituksimaba, odnosno piksantron.

Preporučena terapija za "double-hit" limfome je DA-R-EPOCH, ev. R-CHOEP14, a one mlađe od 60-70 godina zadovoljavajućeg općeg stanja treba autotransplantirati u 1. remisiji.

Bolesnike s primarnim B-velikostaničnim limfomom središnjeg živčanog sustava mlađe od 65 godina treba liječiti kombinacijom rituksimaba, visokih doza metotreksata, visokih doza citarabina i po mogućnosti tiotepe i autotransplantirati ih u 1. remisiji nakon kondicioniranja karmustinom i tiotepom. Zračenje mozga se preporučuje samo u bolesnika koji nisu postigli KR. One između 65 i 75 godina treba liječiti kombinacijom rituksimaba, visokih doza metotreksata i visokih doza citarabina (uz redukciju broja doza potonjeg), a one starije od 75 i lošeg stanja samo rituksimabom i visokim dozama metotreksata. Kod netransplantiranih bolesni-

ka se preporučuje konsolidirati remisiju zračenjem mozga.

Nije bilo bitnijih promjena u preporukama o liječenju perifernih T-limfoma NOS. Brentuksimab vedotin je terapija izbora za sustavni ALCL koji nije odgovorio na prvu liniju liječenja ili je ušao u relaps. Za prvu liniju liječenja NK staničnih limfoma preporučuje se SMILE kemoterapija, uz zračenje ili ATKS za konsolidaciju remisije. Preporučena prva linija liječenja starijih bolesnika s angioimunoblastičnom inačicom PTCL-a je kombinacija ciklosporina, steroida i ivIg.

Bolesnike u stadiju I i II Hodgkinovog limfoma s nepovoljnom prognozom treba liječiti s 2 ciklusa eBEACOPP-a, 2 ABVD-a i zračenjem ili s 4 ciklusa ABVD-a i zračenjem. Bolesnike mlađe od 60 godina u stadiju III i IV treba liječiti sa 6 ciklusa eBEACOPP-a ili ABVD-a. U svim slučajevima u kojima se koristi ABVD, preporučuje se nakon 1-2 ciklusa napraviti PET pa, ako je pozitivan (Deauville 4 ili 5), promijeniti terapiju u eBEACOPP. Procjenu odgovora bolesnika, koji su kandidati za ATKS, treba provoditi PET-CT-om. Ako su postigli PR, treba ih autotransplantirati i nastaviti liječenje monoterapijom brentuksimabom. Ako nisu postigli niti PR, treba pokušati postići remisiju kombinacijom bendamustina i brentuksimaba pa ih tek onda autotransplantirati. Potonja kombinacija se preporučuje i za bolesnike koji uđu u relaps nakon ATKS.

Od alternativnih protu-CD20 protutijela, ofatumumab se isprva u bolničkim uvjetima uz odgova-

rajuće mjere opreza može pokušati u bolesnika alergičnih na rituksimab. Obinutuzumab je indiciran za uvodnu terapiju i terapiju održavanja u bolesnika sa CD20+ indolentnim limfomom refraktornim ili u progresiji nakon manje od 6 mjeseci od završetka liječenja kombinacijom rituksimaba i optimalne kemoterapije.

Bolesnicima, koji su PET+, a po svemu drugom u remisiji, treba pokušati bioptirati PET+ lezije. Ako to nije moguće, preporučuje se ponoviti PET-CT za 4-6 i 10-12 mjeseci. Ako nema progresije, ne treba ih liječiti niti ponavljati PET. U bolesnika s limfomom treba izbjegavati PET bez dijagnostičkog CT-a. Takav oblik pregleda je koristan samo u procjeni proširenosti bolesti kod bolesnika koji su prethodno već napravili CT toraksa, abdomena i zdjelice, u procjeni interim odgovora te u završnoj procjeni odgovora u bolesnika koji su po interim CT-u bili u kompletnoj remisiji.

Transplantaciju alogeničnih matičnih krvotvornih stanica treba razmotriti u bolesnika mlađih od 65 godina s HL-om, MCL-om ili B-LCL-om u relapsu nakon ATKS-a (ili kod kojih ATKS nije bilo moguće učiniti zbog nemogućnosti da se prikupi odgovarajući transplantat) koji su u PR ili KR. Izbor darivatelja je srodni > haplo > nesrodni, a koristi se kondicioniranje smanjenog intenziteta. U ATKS-u se, zbog cijene i teškoća s opskrbom, umjesto karbomustina može koristiti bendamustin u dozi od 160 mg/m².

Liječenje starijih bolesnika s B-velikostaničnim limfomom - retrospektivna KROHEM-ova studija*

Zdravko Mitrović¹, Dino Dujmović², Vlatko Pejša¹, Antica Duletić-Načinović³,
Slobodanka Ostojić-Kolonić⁴, Ivo Radman², Sandra Bašić-Kinda², Petar Gaćina⁵,
Radmila Ajduković-Stojisavljević¹, Ljubica Škare-Librenjak⁶, Vlatka Periša⁷,
Igor Aurer², Damir Nemet²

Zavod za hematologiju ¹KB Dubrava, ²KBC Zagreb, ³KBC Rijeka,
⁴KB Merkur, ⁵KBC Sestre Milosrdnice, ⁶KBC Split, ⁷KBC Osijek

Adresa autora za kontaktiranje:

Dr. sc. Zdravko Mitrović, dr. med.

Zavod za hematologiju

Klinika za unutarnje bolesti

Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

E-pošta: mitrovic@mef.hr

Uvod

Otprilike polovica bolesnika s B-velikostaničnim limfom (B-LCL) su stariji od 60 godina. Zbog komorbiditeta koji često ograničavaju terapijski pristup, njihov ishod liječenja je lošiji nego kod mlađih bolesnika.

Ciljevi i metode

Kako bismo procijenili utjecaj dobi, rizičnih faktora i vrste liječenja na preživljenje bolesnika, analizirali smo podatke iz opservacijske studije bolesnika liječenih rituksimabom koja se provodila tijekom 2007. i 2008. godine u 15 kliničkih i općih bolnica. Ukupno 218 bolesnika starijih od 60 godina je uzeto iz navedene studije, a pridodani su i bolesnici iz KB Dubrava i KBC Zagreb čime je broj bolesnika povećan na 304.

Rezultati

Značajke bolesnika

Medijan dobi bolesnika je 73 godine (u rasponu od 60 do 90 godina), 144 muškaraca i 160 žena. Ukupno 205 bolesnika liječeno je R-CHOP protokolom (s tim da kod većine bolesnika nema podataka o eventualnoj redukciji doze doksorubicina što se u nekim centrima često prakticira u ovoj grupi bolesnika). Od ostalih protokola, 27 bolesnika liječeno je R-COP-om (izostavljen doksorubicin), 24 R-CNOP-om (s mitoksantronom umjesto doksorubina), 20 R-DA-EPOCH-om, 9 R-CEOP-om (etopozid umjesto doksorubicina). Preostalih 19 bolesnika je liječeno drugim protokolima ili samo radioterapijom.

Preživljenje

Nakon medijana praćenja od 52 mjeseca, procijenjeno petogodišnje preživljenje bez događaja (EFS) bilo je 43%, a petogodišnje ukupno preživljenje (OS) 47%. Točno 50% bolesnika je bilo živo u trenutku zadnjeg kontakta. Najčešći uzroci smrti bili su osnovna bolest, infekcije i srčane smrti. Ukupno 52% bolesnika je umrlo za vrijeme prve linije liječenja, 24% u remisiji, a 24% u relapsu. Zabilježeno je 16 sekundarnih tumora.

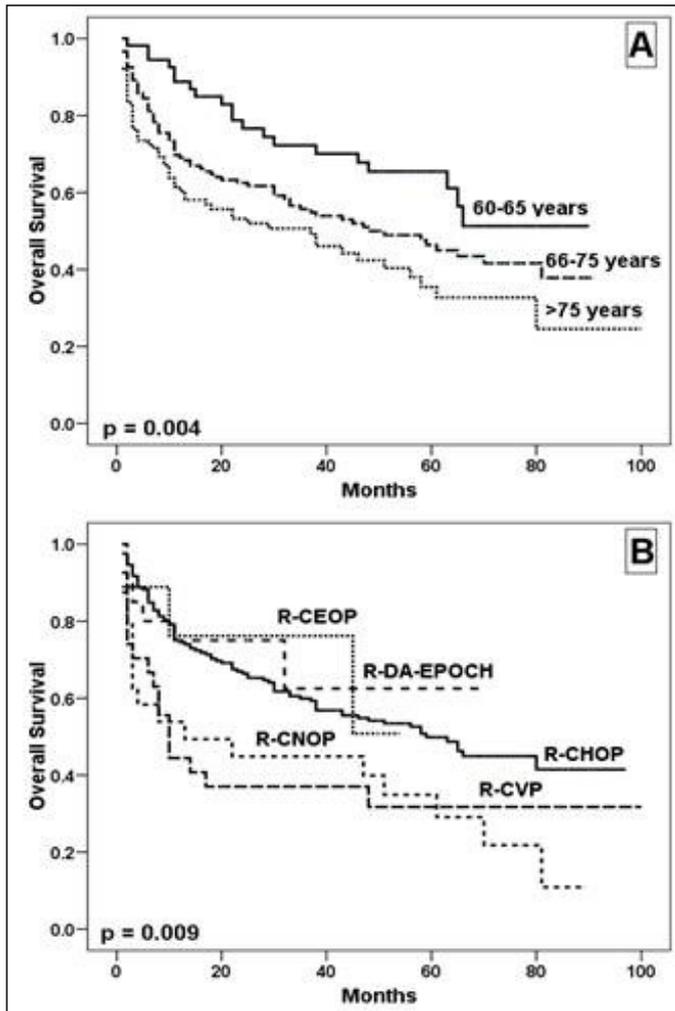
Prognostički faktori

Međunarodni prognostički indeks prilagođen dobi (aaIPI) dobro je korelirao s EFS-om ($p = 0.002$) i OS ($p = 0.001$). Spol, veličina tumorske mase preko 5cm i ekстранodalna lokalizacija bolesti nisu bili povezani s preživljenjem, dok je prisutnost B simptoma bila prediktor lošijeg preživljenja - EFS ($p = 0.002$), OS ($p < 0.001$).

Rastuća dob je također negativno utjecala na ukupno preživljenje: bolesnici između 60 i 65 godina imali su petogodišnji OS 65%, oni između 66 i 75 godina imali su petogodišnji OS 46%, a kod starijih od 75 godina OS je bio 38%, $p = 0.004$ (Slika 1A).

Vrsta liječenja također je utjecala na EFS i OS: bolesnici liječeni R-CVP-om i R-CNOP-om imali su najlošije preživljenje, dok su oni liječeni R-CEOP-om ili R-DA-EPOCH-om imali su ishod nešto bolji ili jednak onima liječenim R-CHOP-om; $p = 0.025$ za EFS i $p = 0.009$ za OS (Slika 1B).

Slika 1. Ukupno preživljenje bolesnika prema: A) dobi, B) protokolu liječenja.



Zaključak

R-CHOP ostaje standard liječenja starijih bolesnika s B-LCL-om. Prisutnost B-simptoma i nepovoljniji aaIPI prediktori su lošijeg ishoda. Također, preživljenje opada s dobi: granične vrijednosti dobi od 65 odnosno 75 godina dobro diskriminiraju razliku u preživljenju. Zanimljivo, R-CNOP ima skroman učinak, jednak kao i R-COP. Etopozid predstavlja dobru alternativu antraciklinima za bolesnike s kardijalnim komorbitetima, dok je R-DA-EPOCH dobra opcija kod limfoma s nepovoljnim prognostičkim značajkama.

* Rad je objavljen u knjizi sažetaka EHA kongresa. *Haematologica* 2016; 101(s1): 702.

Klinički rezultati liječenja „double-hit“ limfoma

Željko Prka, dr. med.

Zavod za hematologiju

Klinika za unutarnje bolesti

Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

E-pošta: zeljkoprka@yahoo.com

„Double-hit“ limfomi su heterogena skupina agresivnih B limfoma koja ima preuredbu c-myc i bcl-2 gena. Ponekad, moguća je i drugačija kombinacija –myc/bcl6 (ili čak kombinacije sa ccdn1, bcl3). U slučajevima da postoje 3 istovremene preuredbе, najčešće myc/bcl2/bcl6, takve limfome nazivamo „triple-hit“ limfomima.

Strogo definirano, limfomi moraju imati dokazane kromosomske promjene u navedenim lokusima da bi se nazvali D ili THL.

Međutim, aktivacija navedenih gena moguća je i drugačijim mehanizmima zbog čega limfomi mogu imati pojačanu ekspresiju myc, bcl2 i/ili bcl6 na imunohistokemiji, a bez dokazane preuredbе gena. U takvim slučajevima limfome nazivamo „double/triple-expressor“ limfomima.

Patohistološki, većina ovih limfoma su ili difuzni velikostanični B limfomi (DLBCL) ili neklasificirani B limfomi BCL-U (smatra se da su oko 5-15% DLBCL-a „double-hit“)

Generalno, rezultati liječenja standardnom terapijom (R-CHOP) i *double (triple) hit* i *expressor* limfoma su značajno lošiji od limfoma koji nemaju navedene promjene/ekspresiju, a subanalize u nekoliko studija pokazuju značajno lošije ukupno preživljenje za grupu bolesnika s DHL-om. Iako broj tih bolesnika nije velik, a studije su retrospektivne, zaključak je da je R-CHOP 21 neadekvatna terapija.

Upravo radi toga, te činjenice da se radi o biološki agresivnim limfomima razvila se ideja intenziviranja protokola, nastala prema modelu liječenja Burkittovog limfoma. Problem s navedenim pristupom je upitna podnošljivost i toksičnost terapije s obzirom na dob bolesnika jer je medijan u većini skupina >60 g.

Većina studija koje su se bavile rezultatima liječenja DHL-a su retrospektivne. Tako su u radu Li-ja i sur. uspoređivani bolesnici liječeni R-CHOP (39%) ili R-HyperCVAD-om (57%). U grupi od 55 bolesnika (23 DLBCL, 33 BCL – U), OS je bio 18.6 mjeseci, a zaključak je da ni intenzivniji protokol niti SCT nisu povećali PFS/OS.¹

U velikoj studiji Petrich-a i suradnika analizirano je ukupno 311 bolesnika koji su bili liječeni sljedećim protokolima: R-CHOP (32%), R-HyperCVAD/MA (21%), R-CODOX – M/IVAC (14%) te R –DA-EPOCH (21%). Zaključak studije je da su svi intenzivniji protokoli su bolji od R-CHOP-a u PFS-u, ali ne u OS-u. Autori su formirali i novi prognostički indeks koji uključuje Ann Arbor stadij 3 i 4, LDH 3x>ULN, CNS i leukocitozu, i kada se rezultati korigiraju prema ovim faktorima postoji značajna razlika i za OS. Od svih korištenih protokola R-DA-EPOCH ima najviši stopu ORR-a i CR-a. Prema podacima i u ovoj studiji autologna SCT je bez dodatnog benefita (89 bolesnika ukupno, 39 u prvoj KR).²

U radu Okija i sur. 129 bolesnika primalo je jedan od sljedećih protokola: R-CHOP, R-HyperCVAD-MA, R-DA-EPOCH.³ Rezultate prikazuje Tablica 1.

Protokol	CR	EFS (2 godine)
R-DA-EPOCH	68%	67%
R-HyperCVAD/MA	70%	32%
R-CHOP	20%	25%

U grupi koja je primala R-DA-EPOCH postoji tendencija prema boljem OS-u (p=0.057). No, važno je istaknuti da je 50% bolesnika iz grupe koja je primala R-DA-EPOCH autotransplantirano s ciljem konsolidacije dogovora. Ukupno transplantacija nije donijela dodatni benefit (p=0.155). Analizom bolesnika s uznapredovalom bolesti koji su transplantirani, postoji tendencija prema boljem EFS-u (0.065) čime se možda mogu objasniti i bolji rezultati u R-DA-EPOCH grupi.

Autori zaključuju da je njihov trenutni stav R-DA-EPOCH s potencijalnom ASCT-om kao konsolidacijom u bolesnika koji odgovore na terapiju.

Studija Howlett-a i suradnika je najveća studija i ujedno i prva meta analiza kliničkih ishoda u „double-hit“ limfomima. U analizu je bilo uključeno 11 studija sa ukupno 394 bolesnika. R-CHOP je primilo 180 bolesnika, R-DA-EPOCH 91 bolesnik, a drugi intenzivniji (DI) protokoli 130 bolesnika. Nije bilo značajnih razlika u karakteristikama bolesnika u ove tri grupe (medijan dobi 60, medijan Ki67 88%, 53% IPI \geq 3)

Protokol	PFS (mj)	OS (mj)
R-CHOP	12.1	21.4
R-DA-EPOCH	22.1	31.4
DI	18.9	25.2

Statistički našao se značajno bolji PFS za R-DA-EPOCH u usporedbi s R-CHOP-om. Nema statistički značajne razlike u OS-u za sve protokole.⁴

Kao zaključak navedenih radova može se reći da intenzivniji/dinamički protokoli pružaju bolji PFS, no ostaje pitanje eventualne konsolidacije da bi se rezultati prenijeli i na ukupno preživljenje (novi lijekovi?, SCT?). U većini radova DA-EPOCH pokazuje najbolje rezultate u PFS-u.

No, rezultati liječenja DHL-a ostaju loši unatoč intenzitetu indukcijskih protokola. Uzevši u obzir agresivnost i nezadovoljavajuće uspjehe u liječenju potreban je rutinski screening visokorizičnih DLBCL-a na myc i bcl2 preuredbe (FISH) uz, naravno, potrebu za novim studijama i lijekovima (ciljana terapija - inhibicija myc-a i bcl2 – BET inhibitori i BH3 mimetici, te kombinacija sa intenzivnijom/dinamičkom kemoterapijom). Što se tiče transplantacije rezultati pokazuju da autologna SCT ne doprinosi poboljšanju OS-a, a prema literaturi, oko 50 bolesnika koji su alotransplantirani nakon DI-a imaju bolji OS. No, uzevši u obzir mali broj bolesnika, traženje donora, rizike mijeloablacije i GvHD-a (dob!) alogenična transplantacija vjerojatno neće imati veći utjecaj u liječenju ovih bolesnika.

Literatura:

1. Li S, Lin P, Fayad LE, et al. B-cell lymphomas with MYC/8q24 rearrangements and IGH@BCL2/t(14;18)(q32;q21): an aggressive disease with heterogeneous histology, germinal center B-cell immunophenotype and poor outcome. *Mod Pathol.* 2012;25:145-156.
2. Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B, et al: Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: A multicenter retrospective analysis. *Blood* 124:2354-2361, 2014.
3. Oki Y, Noorani M, Lin P, et al: Double hit lymphoma: *Br J Haematol* 166:891-901, 2014.
4. Howlett C, et al: Front-line, dose-escalated immunochemotherapy is associated with a significant progression-free survival advantage in patients with double-hit lymphomas: a systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol.* 2015 Aug;170(4):504-14.

Citogenetika „double-hit“ limfoma

Ružica Lasan-Trčić¹, Ika Kardum-Skelin²,
Slobodanka Ostojić-Kolonić³

¹Odjel za citogenetiku, Klinički bolnički centar Zagreb,
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

²Klinički zavod za patologiju i citologiju, KB Merkur,
Zagreb, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

³Klinika za internu medicinu, KB Merkur, Zagreb,
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Adresa autora za kontaktiranje:

Ružica Lasan-Trčić

Odjel za citogenetiku, Klinički bolnički centar Zagreb,
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

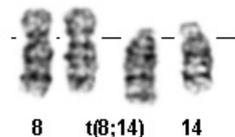
E-pošta: lasan_ruzica@hotmail.com

Stečene kromosomske abnormalnosti karakteristične su malignih bolesti ljudi. U kliničkoj onkologiji, informacije dostupne iz uzoraka tumora danas su praktično sadržaj logistike, ali s ograničenjem u vremenu dobivanja informacija kao i cijenom koštavanja. Najveći izazov je interpretacija tih sekvenci tumorigeneze te kako promjene genoma iskoristiti što efikasnije u ciljanom tretmanu (1).

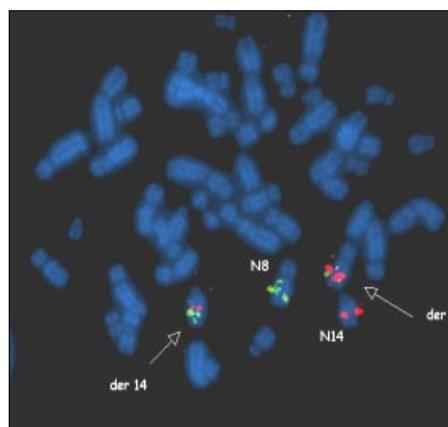
Zloćudne tumore karakteriziraju genetske promjene koje se u većini slučajeva mogu otkriti citogenetičkim metodama. Citogenetička istraživanja na velikom broju tumora ukazuju da kariotipske promjene nisu slučajno raspoređene u genomu, te su one često tumor-specifični klonski poremećaji. Patogenetski je najvažnije identificirati tzv. primarne klonske poremećaje. Često je samo jedan kariotipski događaj prisutan u stanici i ta se promjena smatra primarnom i specifičnom. Mehanizmi koji vode u malignu proliferaciju uključuju kromosomske translokacije, amplifikaciju gena, somatsku mutaciju i gensku deleciju. Detaljna karakterizacija ovih kromosomskih abnormalnosti postavila je temelj za klasifikaciju bolesti i definiranje prognoze te praćenje odgovora na liječenje (2). Dva su puta odgovorna u inicijaciji progresa neregulatorne proliferacije malignih stanica pri čemu se isključuje odnosno ukida normalna regulacija ekspresije protoonkogena ili se gubi ekspresija tumor-supresor gena (3).

Samo tri godine nakon Nowellova i Hungerfordova otkrića „Philadelphia“ kromosoma 1960. godine (4) prva ponavljajuća kromosomska abnormalnost opisana je u Burkitt limfomu (5). Tek kasnije je utvrđeno da je to klasična translokacija t(8;14)

(q24;q32) u koju su uključeni MYC-onkogen i IGH kompleks (Slika 1A. i Slika 1B.) (6).



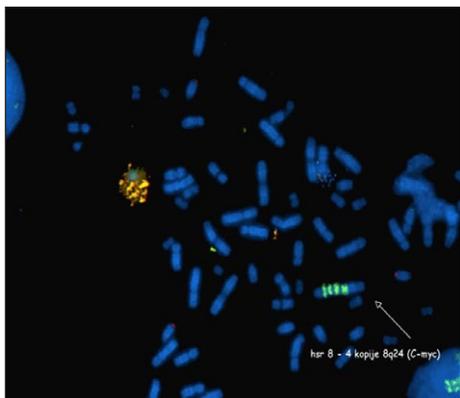
Slika 1A. Parcijalni kariotip translokacije t(8;14) (q24;q32) Burkittova limfoma (uzorak dobiven punkcijom koštane srži, GTG-oprugani kromosomi).



Slika 1B. Metafazni FISH s translokacijom t(8;14) (q24;q32) Burkittova limfoma. Strelicom označena fuzija C-MYC—IGH na deriviranom kromosomu 14 i kontrolna hibridizacija na 8q24 (uzorak dobiven punkcijom limfnog čvora tankom iglom).

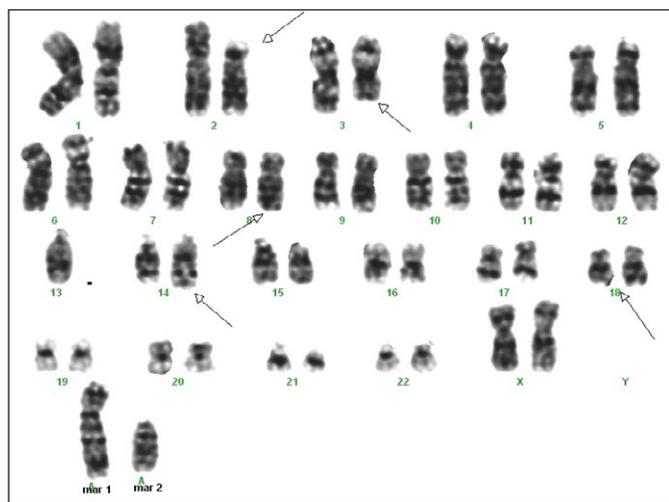
Nakon toga slijedi otkrivanje niza kromosomskih translokacija, neke su postale karakteristična promjena važna u dijagnosticiranju limfoma, dok su druge sekundarne promjene uključene u tumorsku progresiju. Ponavljajuće kromosomske translokacije mogu se identificirati u > 90% slučajeva Burkittova limfoma (*engl.* Burkitt lymphoma, BL), limfoma plaštenih stanica (*engl.* Mantle cell lymphoma, MCL) i nodalnog limfoma (*engl.* Follicular lymphoma, FL) gradusa 1 i 2 i smatraju se primarnim solitarnim događajem za njihov nastanak. Dok su u drugim limfomima, pogotovo u difuznom velikostaničnom B limfomu (*engl.* Diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), nađena mnogobrojna mjesta loma i translokacije uz numeričke abnormalnosti (duplikacija ili amplifikacija i/ili delecija) (7). U takvom slučaju uvijek je gotovo nemoguće identificirati primarni događaj u tumorigenezi i progresiji tumora. Primjerice, kompleksnost oslikava uključenost

MYC-onkogen na mjestu loma 8q24 u limfomage-nezi. MYC rearanžmani opisani su kao primarni događaji u razvoju Burkitt limfoma u translokaciji t(8;14) ili varijante translokacije t(2;8)(p12;q24) i t(8;22)(q24;q11), kao duplikacija ili amplifikacija (Slika 2.), ali MYC je također često involviran u tumorsku progresiju i u druge tipove limfoma (8). Rearanžmani s uključenim MYC nalaze se u 5-20% DLBCL.



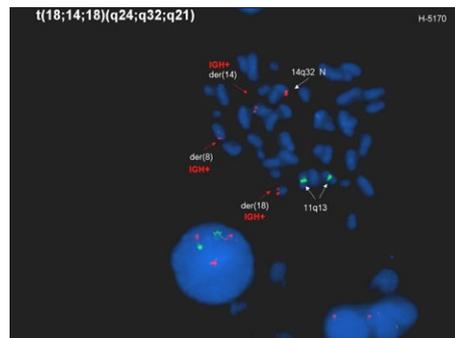
Slika 2. Metafazni FISH sa sondom za 8q24 (zeleno) identificira amplifikaciju C-myc, hsr(8)(q24) u četiri kopije (uzorak dobiven punkcijom koštane srži).

U više od pola ovih slučajeva dodana kromosomska abnormalnost je translokacija t(14;18)(q32;q21) (Slika 4A. i Slika 4B.). Ovi „double-hit“ ili „dual-hit“ limfomi (9) često su kompleksnog kariotipa, ponekad uljučujući i mjesto loma 3q27(BCL6) kao „triple hit“ limfomi. FL i DLBCL najčešće su proučavani s obzirom na IG gen uključen u translokaciju. Ove kompleksnosti detektiraju se konvencionalnom citogenetikom koja predočuje istovremeno strukturne i numeričke promjene genoma (10).

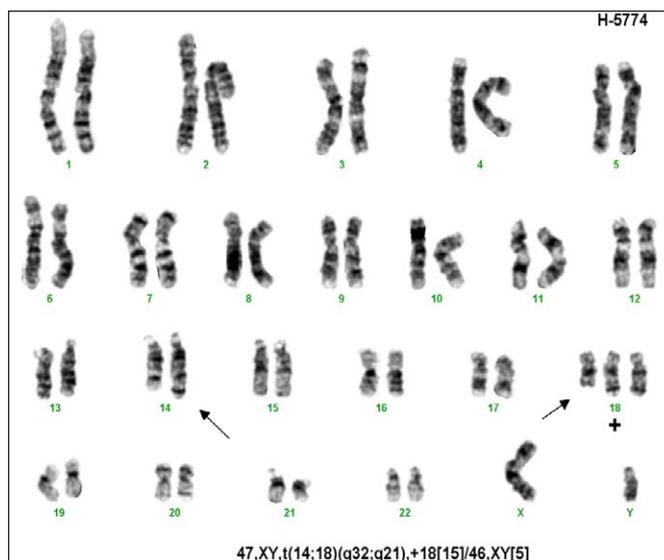


Slika 4A. Kompleksni kariotip 47,XX,del(2p),del(3q),t(8;14;18),-13,+2mar difuznog

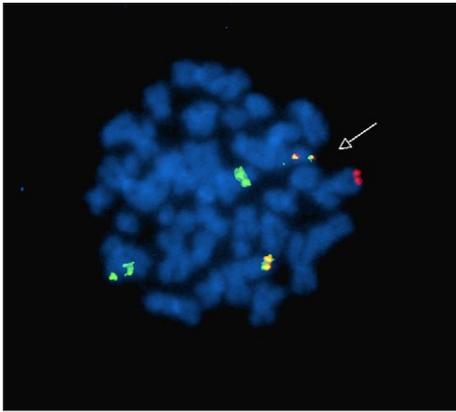
veliko B-stanični limfom koji pripada u „double-hit“ limfome. Istovremena translokacija između MYC, BCL2 I IGH (uzorak dobiven punkcijom limfnog čvora tankom iglom, GTG-oprugani kromosomi).



Kako su za B-stanične ne Hodgkinove limfome uobičajene kromosomske translokacije u kojima sudjeluju geni za imunoglobulin (IGH) pozicionirani u 14q32 regiji. Područje imunoglobulinskog teškog lanca IGH (*engl.* Immunoglobulin Heavy, IGH) jedno je od najkompleksnijih regija u ljudskom genomu (Croce i sur. 1979). Ljudski IGH kompleks nalazi se na telomernom dijelu dugog kraka kromosoma 14 u regiji 14q32.33 (Slika 3A. i Slika 3B.). Sastoji se od 123 do 129 IGHV gena, ovisno o haplotipu. 27 IGHD segmenata u 7 podskupina, 9 IGHJ segmenata i 11 IGHC gena. Orijehtacija lokusa utvrđena je analizom translokacija u leukemijama i limfomima u koje je uključen IGH lokus (11).



Slika 3A. Hiperdiploidni kariotip nodalnog limfoma s translokacijom t(14;18)(q32;q21) i prekobrojnim kromosomom 18 (uzorak dobiven punkcijom limfnog čvora tankom iglom, GTG-oprugani kromosomi).



Slika 3B. Metafazni FISH s translokacijom $t(14;18)$ ($q32;q21$). Strelicom označena fuzija IGH-BCL2 (uzorak dobiven punkcijom limfnog čvora tankom iglom).

Dvije zajedničke translokacije uključuju BCL2 (18q21) i MYC (8q24) gen. Genu Bcl-2 ime potječe od B-stanica limfoma 2 (*engl.* B-cell lymphoma 2), kao drugom članu niza proteina početno opisanih u kromosomskim translokacijam koje uključuju kromosome 14 i 18 folikularnih limfoma. BCL2 je inhibitor apoptoze, što odgađa staničnu smrt i dovodi do stanične akumulacije (12). Translokacija $t(14;18)$ ($q32;q21$) dovodi u jukstapoziciju BCL2 s IGH s genom pojačivačem, što rezultira prekomjernu ekspresiju BCL2.

MYC (*engl.* *v-myc avian myelocytomatosis viral oncogene homolog*, MYC) je visoko regulatorni gen smješten na kromosomu 8q24, služi kao faktor transkripcije s različitim ulogama, uključujući stanični rast, biosintezu i regulaciju staničnog ciklusa. Pokazalo se da su translokacije MYC gena odgovorne i za proliferaciju. Translokacije MYC onkogeni su karakteristika i Burkitt limfoma, ali se često susreću i DLBCL, „dvostruki-hit“ limfomu (DHL), plazmablastičnom limfomu i u transformiranim limfomima, osobito onima koji proizlaze iz folikularnog limfoma (Citogenetičke promjene MYC gena doprinose distinkciji DLBCL-a od Burkittovog limfoma. U nekim studijama nađeno je da su marker za lošu prognozu, ali ne u svima (13).

Pojam „double-hit“ limfom uključuje vjerojatno kombinaciju istovremene mutacije MYC, BCL2 i IGH gena, potpuna molekularna aktivnost je još nejasna, ali npr. DLBCL s translokacijom oba i MYC i BCL2 gena u DHL, karakterizira slab odgovor na standardnu terapiju. DH limfomi su klasificirani heterogeno no uglavnom kao DLBCL. DHL limfomi često su opisani s lošim prognostičkim parametrima, iako se liječe terapijom visokog intenziteta. U usporedbi s tim DHL limfomi, koji uključuju BCL6

i MYC su daleko rjeđi, a zapravo većina tih slučajeva predstavlja uključivanje BCL2, BCL6 i MYC kao „triple-hit“ limfomi te su boljeg ili dobrog prognostičkog ishoda. Uključivanje CCND1 (11q13) i MYC može biti relativno često, velika većina ih klasificira kao agresivna varijanta limfoma plaštenih stanica (4A i B)(14).

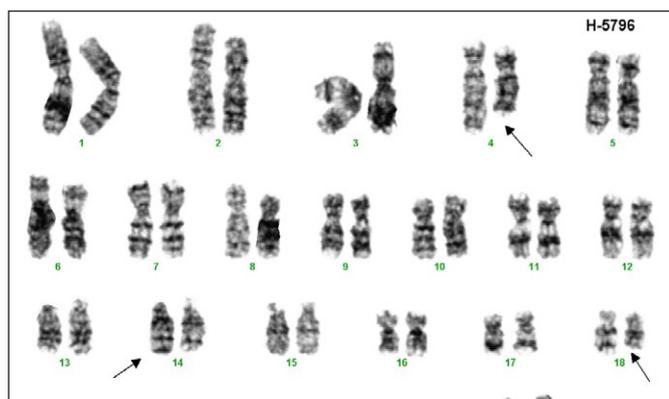
Dugi niz godina u hematologiji rutinski se koristi klasična citogenetička analiza uzoraka koštane srži, a kariotipski rezultati sa sigurnošću klasificiraju akutne mijeloidne leukemije temeljeno na klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) iz 2008. godine (*engl.* World Health Organization, WHO).

Limfoidne neoplazme još su daleko od rasvjetljavanja njihove kompleksne biologije, uz njihove morfološke i kliničke različitosti. Iako je Das još 1999. godine isticao uvrštavanje punktata limfnog čvora tankom iglom (*engl.* fine-needle aspiration, FNA) u prvu liniju dijagnostike, do danas tako citogenetički obrađeni maligni limfomi su rijetki (15). Postavlja se pitanje: kako uvid u genom konvencionalnom citogenetičkom analizom s vrijednim i potrebnim rezultatima nije uvijek postavljen kao „zlatni standard“ u rutinskom dijagnosticiranju limfoma?

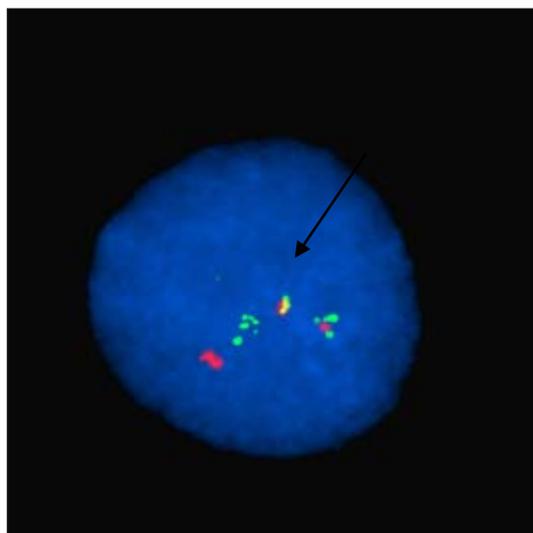
Odgovor je: u logističkom pristupu i tehničkim poteškoćama koji stoje na putu rutinskoj upotrebi konvencionalne citogenetičke analize. Potreban je svjež FNA uzorak tumorskog tkiva relativno većeg volumena koji mora u nekoliko sati od uzimanja biti stavljen u obradu. Sljedeća prepreka je visoka specijaliziranost osoblja pri odabiru uzorka i u kultiviranju stanica limfoma, pripremi visoko rezolucijskih metafaza, i konačno, gotovo uvijek, analizirane metafaze su kompleksnog kariotipa. Pri ovako zahtjevnoj obradi limfatičnog tkiva ograničavajući faktor je i vrijeme potrebno za izradu nalaza, uz dakako, i isplativost ovakve osjetljive metode. Sve ovo postavlja metodu teško provodljivom u rutinskim citogenetičkim laboratorijima.

Uz ove poteškoće problem lažnog rezultata je u kompeticiji između tumorskih i normalnih stanica, što je izvan vanjske kontrole i nepredvidivo je. Primjerice, citogenetički rezultat rasta nekih indolentnih limfoma i mijeloma može dati samo normalan kariotip. Ovakvi problemi prevladavaju se i nadopunjuju tehnikom FISH, ili nekim drugim molekularnim metodama. Ograničavajući faktor korištenja samo tehnike FISH je taj što se detektiraju samo specifične abnormalnosti, dok ukupan uvid u genom koji se dobije konvencionalnom citogenetikom je izgubljen, npr. kompleksni kariotip Burkittova limfoma i FISH identifikacija samo fuzijskog gena prika-

zani su na Slici 5A. i Slici 5B. To mogu biti klinički važne dodatne promjene (ili njihov izostanak) koje su i dijagnostički i prediktivno važne. Primjerice, dijagnostika Burkittova limfoma nije ovisna samo o glavnoj prisutnosti mjesta loma na 8q24(MYC) nego i o prisustvu kompleksnog kariotipa. Kao solitarna promjena translokacija (8;14) ili varijante, javljaju su u 30-40% slučajeva BL-a. U ostalim slučajevima nađene su jedna ili dvije dodatne abnormalnosti (uglavnom promjene u 1q, trisomija 7, trisomija 12 kao i aberacije 13q regije). Stoga, kombinacijom različitih dijagnostičkih metoda i pažljivom interpretacijom dobivenih vrijednosti kliničari dolaze do saznanja koja su vrijedna u predikciji i tretmanu limfatičnih neoplazmi (16,17).



Slika 5A. Kariotip s translokacijom $t(8;14)(q24;q32)$ i dodatnom citogenetičkom promjenom Burkittova limfoma (uzorak dobiven punkcijom limfnog čvora tankom iglom).



Slika 5B. Interfazni FISH s identifikacijom samo translokacije $t(8;14)(q24;q32)$ Burkittova limfoma, strelicom označena fuzija C-MYC—IGH.

Općenito, demonstracija bilo kojeg abnormalnog kariotipa, uz druge dijagnostičke metode, pru-

ža neovisnu potvrdu prisutnosti neoplazme; s druge strane, slučajevi, u kojima je ona jedini nehistološki dokaz postojanja, su relativno rijetki. Čak se i ova opservacija mora interpretirati s ponešto opreza, u slučaju postojanja klonalne populacije, iako nikakav drugi dokaz o postojanju neoplazme nije nađen. Pronalazak abnormalnog kariotipa u samo jednom slučaju reaktivne hiperplazije upućuje na to da su konvencionalna citogenetička istraživanja nedovoljan analitički alat i nepotrebna je u obradi slučajeva u kojima histološki i imunofenotipski nalazi upućuju na limfoidnu hiperplaziju. S druge strane, citogenetičke studije dovele su do opširnijih obrada otkrića suptilnih neoplazmi. Druga istraživanja su dovela do zaključka da slučajevi s naoko benignom limfoidnom hiperplazijom s klonalnim citogenetičkim abnormalnostima, nose veliki rizik razvoja evidentnog limfoma, isti su autori također dijagnosticirali naknadnu pojavu limfoma u 7 od 17 slučajeva, u kojima su primarne biopsije otkrile benignu hiperplaziju, s normalnim ili nekompletnim kariotipom (18). Mnoga su sporna i neriješena pitanja s obzirom na identifikaciju vrlo agresivnih DHL/THL-a. Tako grupa GFCH u radu iz 2016. godine (*fran.* Groupe francophone de cytogénétique hématologique, GFCH) preporučuje i dalje klasični citogenetski pristup u kombinaciji s tehnikom FISH. Buduća istraživanja trebala bi pomoći u razjašnjavanju najboljih kriterija za prepoznavanje DHL/THL-a i definirati bolju klasifikaciju limfoma prema SZO 2008. koja je sad u reviziji (19).

U svijetu molekularne genetike najnovija dostignuća metoda sljedeće generacije sekvenciranja (*engl.* Next-Generation Sequencing, NGS) su revolucionizirala biološka istraživanja. Dostupnošću brojnih tehnologija NGS-a od ključne važnosti su faktori koje treba uzeti u obzir pri odabiru pravog sustava za laboratorij kao što su: usklađenost dobivenih vrijednosti, točnost analize kao i jednostavna analiza podataka, pouzdana podrška instrumenta, kao i skalabilnost. Soga je nepoznato hoće li se tradicionalna norma prakticirana u citogenetici već danas izmijeniti novim tehnološkim dostignućima.

Literatura:

1. Mendelsohn J. Personalizing oncology: perspectives and prospects. *J Clin Oncol*. 2013 May 20;31(15):1904-11.
2. Dave BJ, Nelson M, Sanger WG. Lymphoma cytogenetics. *Clin Lab Med*. 2011 Dec;31(4):725-61.
3. Mitelman F, Johansson B, Mertens F. Fusion genes and rearranged genes as a linear function of chromosome aberrations in cancer. *Nat Genet*. 2004 Apr;36(4):331-4.
4. Nowell PC, Hungerford DA. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science*. 1960B;132:1497.
5. Jacobs PA, Tough IM, Wright DH. Cytogenetic studies in Burkitt's lymphoma. *Lancet*. 1963 Nov 30;2(7318):1144-6.
6. Battey J, Moulding C, Taub R, Murphy W, Stewart T, Potter H, et al. The human c-myc oncogene: structural consequences of translocation into the IgH locus in Burkitt lymphoma. *Cell*. 1983;34:779-87.
7. Barrans S, Crouch S, Smith A, et al. Rearrangement of MYC is associated with poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the era of rituximab. *J. Clin. Oncol*. 2010 Jul 10;28(20):3360-5.
8. Ott G. Impact of MYC on malignant behavior. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014 Dec 5;2014(1):100-6.
9. Johnson NA, Savage KJ, Ludkovski O, et al. Lymphomas with concurrent BCL2 and MYC translocations: the critical factors associated with survival. *Blood*. 2009 Sep 10;114(11):2273-9.
10. Kluin P, Schuurink E. Molecular cytogenetics of lymphoma: where do we stand in 2010?. *Histopathology*. 2011 Jan;58(1):128-44.
11. Ruiz M, Pallarès N, Contet V, Barbié V, Lefranc MP. The Human Immunoglobulin Heavy Diversity (IGHD) and Joining (IGHJ) Segments. *Exp Clin Immunogenet*. 1999;16:173-8
12. Vogler M, Dinsdale D, Dyer MJ, Cohen GM. "Bcl-2 inhibitors: small molecules with a big impact on cancer therapy. *Cell Death Differ*. 2009 Mar;16(3):360-7.
13. Perry AM, Alvarado-Bernal Y, Laurini JA, Smith LM, Slack GW, Tan KL, Sehn LH, Fu K, Aoun P, Greiner TC, Chan WC, Bierman PJ, Bociek RG, Armitage JO, Vose JM, Gascoyne RD, Weisenburger DD. MYC and BCL2 protein expression predicts survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab. *Br J Haematol*. 2014 May;165(3):382-91.
14. Swerdlow SH. Diagnosis of 'double hit' diffuse large B-cell lymphoma and B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and Burkitt lymphoma: when and how, FISH versus ICHematology 2014 2014:90-99;
15. Das DK. Value and limitations of fine-needle aspiration cytology in diagnosis and classification of lymphomas: A review. *Diagn Cytopathol*. 1999 Oct;21(4):240-9.
16. Le Gouill S, Talmant P, Touzeau C, et al. The clinical presentation and prognosis of diffuse large B-cell lymphoma with t(14;18) and 8q24/c-MYC rearrangement. *Haematologica*. 2007 Oct;92(10):1335-42.
17. Fernandez V, Salamero O, Espinet B, et al. Genomic and gene expression profiling defines indolent forms of mantle cell lymphoma. *Cancer Res*. 2010 Feb 15;70(4):1408-18.
18. Cook JR, Shekhter-Levin S, Swerdlow SH. Utility of Routine Classical Cytogenetic Studies in the Evaluation of Suspected Lymphomas. *Am J Clin Pathol*. 2004;121(6):826-35.
19. Lefebvre C, Callet-Bauchu E, Chapiro E, Nadal N, Penther D, Antoine-Poirel H. Cytogenetics in the management of lymphomas and lymphoproliferative disorders in adults and children: an update by the Groupe francophone de cytogénétique hématologique (GFCH). *Ann Biol Clin (Paris)*. 2016 Oct 1;74(5):568-587.

Nove smjernice za liječenje kronične limfocitne leukemije - travanj 2016.

**Branimir Jakšić¹, Vlatko Pejša²,
Slobodanka Ostojić-Kolonić¹, Ika Kardum-Skelin¹,
Sandra Bašić-Kinda³, Božena Coha⁴,
Velka Gverić-Krečak⁵, Radovan Vrhovac³,
Ozren Jakšić², Igor Aurer³,
Jasminka Sinčić-Petričević⁶,
Antica Duletić-Načinović⁷, Damir Nemet³**

¹Klinička bolnica Merkur, ²Klinička bolnica Dubrava,

³Klinički bolnički centar Zagreb, ⁴Opća bolnica

Slavonski Brod, ⁵Opća bolnica Šibenik, ⁶Klinički

bolnički centar Osijek, ⁷Klinički bolnički centar Rijeka

Adresa autora za kontaktiranje:

Prof. dr. sc. Branimir Jakšić, dr. med.

KB Merkur i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

E-pošta: branimir.jaksic@zg.t-com.hr

Uvod

Na temelju zaključaka Krohema Radna skupina za KLL razmotrila je novosti u liječenju KLL-a u protekloj godini. Ovo je i dalje vrlo dinamično područje, publicirani su rezultati novih pokusa koji su doveli do novih odobrenja, ali je ukazano i na određene rizike što je dovelo do novih sigurnosnih upozorenja.

Vodeće svjetske preporuke (NCCN, UpToDate) su već reagirale modifikacijama dosadašnjih verzija.

Kako su nova liječenja uz bolju terapijsku učinkovitost u pravilu višestruko skuplja od do sada dostupnih liječenja, problem dostupnosti se zaoštava i u najbogatijim zemljama, a u našoj zemlji je područje KLL-a u posebno teškoj situaciji zbog niske startne vrijednosti.

Zbog svega navedenog smo u okviru radne skupine za B-KLL odlučili predložiti ažuriranje smjernica za liječenje B-KLL-a sa stručno-medicinskog stajališta na temelju do sada prihvaćenih i odobrenih terapijskih indikacija.

Sažetak glavnih novosti

Pokus RESONATE-2¹ je nedvojbeno pokazao učinkovitost (PFS i OS) ibrutiniba u usporedbi s klorambucilom u prvoj liniji liječenja. Rezultati su komparabilni i rezultatima GCLLSG CLL 11² terapije klorambucilom i obinutuzumabom. To je dovelo do FDA odobrenja ibrutiniba za prvu liniju KLL 04-03-2016.³

Pokus PROLONG⁴ je pokazao značajnu učinkovitost ofatumumaba (PFS, ali bez razlike u OS) u

usporedbi s opservacijom kod bolesnika koji su odgovorili na drugu ili treću liniju terapije. To je dovelo do FDA odobrenja 19-01-2016 za produženu terapiju kod bolesnika koji su postigli remisiju nakon najmanje dvije linije terapije.³

Pokus s venetoklaxsom (Abbvie & Genentech) na 106 prethodno liječenih bolesnika s del17p KLL⁵ doveo je do FDA odobrenja³ 11-04-2016 za drugu liniju terapije u ovoj indikaciji (KLL s del17p).

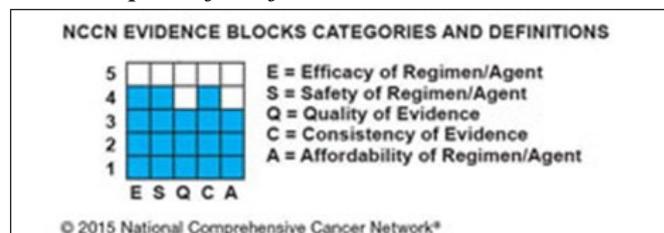
GILEAD je 17-03-2016 je izdao važno sigurnosno upozorenje za pokuse idelalisiba s rituksimabom i bendamustinom u KLL i NHL zbog povećanog broja teških nuspojava i smrtnosti, zbog čega su prekinuli 6 studija koje su bile u tijeku⁶. EMA je najavila da će se o tome očitovati, ali to do danas još nije učinjeno.

Postupak donošenja prijedloga

Na isti način kao i kod prijedloga za prethodnu verziju, pripremili smo podloge i proučili relevantne podatke o ključnim radovima na temelju kojih je došlo do odobravanja indikacija za nova liječenja. Pri tome smo konzultirali i vodeće preporuke na ovom području.⁸⁻¹¹

Predložena rangiranja pojedinog liječenja u novoj verziji i dalje temelje prvenstveno na prosuđivanju jačine, kvalitete i konzistencije prikupljenih dokaza o učinkovitosti i toleranciji, u skladu s konceptom blokova kategorija i definicija dokaza koje razvija NCCN.⁸

Slika 1. Opća definicija NCCN blokova



U ovom konceptu prva 4 atributa se odnose na stručno medicinske aspekte, a peti se odnosi na financijske aspekte. Smatramo da osnova rangiranja moraju biti stručno-medicinski razlozi, a to onda može postati racionalan okvir za donošenje odluka o načinu financiranja, a o čemu bitno ovisi dostupnost predloženih liječenja za bolesnike u našoj zemlji.

Na temelju strukturiranih pitanja provodili smo usuglašavanje unutar radne skupine više krugova, o odabiru lijekova (i kombinacija) i preferencijalnom redoslijedu preporučenih liječenja.

Zadržali smo i dalje osnovnu stratifikaciju u 4 stratumu (2x2) za bolesnike koji imaju indikacije za liječenje i to s obzirom na opće stanje bolesnika (na temelju dobi bolesnika i vrijednosti CIRS skora) i nalaz molekularne citogenetike prema dosadašnjim kriterijima.

Preporuke se i dalje razlikuju u slučaju prve linije terapije i terapije relapsa/refraktorne B-KLL, u kojoj je situacija složenija, pa su prikazane u odvojenim tablicama.

U svaki od stratumu ubacili smo za standardnu terapiju odobrene terapije prema preferencijalnom redoslijedu na temelju stručno-medicinskih razloga.

Postignut je potpuni konsenzus. Na temelju provedenog postupka smo formulirali zajednički prijedlog koji je usvojen na plenarnom sastanku Krohema U Osijeku 23. travnja 2016. godine u formi amandmana na dosadašnje Smjernice za dijagnostiku i liječenje kronične limfocitne leukemije.

Ažurirane terapijske preporuke

Nove preporuke (v.1.2016) prikazane su sumarno na tablici 5.12 za prvu liniju terapije, a na tablici 5.13 za liječenje relapsa/refraktorne B-KLL, koji su dio ažuriranog amandmana na Smjernice, koji se može naći on-line među postupnicima Krohema¹².

Slika 2. Naslovnica amandmana novih smjernica



Format tablica u preporukama ostao je isti. Smjernice za liječenje moraju dati opća načela i ne mogu zamijeniti kritičko kliničko prosuđivanje o svakom pojedinom bolesniku.

1. Tablica preporuka za **prvu liniju** terapije pokazuje u prvoj koloni stadij bolesti ovisno o prisutnosti indikacije za liječenje. Kod bolesnika bez indikacije za terapije standardni postupak je praćenje bez terapije. Bolesnike kod kojih je prisutna indikacija za terapiju stratificiramo u 4 stratumu s obzirom na opće stanje i dob bolesnika te nalaz molekularne citogenetike. Prikazane su i procjene udjela (%) bolesnika u svakom stratumu. U koloni standarda prikazana su odobrena liječenja poredana

prema preferencijalnom redoslijedu s obzirom na stručno-medicinske razloge. U posljednjoj koloni prikazane su alternative, među kojima na prvo mjesto stavljamo uključivanje u kliničke pokuse, jer smatramo da oni povisuju razinu skrbi. Vidljivo je da nove terapije zauzimaju preferencijalnu poziciju za otprilike 70% bolesnika koji imaju indikaciju za prvu liniju terapije.

2. Situacija je kod **liječenja relapsa / refraktorne bolesti** mnogo složenija kao što je opisano u tekstu ispod tablice 5.13. Procjena udjela (%) rađena je prema rezultatima najbolje FCR terapije, tako da su vjerojatno preoptimistični u usporedbi s općom neselektiranom populacijom bolesnika. Zbog toga je udio bolesnika s ovako definiranim kriterijima ranog relapsa/refraktorne bolesti vjerojatno mnogo veći od navedene procjene. Kod svih takvih bolesnika nove terapije zauzimaju preferencijalnu poziciju. Za točniju procjenu navedenih udjela Krohem ima alate u registru, pa bi brzo mogao doći do pouzdanijih rezultata, a što je preduvjet planiranju stabilnog financiranja standardne terapije.

Novosti prema prethodnim smjernicama:

1. Tablica za **prvu liniju** terapije je nešto pojednostavljena. Kako je u međuvremenu status registracije bendamustina riješen¹³ uklonjena je opaska. Ubačena je međutim opaska o upozorenju proizvođača idelalisiba za koje se čeka konačna odluka EMA-e. Ibrutinib koji je odobren u prvoj liniji u FDA je stavljen na listu u četvrtom stratumu. FCR i HDMP+R su iz standardne terapije u drugom stratumu prebačene u alternative, u petom stratumu je u standardnoj terapiji izostavljen FCR reduc, a HDMP+R je prebačen u alternativnu terapiju. Alternativne terapije su reducirane, u svima je prvenstvena preporuka klinički pokus.
2. U tablici za **liječenje relapsa / refraktorne bolesti** uklonjena je opaska o bendamustinu i ubačena opaska o upozorenju proizvođača idelalisiba za koje se čeka konačna odluka EMA-e. Fludarabin + alemtuzumab su prebačeni iz standardne terapije u prvom stratumu u alternative. U drugom i četvrtom stratumu u standardnu terapiju je ubačen venetoklaks. U trećem stratumu je bendamustin + rituksimab

zamijenio mjesto s FCR reduc. U alternativne terapije je ubačena mogućnost održavanja

ofatumumabom u skladu s odobrenom indikacijom (FDA).



5.12 PRVA LINIJA LIJEČENJA KLL (KROHEM v1 2016) 23-04-2016

Stadij	% ^a	Opće stanje	%	Molekulska citogenetika	%	Prva linija liječenja	
						Standard ^b	Alternative ^c
Asimptomatski ; Binet: A-B ; Rai 0-II; TTM < 9 (15)	33	Nevažno		Nevažno		Bez terapije (praćenje)	
						FCR (1) Bendamustin + Rituksimab	
Binet C, Rai III-IV; TTM > 15; ili prisutni simptomi - (prisutna indikacija za terapiju)	67	Dobro	33	Bez del(17p)	30	Ibrutinib Idelalisib + Rituksimab*	
						→ AlloSCT (elektivno)	
		Loše	67		Del(17p)	62	Klorambucil + Obinutuzumab (1) Klorambucil + Rituksimab Klorambucil + Ofatumumab Bendamustin + Rituksimab Ibrutinib (1)**
Ibrutinib Idelalisib + Rituksimab*							

^a Postoci se temelje na zbirnim podacima iz zapadnih zemalja i iz Hrvatske. Postoci bolesnika s različitim općim stanjem i citogenetikom odnose se na liječene bolesnike. Dobro opće stanje = manje od 70 godina i CIRS skor manji od 6. Mlađi bolesnici s CIRS skorom od 6 i više te bolesnici stariji od 70 godina neovisno o CIRS skoru = Loše opće stanje.

^b Standardna liječenja poredana su prema preferenciji, sva su 2A prema NCCN konsenzusu, liječenje najvišeg stupnja označeno je s (1).

^c Klinički pokusi se preporučuju, jer smatramo da oni povisuju razinu skrbi.

*Ovisno o konačnoj odluci regulatora.

**Ibrutinib je odobren u prvoj liniji od FDA, ali još ne od EMA.

FCR (fludarabin, ciklofosamid i rituksimab); R = rituksimab; Allo SCT = alogena transplantacija matičnih stanica; HDMP (visoke doze metilprednisona); CVP (ciklofosamid, vinkristin, prednison); HD Klorambucil (visoke doze klorambucila kontinuirano).



5.13 LIJEČENJE RELAPSA/REFRAKTORNE KLL (KROHEM v1 2015) 23-04-2016

Relaps	% ^a (PCR)	Opće stanje	%	Molekulska citogenetika	%	Standard ^b	Ilječenje nakon prve linije	Alternative ^c
Rani (< 3 godine) Refraktorna bolest (< 1 god)	30	Dobro	9	No del(17p)	7	Ibrutinib (1) Ide-la lisib + Rituksimab (1)* FCR (ako nije bio u prvoj liniji) Bendamustin + Rituksimab HDMP + Rituksimab Ofatumumab	CHOP + R DHAP + R OFAR Fludarabin + Alemtuzumab*** antiCD20 održavanje (2B)**** →AlloSCT	
						Ibrutinib Ide-la lisib + Rituksimab* HDMP + Rituksimab Alemtuzumab*** ± Rituksimab Venetoklaks**		
Kasni (> 3 godine)	70	Loše	21	No del(17p)	15	Ibrutinib (1) Ide-la lisib + Rituksimab* Bendamustin + Rituksimab FCR reduc Klorambucil + antiCD20 (koji nije priman u prvoj liniji) HDMP + Rituksimab	Fludarabin + Alemtuzumab*** CVP + Rituksimab antiCD20 održavanje (2B)****	
						Ibrutinib Ide-la lisib + Rituksimab* HDMP + Rituksimab Venetoklaks**		
		Dobro & Loše	70			Ponoviti prvu liniju (ili izabrati između gornjih opcija)	Klinički pokus	

Smjernice za liječenje u KLL relapsu su mnogo složenije nego u prvoj liniji, jer uz elemente koji su potrebni za prvu liniju liječenja treba voditi računa i o prethodno primijenoj terapiji (svaka terapija ima svoja ograničenja) i o opaženom trajanju odgovora. Zbog toga kao operativna definicija ranog relapsa može uzeti PFS < očekivanog medijana za primijenjeno prethodno liječenje (Fludarabin = 12 mjeseci, Klorambucil+Rituksimab = 12 mjeseci, Klorambucil+Obintuzumab = 24 mjeseca, FCR = 36 mjeseci).

^a Postoci se temelje na najboljim publiciranim podacima FCR terapije (Tam CS et al. Blood 2014;124:3059). S manje efikasnim terapijama vjerojatnost relapsa u prve 3 godine se bitno povećava. Također se povećava udio bolesnika u lošem stanju i udio bolesnika s del(17p). Dobro opće stanje dobro = manje od 70 godina i CIRS skor manji od 6. Mladji bolesnici s CIRS skorom od 6 i više te bolesnici stariji od 70 godina neovisno o CIRS skoru = Loše opće stanje. ^b Standardna liječenja poredana su prema preferenciji, sva su 2A prema NCCN konsenzusu, liječenje najvišeg stupnja označeno je s (1). ^c Klinički pokusi se preporučuju, jer smatrajmo da oni povisuju razinu skrbi.

^{*} Ovisno o konačnoj odluci regulatora; ^{**}Venetoklaks je odobren u drugoj liniji od FDA, ali još ne od EMA; ^{***}Alemtuzumab je povučen s tržišta, ali ga je moguće od proizvođača bez naknade, na posebno traženje; ^{****}Ofatumumab vjerodostojno produžuje PFS u bolesnika koji su odgovorili u drugom ili trećem odgovoru na kemoterapiju, odobren od FDA. FCR (fludarabin, ciklofosamid i rituksimab); R = rituksimab; AlloSCT = alogena transplantacija matičnih stanica; HDMP (visoke doze metilprednisolona); CHOP (ciklofosamid, doxorubicin, vinokristin, prednison); DHAP (deksametazon, citarabin i cisplatin (CDDP)); HDDex (visoke doze deksametazona); OFAR (oksaliplatin, fludarabin, citarabine, rituksimab); CVP (ciklofosamid, vinokristine, prednison); antiCD20 (ofatumumab ili obintuzumab ili rituksimab).

Smjernica za dijagnostiku liječenje B-KLL (AMAMDMAN 2016)

KROHEM B-KLL v1. 2016

Stranica 2 od 2

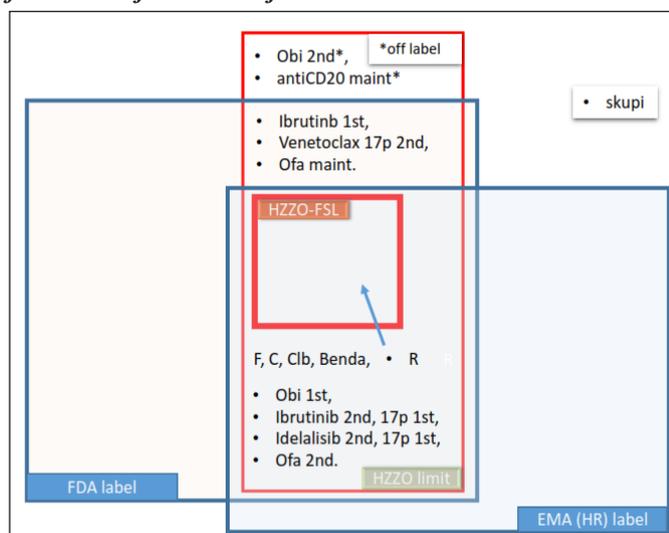
Dostupnost lijekova

S obzirom na vrlo visoku cijenu novih terapija dostupnost postaje ključni problem. Stručno medicinski razlozi moraju poslužiti za pregovaranje s HZZO-om za stavljanje na listu posebno skupih lije-

kova. Ovi pregovori u toku, ali odobravanje u našoj zemlji ide vrlo sporo, za razliku od Slovenije gdje su financiranja odobrena. Za sada je moguće financiranja na temelju ukupnih sredstava za poslovanje koje bolnicama HZZO limitira ugovorom. Dalje povećava-

nje troškova za lijekove bolnicama nije prihvatljivo pa to znači da nove skupe terapije nije moguće primjenjivati dok se ne stave na listu posebno skupih lijekova. Proces stavljanja na listu posebno skupih lijekova ide sporo, jer planirana sredstva ne mogu rasti neograničeno. Postoji veliki pritisak na nova liječenja u svim strukama, a stečena prava u određenim indikacijama je vrlo je teško mijenjati, što ima za posljedicu sve veću nejednakost među pojedinim skupinama bolesnika. Bolesnici s KLL-om su ovdje u posebno teškom položaju jer do sada nije bilo odobrenih skupih lijekova, pa iako postoje vrlo učinkovite terapije ona bolesnicima nije dostupna. Na Slici 3. je prikazana sadašnja dostupnost liječenja KLL-a¹⁴⁻¹⁵.

Slika 3. Dostupnost lijekova u RH s obzirom na način financiranja – travanj 2015



Legenda: slika predstavlja sadašnju situaciju s financiranjem lijekova za KLL. Posebno skupi lijekovi označeni su (*). * označava lijekove koji se primjenjuju izvan odobrenih indikacija. Odobrene indikacije prema FDA i prema EMA (RH) se ne poklapaju u potpunosti, za sada više odobrenih indikacija ima FDA. Sve navedene lijekova moguće je financirati na teret limitiranih troškova HZZO-a (vanjski crveni pravokutnik), a za sada niti jedan lijek nije na listi fonda posebno skupih lijekova HZZO-a (unutarnji crveni pravokutnik), osim rituksimaba za malostanični limfocitni limfom.

Što možemo očekivati u bliskoj budućnosti

Velika je vjerojatnost da će se uloga kemoterapije i dalje postupno smanjivati, a nove ciljne terapije koje u kombinacijama utječu na različite zahvatne točke, a imaju prihvatljivu toksičnost dobivati i dalje na važnosti. U vremenu koje dolazi možemo očekivati ne samo značajna poboljšanja u liječenju potpuno razvijene i uznapredovale bolesti, nego i u novim pristupima liječenju rane bolesti.

Zbog svega toga današnje preporuke će trebati

trajno prilagođavati novim saznanjima koja će dovesti do odobravanja novih terapija u pojedinim subpopulacijama bolesnika. Zbog toga će radna skupina za KLL na svakom polugodišnjem sastanku izvijestiti da li je došlo do novih odobrenja te po potrebi predložiti modifikaciju važećih preporuka.

U tijeku je vrlo važan proces planiranja i odobravanja održivog financiranja standardne terapije od strane HZZO-a, a u tom procesu je o stručno-medicinskim aspektima zatraženo i mišljenje Krohema. Očekujemo da će u dogleđno vrijeme doći do uvrštenja novih terapija za KLL na listu posebno skupih lijekova, jer se bez definiranja financijskog okvira stručno-medicinski redoslijed preferencijalnih terapija svodi na odabir dostupnih (najmanje financijski zahtjevnih) liječenja za pojedinu kategorije (stratum) bolesnika.

Reference

1. Burger JA et al., for the RESONATE-2 Investigators. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2015; 373:2425-2437
2. Goede V et al. Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions *N Engl J Med* 2014; 370:1101-1110
3. <http://www.fda.gov/Drugs/> (pristupljeno 20-04-2019)
4. van Oers MHJ et al. Ofatumumab maintenance versus observation in relapsed chronic lymphocytic leukaemia (PROLONG): an open-label, multicentre, randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16:1370-1379
5. Stilgenbauer S, et al. Venetoclax (ABT-199/GDC-0199) monotherapy induces deep remissions, including complete remission and undetectable MRD, in ultra-high risk relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia with 17p Deletion: results of the pivotal international phase 2 study. *Blood* 2015;126(23):LBA-6
6. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm490618.htm>
7. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (pristupljeno 20-04-2016)
8. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf (pristupljeno 20-04-2016)
9. http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-chronic-lymphocytic-leukemia?source=see_link (pristupljeno 20-04-2016)
10. (www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/CLL/patient/) (pristupljeno 20-04-2016)
11. <http://emedicine.medscape.com/article/2005390-overview> (pristupljeno 20-04-2016)
12. <http://www.krohem.hr/Documents/AMENDMAN%20KROHEM%20KLL%20SMJERNICE%20v1%202016.pdf> (pristupljeno 30-04-2016)
13. <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/#rezultati> (pristupljeno 20-04-2016)
14. <http://www.hzzo.hr/zdravstveni-sustav-rh/trazilica-za-lijekove-s-vazecih-lista/> (pristupljeno 20-04-2016)
15. http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2016_02_11_290.html

Incidencija kronične limfocitne leukemije – uloga KROHEM-ovog registra

Prof. dr. sc. Branimir Jakšić, dr. med.

KB Merkur i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

E-pošta: branimir.jaksic@zg.t-com.hr

Uvod

Incidencija je mjera vjerojatnosti pojave određenog medicinskog stanja u populaciji u određenom vremenu.

Slika 1. Definicija incidencije



Matematički gledano određivanje incidencije je jednostavno i izravno ukoliko bi izbrojili u istom razdoblju sve nove slučajeve i izbrojili čitavu populaciju. To međutim u pravilu nije izvedivo pa se u formuli i brojnik i nazivnik određuju na temelju uzoraka, procjena i modeliranja. Uz to je situacija bitno složenija jer se incidencija ne odnosi samo na ukupni broj novih dijagnoza određene bolesti, nego su vrlo relevantni čimbenici i stadij i tip bolesti, prisutnost indikacija za terapiju, broj relapsa nakon različitih terapija i slično. Najbolji alati za određivanje brojnika u formuli su specijalizirani registri koji mogu prikupiti podatke o svim relevantnim, poželjnim i prethodno definiranim pokazateljima. Nazivnik se obično ocjenjuje na temelju cenzusa. Kako se cenzusi rade u većim razmacima, za kraća razdoblja vrše se procjene na temelju modeliranja. Tu igraju važnu ulogu broj novorođenih, broj umrlih te migracije.

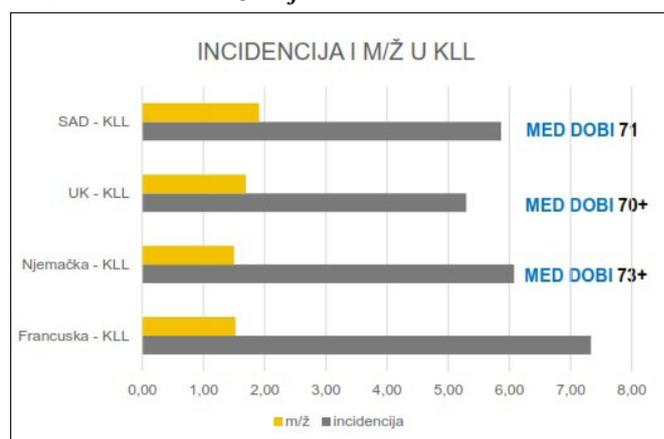
Svaki od navedenih pokazatelja može varirati kako zbog razlika u uzorcima tako i zbog razlika u kriterijima za definiranje pojedinog atributa, a što je u pravilu metodološki teško raščlaniti. Zbog toga nije rijetko da postoje znatne razlike ako se uspoređuju različite zemlje ili čak različite podskupine u istoj zemlji, ali dobivene razlike ne moraju biti vje-

rodostojne nego mogu biti posljedica gore navedenih metodoloških problema.

Primjeri procjena incidencije u odabranim zemljama

Kao primjer možemo navesti publicirane opće incidencije KLL-a u pojedinim zemljama i prisutne trendove.

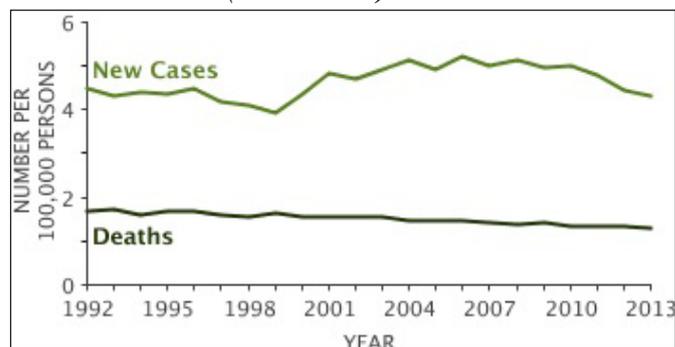
Slika 2. Primjeri opće incidencije KLL-a i odnosa M/Ž u odabranim zemljama



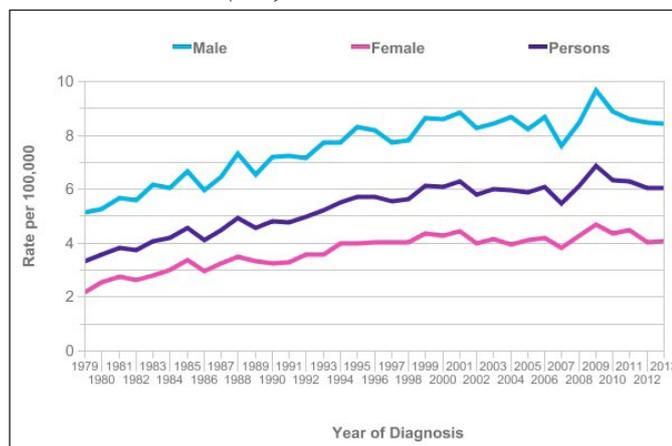
Prisutne su razlike među zemljama u **incidenciji** od 4,60 – 7,33 / 100.000 stanovnika. Također varira omjer između muškaraca i žena od 1,50 do 1,91.¹⁻⁴

Trendovi također pokazuju razlike vidljive na sljedeća tri primjera iz SAD-a, UK i Njemačke. Primjeri pokrivaju različita razdoblja, a unutar komparabilnih razdoblja vidljive su varijacije kako između pojedinih zemalja tako i unutar pojedine zemlje.

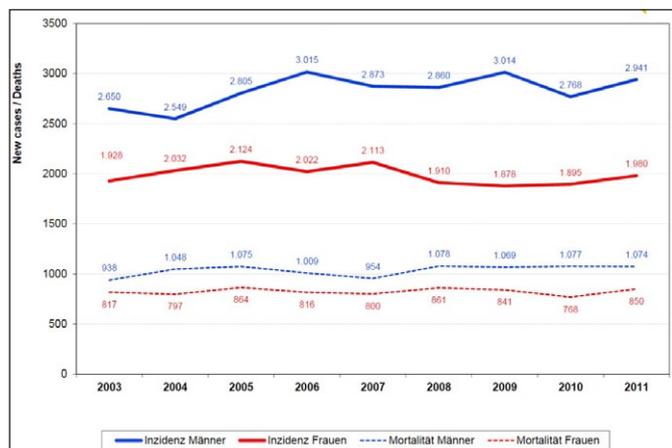
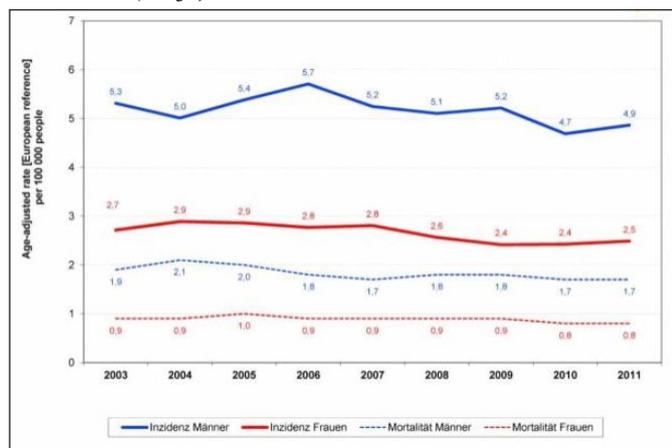
Slika 3. Trendovi (SEER-USA)



Slika 4. Trendovi (UK)



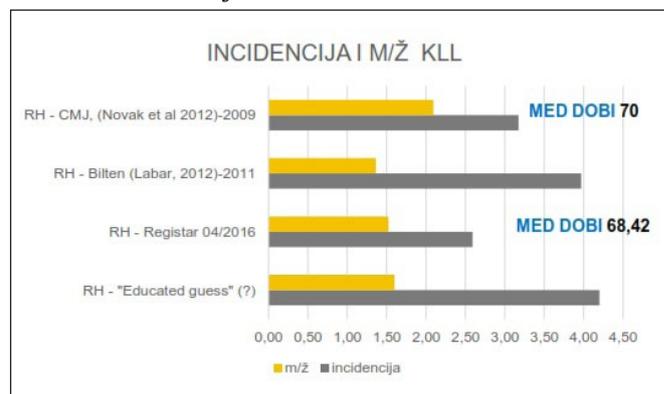
Slika 5. Trendovi (Njemačka). Incidencija (gore), broj bolesnika (dolje)



Zanimljive su razlike unutar podataka u Njemačkoj između incidencije prilagođene prema dobi i apsolutnog broja novih slučajeva, a koji ukazuju na moguće fluktuacije u nazivniku formule za incidenciju.

U našoj zemlji su na Slici 6. prikazani dostupni publicirani podaci⁵⁻⁶, te do danas prikupljeni podaci u Registru. Podaci se odnose na različita razdoblja, a do sada prikupljeni podaci u Registru su nepotpuni, jer još nisu uključeni svi centri.

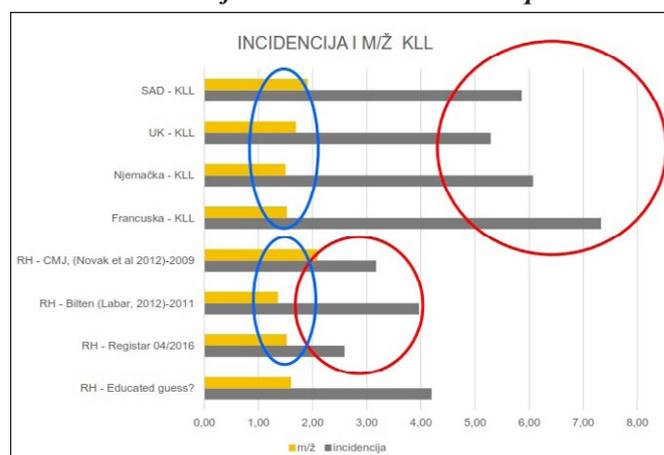
Slika 6. Incidencija KLL-a i odnos M/Ž u RH



Zanimljive su razlike u odnosu M/Ž u publikacijama u RH od 1,36 do 2,09.

Usporedba između odabranih zemalja i publiciranih podataka u našoj zemlji prikazani su na Slici 7.

Slika 7. Incidencija KLL i odnos M/Ž komparativno



Jasno je vidljivo da je opća incidencija u publiciranim izvješćima u RH niža od komparatora. Zbog gore opisanih metodoloških problema ove je nalaze teško interpretirati. Sigurno je međutim da su opravdani naponi da se kompletiraju podaci u Registru na temelju kojih bi se moglo vjerodostojnije procjenjivati ne samo opću incidenciju, nego i ostale vrlo važne pokazatelje kao što su incidencija početka liječenja, incidencija prvog i ostalih relapsa i slično.

Krohmem Registar za KLL

Krohmem Registar omogućuje jednostavno prikupljanje potrebnih podataka. Već sama registracija bolesnika u registar koja ne zahtijeva puno vremena može poslužiti za procjenu opće incidencije. Broj registriranih bolesnika raste od uspostave registra (Slika 8.).

Slika 8. Krohem Registar – broj upisanih bolesnika



Ovi podaci pokazuju sve registrirane bolesnike, neovisno o datumu postavljene dijagnoze.

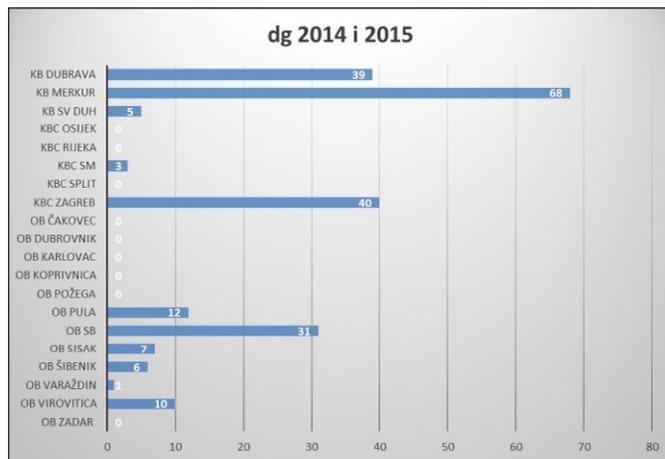
Na Slici 9. prikazano je sumarno stanje na dan 20-04-2016. vidljivo je da nisu svi centri počeli prijavu bolesnika. Zaključeno je da se posebna pažnja posveti što potpunijem registriranju bolesnika čije su dijagnoze postavljene 2014. i 2015. godine kako bismo mogli čim točnije procijeniti broj novih slučajeva i tako procijeniti godišnju incidenciju. Vidljivo je da je u te dvije godine dijagnosticirano 222 bolesnika, u prethodnim godinama 256, a 12 u 2016. godini, a 3 bolesnika su dvostruko upisani (različiti OIB). Kod 27 registriranih nije upisan datum dijagnoze. Osnovni problem je u tome da svi centri nisu započeli registraciju, uključujući i tri velika KBC-a. Zbog tako nepunih podataka rezultati se mogu iskoristiti samo za procjenu najmanjeg broja novih bolesnika, a za očekivati je da će potpuni podaci pokazati znatno veći broj novih slučajeva.

Slika 9. Krohem Registar – sumarno na dan 20-04-2016.

	UKUPNO					UK S DAT	UK U REGISTRU	KO UPISANI	BEZ DATUMA DG
	2014	2015	2014 + 2015	PRIJE 2014	2016				
KB Dubrava	22	17	39	108		147	166	19	
KB Merkur	31	37	68	67	3	138	138	0	
KB Sv Duh	3	2	5	13	8	26	29	3	
KBC Osijek			0			0	0		
KBC Rijeka			0			0	0		
KBC SM	1	2	3	3		6	6	0	
KBC Split			0			0	0		
KBC Zagreb	27	13	40	11		51	54	3	
OB Čakovec			0			0	0		
OB Dubrovnik			0			0	0		
OB Karlovac			0			0	0		
OB Koprivnica			0			0	0		
OB Požeга			0			0	0		
OB Pula	9	3	12	0		12	12	0	
OB Sisak	4	3	7	13		20	20	0	
OB Slav Brod	12	19	31	28	1	60	61	3	
OB Šibenik	2	4	6	2		8	9	1	
OB Varaždin	1	0	1	4		5	5	0	
OB Virovitica	2	8	10	7		17	17	0	
OB Zadar			0			0	0		
UKUPNO	114	108	222	256	12	490	517	27	

Na slici 10. je prikazana do sada upisana inciden-cija u dvije indeksne godine.

Slika 10. Krohem Registar – pregled incidencije 04/2016.



Sadašnje razlike među centrima koji su započeli registraciju mogu biti posljedica nepotpunog obuhvata svih novodijagnosticiranih bolesnika u razdoblju, ali i različite gravitacije novih slučajevima prema pojedinim centrima.

Slika 11. RH cenzus 2011.

	Površina, ¹ km ²	Broj stanovnika	Broj stanovnika na km ²	Broj gradova	Broj općina	Broj naselja
Republika Hrvatska	56.594	4.284.889	75,71	127	429	6.756
Zagrebačka	3.060	317.606	103,79	9	25	694
Krapinsko-zagorska	1.229	132.892	108,13	7	25	423
Sisačko-moslavačka	4.468	172.439	38,59	6	13	456
Karlovačka	3.626	128.899	35,55	5	17	649
Varaždinska	1.262	175.951	139,42	6	22	302
Koprivničko-križevačka	1.748	115.584	66,12	3	22	264
Bjelovarsko-bilogorska	2.640	119.764	45,37	5	18	323
Primorsko-goranska	3.588	296.195	82,55	14	22	510
Ličko-senjska	5.353	50.927	9,51	4	8	255
Virovitičko-podravska	2.024	84.836	41,92	3	13	188
Požeško-slavonska	1.823	78.034	42,81	5	5	277
Brodsko-posavska	2.030	158.575	78,12	2	26	185
Zadarska	3.646	170.017	46,63	6	28	229
Osječko-baranjska	4.155	305.032	73,41	7	35	263
Šibensko-kninska	2.984	109.375	36,65	5	15	199
Vukovarsko-srijemska	2.454	179.521	73,15	5	26	85
Šplitsko-dalmatinska	4.540	454.798	100,18	16	39	368
Istarska	2.813	208.055	73,96	10	31	655
Dubrovačko-neretvanska	1.781	122.568	68,82	5	17	230
Međimurska	729	113.804	156,11	3	22	131
Grad Zagreb	641	790.017	1.232,48	1	-	70

Zbog toga su uspoređeni podaci iz cenzusa 2011. godine prema broju stanovnika prema županijama⁸ (Slika 11.). Na temelju tih podataka izvršena je procjena pripadajuće populacije pojedinom centru koji još nije započeo registraciju (Slika 12.).

Slika 12. Procjena pripadajuće populacije u centrima Krohema

RH 2011	ukupna populacija	udio pokrivenosti	incid god		dg 2014 & 2015	incid god
					KB Dubrava	39 20
					KB Merkur	68 34
					KB Sv Duh	5 3
plus VSŽ	484.553	0,8	387.642	16	KBC Osijek	
	296.195	0,95	281.385	12	KBC Rijeka	
	790.017	0,2	158.003	7	KBC SM	3
	454.798	0,8	363.838	15	KBC Split	
					KBC Zagreb	40 20
	113.804	0,8	91.043	4	OB Cakovec	
	122.568	0,8	98.054	4	OB Dubrovnik	
	128.899	0,8	103.119	4	OB Karlovac	
	115.584	0,8	92.467	4	OB Koprivnica	
	78.034	0,8	62.427	3	OB Požega	
					OB Pula	12 6
					OB Sisak	7 4
					OB SB	31 16
					OB Šibenik	6 3
					OB Varaždin	1 1
					OB Virovitica	10 5
	170.017	0,8	136.014	6	OB Zadar	0
					UKUPNO	222 111
4.284.889	2.754.469	0,6	1.773.994	75		
100%	64,28%		41,40%			

Procijenjen je udio pokrivenosti domicilne populacije centra a u sljedećim kolonama je procijenjena gravitirajuća populacija i očekivani broj novodijagnosticiranih KLL bolesnika godišnje. Ovakvu hipotezu svakako bi valjalo verificirati.

Razlozi teškoća u registriranju bolesnika su dijelom informatičke naravi jer neki centri nemaju adekvatnu informatičku potporu, a dijelom u kadrovskim problemima i preopterećenosti rutinskim zaduženjima.

Komentar i zaključak

Dosadašnje aktivnosti članova su pokazale da je KROHEM REGISTAR je odličan alat.

Omogućuje određivanje incidencije već samo na temelju registracije bolesnika (prvi, demografski ekran).

Ispunjavanje ostalih formulara moglo bi omogućiti:

- uvid u sadašnje stanje bolesnika s KLL-om,
- stratificiranje bolesnika prema citogenetici i ostalim prognostičkim čimbenicima,
- incidenciju prve i ostalih linija terapije,
- procjenu odgovora na terapiju, PFS, OS,
- procjenu prevalencije, itd.

To su sve elementi potrebni za planiranje zdravstvene zaštite ove grupe bolesnika, a što je posebno važno u današnje vrijeme kada je prisutna paleta vrlo učinkovitih (ali i skupih) liječenja. To su kvantitativni elementi koji su nužni u pregovaranjima s HZZO-om.

Mi nažalost (još) nismo uspjeli, ali čvrsto vjerujem da to kao Krohem možemo vrlo brzo učiniti. POTPUNOST registra je osnovni preduvjet! Zbog toga sam spreman osobno posjetiti centre koji trebaju pomoć oko realizacije ove aktivnosti.

Reference

1. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html> (pristupljeno 11-04-2016)
2. <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/leukaemia-ctl/incidence#heading=Two> (pristupljeno 11-04-2016)
3. <https://www.onkopedia-guidelines.info/en/onkopedia/guidelines/chronic-lymphocytic-leukemia-ctl/@@view/html/index.html#ID0EBE> (pristupljeno 11-04-2016)
4. Troussard X et al Modeling the Epidemiology of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) in France. Blood 2014;124:5652
5. Novak I et al. Incidence and mortality trends of leukemia and lymphoma in Croatia, 1988-2009. Croat Med J. 2012;53:115-23
6. Labar B. Učestalost zloćudnih tumora krvotvornog sustava u Hrvatskoj u 2011. godini Bilten Krohema 2012;4:25-30
7. <http://www.dzs.hr/Hrv/censuses/census2011/results/censustabsxls.htm> (pristupljeno 11-04-2016)

Hemofagocitni sindrom

Ivan Krečak, dr. med.

Služba interne medicine

Opća bolnica Šibenik

E-pošta: krecak.ivan@gmail.com

UVOD

Hemofagocitni sindrom (HFS) je vrlo rijedak i često neprepoznat klinički sindrom karakteriziran abnormalnom aktivacijom imunskog sustava, ekscitivnom inflamacijom i posljedičnim oštećenjem tkiva. Ako neliječen, često je fatalan, stoga predstavlja medicinsku emergenciju. Prvi su ga prepoznali Farquhar i Claireaux 1952. godine i bolest su nazvali „*obiteljska hemofagocitna retikuloza*“. Opisali su je kod blizanaca koji su se u novorođenačkoj dobi prezentirali vrućicom, citopenijom, hepatosplenomegalijom i koagulopatijom. Zanimljivo, nakon smrti brata u dobi od 3 tjedna, sestra je liječena adrenokortikotropnim hormonom kojim je postignuto privremeno kliničko poboljšanje i preživljenje od 94 dana. Autopsija je pokazala proliferaciju histiocita u limfnim čvorovima i slezeni s fagocitozom krvnih stanica. Taj slučaj kasnije je prepoznat kao tipičan, u kojem se zdravo novorođenče ili dojenče nakon nespecifične infekcije prezentira fulminantnom bolešću, hemofagocitozom i multiorganskim zatajenjem.

EPIDEMIOLOGIJA

HFS je rijedak sindrom s incidencijom koja može varirati ovisno o zemljopisnoj distribuciji. Retrospektivna studija u Texasu procjenjuje prevalenciju na 1 : 100 000 djece. U Švedskoj je prijavljena incidencija oko 1.2 : 1 000 000, u Japanu oko 0.342 : 100 000 dok je u Turskoj incidencija viša, oko 7.5 : 10000, što se tumači češćim kosangvinitetima i učestalim mutacijama perforinskih gena u navedenoj populaciji. Sezonske varijacije su također zapažene, s češćom pojavnosti u ljetnim mjesecima. Ne pokazuje rasnu predispoziciju i podjednako se javlja u muškaraca i žena.

PATOFIZIOLOGIJA

HFS je posljedica urođenog ili stečenog defekta NK-stanica i citotoksičnih limfocita (CTL) zbog kojeg imunološki sustav ne može eliminirati antigenom aktivirane makrofage, hiperstimuliran je i neefikasan. Klasične antigene stimuluse (trigere) tijekom djetinjstva predstavljaju razni infektivni

agensi (poglavito herpes virusi) dok se u odrasloj dobi, uz infektivne uzročnike, kao triger nešto češće prepoznata i podležeća zloćudna ili autoimuna bolest. Pretjerana aktivacija makrofaga, NK-stanica i CTL uzrokuje citokinsku „*oluju*“ sa snažnom ekspresijom TNF – α , IFN – γ , IL – 6, IL – 10, IL – 12, IL – 2r, IL – 16 a infiltracija raznih tkiva dovodi do multiorganskog zatajenja i hemofagocitoze. Vrućicu uzrokuje hipercitokinemija koja je, uz hemofagocitozu, djelomično odgovorna i za citopeniju. Infiltracija tkiva aktiviranim makrofazima, NK-stanicama i CTL uzrokuje hepatosplenomegaliju, limfadenopatiju i neurološke smetnje. Koagulopatija je česta i posljedica je oštećenja jetre i/ili diseminirane intravaskularne koagulacije dok je hipertrigliceridemija uzrokovana citokinskom inhibicijom lipoprotein – lipaze a djelomično i oštećenjem jetre. Značajna hiperferitinemija je upadljiva i često prva pobuđuje sumnju na HFS. Vrijednost serumskog feritina ≥ 500 ng/mL prilikom postavljanja dijagnoze pokazuje osjetljivost od 84% a vrijednost $\geq 10\ 000$ ng/mL u pedijatrijskoj populaciji ima osjetljivost od 90% i specifičnost od 96%. Solubilni CD25 (sCD25), α - podjedinica receptora za IL – 2 (IL – 2R), biljeg je aktivacije limfocita i serumska vrijednost > 2500 U/mL pokazuje čak i višu osjetljivost od povišenog feritina (93%). Odsutnost citopenije, hiperferitinemije i jetrenog oštećenja mora kliničara potaknuti na traženje alternativne dijagnoze.

KLASIFIKACIJA

Bolesnici koji imaju dokazani genetski uzrok i/ili jasan obiteljski obrazac nasljeđivanja ranije su se kategorizirali u bolesnike s „*primarnim*“ HFS-om. Takvi bolesnici prepoznaju se u novorođenačkoj ili dojenačkoj dobi, skloni su relapsima, a uzrok je prirođeni defekt u citotoksičnoj funkciji NK-stanica i CTL. Termin „*sekundarni*“ HFS uglavnom se odnosi na stariju djecu i odrasle koji nisu imali dokazan genetski uzrok HFS-a i/ili poznat obiteljski obrazac nasljeđivanja. Ti bolesnici uglavnom imaju prateću infektivnu, zloćudnu ili autoimunu bolest i nisu toliko skloni relapsima. Napretkom tehnologije, usavršavanjem dijagnostike i spoznajom kako genetski defekti zapravo nisu toliko česti ni u dječjoj dobi a mogu se javiti i kod odraslih i uz klasičan triger izazvati HFS, termini „*primarni*“ i „*sekundarni*“ sve se češće zamjenjuju terminima „*genetski*“ i „*stečeni*“ HFS. Klasifikacija HFS-a prikazana je u Tablici 1.

Tablica 1. Klasifikacija HFS-a.

A) GENETSKI HFS
<ul style="list-style-type: none"> • OBITELJSKI: <ul style="list-style-type: none"> - PRF1 (FLH2) - UNC13D (FLH3) - STX11 (FLH4) - STXBP2 (FLH5) - FLH1 • SINDROMI IMUNODEFIJENCIJE: <ul style="list-style-type: none"> - Griscelli sindrom, tip II (RAB27A) - Chediak-Higashi sindrom (LYST) - Herman-Pudlak sindrom tip 2 (AP3B1) - X-vezana limfoproliferativna bolest tip 1 i 2 (SHD2D1/SAP, BIRC4/XIAP1)
B) STEČENI HFS
<ul style="list-style-type: none"> • INFEKCIJE <ul style="list-style-type: none"> - EBV, CMV, Parvovirus, HSV, VZV, HIV, HHV-8 - Tuberkuloza, lišmanijaza, malarija, salmonela • AUTOIMUNE BOLESTI <ul style="list-style-type: none"> - Stillova bolest, SLE, RA, Sjogrenov sindrom, sistemska skleroza • ZLOĆUDNE BOLESTI <ul style="list-style-type: none"> - Hodgkinov i ne-Hodgkinovi limfomi, leukemije, karcinom pluća, hepatocelularni karcinom, karcinom prostate

GENETSKI HFS

Prognoza genetskog HFS-a je nepovoljna, stoga je vrlo važno na vrijeme postaviti dijagnozu i pravodobno započeti liječenje. Genetski oblik bolesti je brzoprogresivan i smrtonosan, često provociran infekcijom a u pravilu se javlja u prvoj godini života. Prosječno preživljenje bolesnika s genetskim oblikom bolesti je dva mjeseca, relapsi su česti (70-80%) i jedinu mogućnost izlječenja predstavlja alogena transplantacija krvotvornim matičnim stanicama (HCT).

Genetski HFS dijelimo na „obiteljski“ koji pokazuje autosomno – recesivno nasljeđivanje i karakteriziraju ga mutacije u FLH genu (engl. *familial haemophagocytic lymphohistiocytosis*) i na onaj povezan s mutacijom u genima odgovornima za neki od sindroma imunodeficijencije.

Bolesnici s mutacijama u FLH genu su uglavnom homozigoti ili složeni heterozigoti za neki od gena koji su odgovorni za sintezu citotoksičnih granula, njihov transport i oslobađanje iz citoplazme. Gen PRF1 (FLH2) kodira perforin a njegova mutacija uzrokom je bolesti u oko 50% slučajeva. UNC13D (FLH3) gen kodira Munc 13-4 i uzrokuje matura-

ciju citotoksičnih granula a uzrokom je bolesti u oko 23% bolesnika. Mutacija u genu STX11 (FLH4) javlja se u 10% bolesnika i kodira syntaxin 11 koji je važan prilikom egzocitoze citotoksičnih granula. STXBP2 (FLH5) kodira Munc 18-2, veže se za syntaxin i promovira egzocitozu granula. Učestalost te mutacije nije poznata. Mutacije gena FLH1 javljaju se u 10% bolesnika i njihova uloga u patogenezi HFS još uvijek nije poznata.

STEČENI HFS

Patofiziologija stečenog HFS ima različite mehanizme nastanka. Može se javiti u bilo kojoj životnoj dobi a smatra se kako je čak i u dječjoj dobi učestali od genetskog.

Infektivni uzročnici najčešći su pokretač razvoja HFS-a u odrasloj dobi (50,5%) a dominiraju herpes virusi (EBV, CMV). Humani herpes virus 8 (HHV – 8) opisan je u 13 bolesnika s Kaposijevim sarkomom i multicentričnom Castlemanovom bolešću. Drugi virusi prepoznati kao trigeri su adenovirus, virus mumpsa, rubelle, parvovirus B19, enterovirusi, virus ospica i influenza. HFS često može biti i prva manifestacija infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV). Čak 10 do 20% biopтата koštane srži prije početka liječenja antiretrovirusnom terapijom pokazuje znakove hemofagocitoze. Od bakterijskih mikroorganizama prednjače *Staphylococcus aureus*, razne gram negativne bakterije i atipične bakterije kao *Campylobacter jejunii*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Bruceella*, *Legionella*, *Borelia burgdorferi* i *Rickettsia spp.* *Mycobacterium tuberculosis* opisan je u 36 bolesnika s HFS-om. Parazitarne infekcije koje mogu trigerirati HFS uključuju malariju (*Plasmodium falciparum* i *vivax*), toksoplazmozu, babeziozu, lišmanijazu i strongiloidozu. Gljivične infekcije povezane s HFS-om uključuju *Candidu*, *Cryptococcus*, *Pneumocystis*, *Hystoplasma*, *Aspergillus* i *Fusarium*.

Zloćudne bolesti čest su pokretač adultnog HFS-a (48%) a hemofagocitoza se može javiti kao inicijalna prezentacija bolesti ili se razviti kasnije, tijekom liječenja. Incidencija zloćudnih bolesti kao inicijalnog pokretača u pedijatrijskoj populaciji se procjenjuje na 20%, a kod djece starije od 15 godina i na 34%. Patofiziološki se kod tih bolesnika radi o oštećenju citotoksičnog odgovora unutar stanica ili o imunoj disregulaciji unutar samog tumorskog mikrookoliša povezanog sa zloćudnom bolešću. Prednjače hematološke zloćudne bolesti iako su opisani slučajevi bolesnika sa solidnim tumorima (karcinom

pluća, jetre, prostate, timusa). Oko 44% bolesnika sa zloćudnom hematološkom bolešću i stečenim HFS-om ima dijagnosticiran limfom (podjednako NK/T i B – stanični limfomi). Periferni NK/T – stanični limfomi, anaplastični velikostanični T – limfom, Hodgkinov limfom i akutna limfoblastična leukemija najčešći su dijagnosticirani entiteti. Incidencija HFS-a u ovih bolesnika pod snažnim je utjecajem genetskih čimbenika prisutnih u raznim etničkim grupama. Studija na 50 bolesnika bijele rase s intravaskularnim limfomom nije pokazala značajnu povezanost s HFS-om dok je među 123 bolesnika žute rase učestalost bila i do 44%. U Japanskoj studiji na 1239 bolesnika s ne Hodgkinovim limfomom kumulativna incidencija HFS-a je bila 2.8%. Bolesnici s HFS-om imali su znatno kraće preživljenje ($p < 0.0001$). Snažna povezanost postoji između NK/T – staničnih limfoma s EBV infekcijom i posljedičnim razvojem HFS-a. Viša razina cirkulirajuće EBV DNA u krvi bolesnika povezana je s lošijim ishodom.

HFS uzrokovan kemoterapijom također je prepoznat kao poseban entitet ali se u svakodnevnoj kliničkoj praksi dosta rijetko dijagnosticira. Nakon indukcijskog kemoterapijskog liječenja akutne mijeloidne leukemije, oko 10% bolesnika može razviti HFS. Dijagnoza je često maskirana „očekivanom“ neutropenijom i posljedičnom vrućicom uz sterilne mikrobiološke kulture, jetrena lezija se objašnjava toksičnošću a hiperferitinemija transfuzijskim preopterećenjem. Takvi bolesnici imaju produžene neutropenije, jetrenu leziju, plućne i neurološke simptome i lošiju prognozu a klinički povoljno reagiraju na steroidnu i/ili imunomodulatornu terapiju (imunoglobulini).

Kod bolesnika s autoinflamatornim i autoimunim bolestima nespecifična antigena stimulacija može samostalno trigerirati HFS. Autoimune bolesti (sistemski lupus eritematodes, reumatoidni artritis, Stillova bolest, sistemska skleroza, Sjogrenov sindrom) uzrokom su oko 13% stečenih HFS.

U nekih bolesnika dokazane su i mono i bialelne mutacije u FLH genu što govori u prilog genetskoj predispoziciji za razvoj HFS-a. Takvih bolesnika je oko 7-14% i dodatni antigeni stimulusi (infekcija, zloćudna bolest) lako dovode do pretjerane aktivacije imunog sustava, hiperinflamacije i oštećenja tkiva.

KLINIČKA SLIKA

Klasičan hiperinflamatorni fenotip karakterizira vrućica (96% bolesnika), hepatomegalija (95%),

splenomegalija (80%), citopenija (80%), hemofagocitoza (62%), hiperferitinemija (92%), hipertrigliceridemija (61%), hipofibrinogenemija (68%), odsutna i/ili smanjena aktivnost NK-stanica (36%) i povišen solubilni IL-2R/sCD25 (92%). Hiperbilirubinemija, hiponatrijemija, hipoalbuminemija, edemi, osip i povišen LDH česti su ali nedovoljno specifični simptom i znakovi. Neurološka simptomatologija prisutna je kod trećine bolesnika i može biti jako varijabilna, od finih kognitivnih smetnji, do pareze kranijalnih živaca, epileptičkih napadaja, ataksije i encefalopatije. Oko polovine bolesnika ima abnormalnosti likvora (pleocitozu i/ili proteinorahiju ili znakove hemofagocioze). Moguća je i izolirana bolest središnjeg živčanog sustava (cerebralni HFS). Dijagnostički kriteriji HFS-a prikazani su u Tablici 2.

Tablica 2. Dijagnostički kriteriji hemofagocitnog sindroma (modificirano prema Janka i Schneider).

A. Obiteljska bolest/poznati genski defekt IL1

B. Klinički i laboratorijski kriteriji

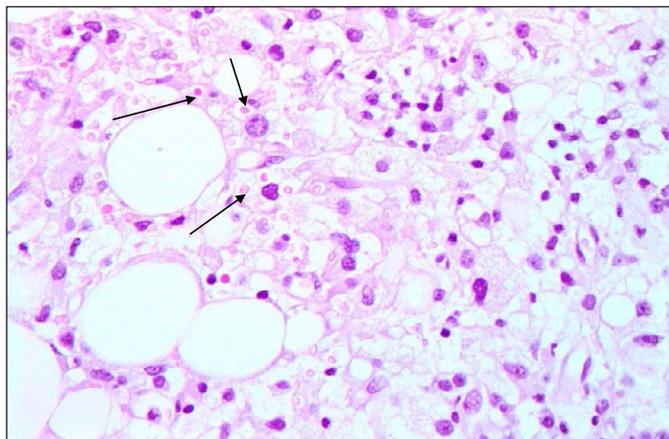
1. Vrućica
2. Splenomegalija
3. Citopenija ≥ 2 stanične linije
Hemoglobin < 90 g/L
(ispod 4 tjedna < 120 g/L)
Neutrofili $< 1 \times 10^9/L$
4. Hipertrigliceridemija i/ili hipofibrinogenemija
Trigliceridi ≥ 3 mmol/L
Fibrinogen $< 1,5$ g/L
5. Feritin ≥ 500 $\mu\text{g/L}$
6. sCD25 ≥ 2400 U/ml
7. Smanjena ili odsutna aktivnost NK stanica
8. Hemofagocitoza u koštanoj srži, CNS-u ili limfnim čvorovima

*Za dijagnozu je potrebno 5 od 8 kliničkih i laboratorijskih kriterija.

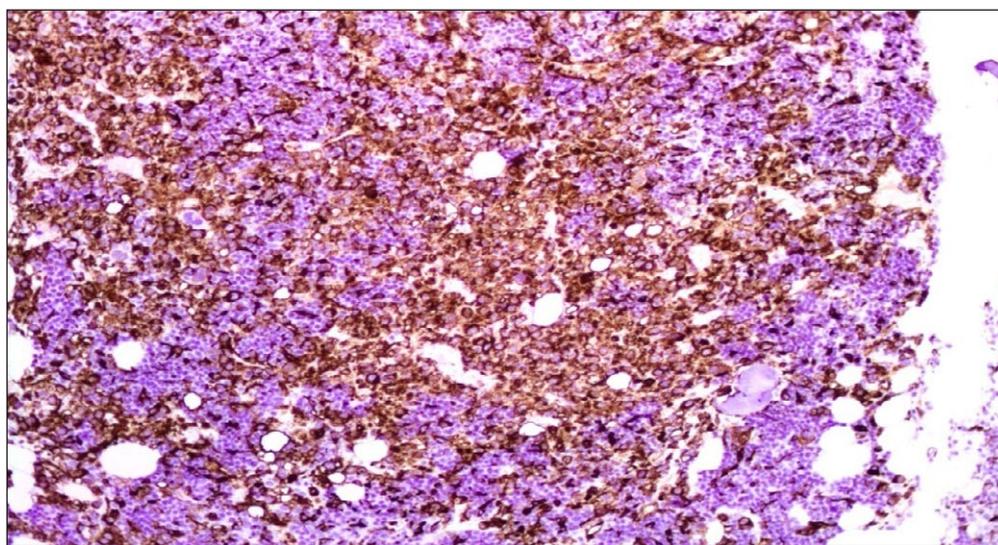
Diferencijalna dijagnoza je široka i HFS može nalikovati na brojna stanja koja se prezentiraju vrućicom, jetrenom lezijom, citopenijom i neurološkom simptomatologijom. Bolest često u početku nalikuje na običnu infekciju i dosta se vremena troši na dokazivanje infekcije i antibiotsku terapiju. Kada se tipične i atipične infekcije isključe, često se kao diferencijalno dijagnostički uzrok produljenog febriliteta niti ne pomišlja na HFS već na autoimunu bolest, leukemiju, limfom, TTP/HUS ili histiocitozu Langerhansovih stanica. Sindrom je rijedak, klinička slika je varijabilna, sama hemofagocitoza u početku

izostaje te se stoga dijagnoza uglavnom postavlja otežano i prekasno. Ne postoji „zlatni“ dijagnostički standard, specijalizirani dijagnostički testovi (PCR, gensko sekvencioniranje, Western blott, protočna citometrija, ELISA) nisu univerzalno dostupni a dijagnostika je dugotrajna i skupa. Vrlo važno je napomenuti kako hemofagocitoza nije patognomična niti potrebna za postavljanje dijagnoze i ne treba čekati njen dokaz kao razlog za početak liječenja. Slike 1., 2. i 3. prikazuju hemofagocitozu u biopatu i aspiratu koštane srži kod bolesnika s mijelodisplastičnim sindromom i kroničnom limfocitnom leukemijom.

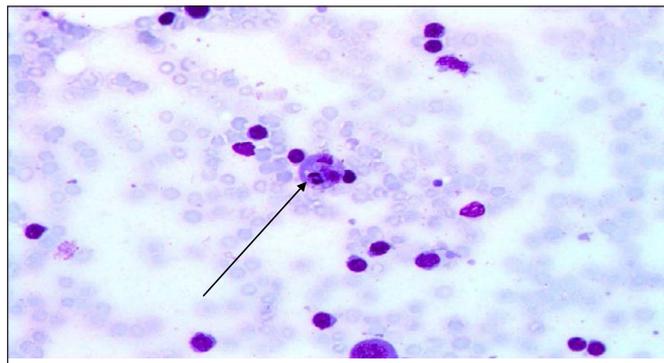
Slika 1. Bolesnik s mijelodisplastičnim sindromom i stečenim HFS-om; biopat koštane srži; strelice označavaju hemofagocitozu - eritrocite unutar histiocita (ljubaznošću doc. dr. sc. Ivane Ilić).



Slika 2. Isti bolesnik, imunohistokemijsko bojanje na CD68 (histiocitni biljeg).



Slika 3. Bolesnik s kroničnom limfocitnom leukemijom i stečenim HFS-om; citološki aspirat koštane srži (ljubaznošću doc. dr. sc. Ivane Ilić).



LIJEČENJE

Inicijalna evaluacija mora sadržavati pregled kompletne krvne slike, koagulograma, transaminaza, triglicerida, serumskog feritina, probir na autoimune bolesti, mikrobiološke kulture i serologiju na virusne bolesti. Protočna citometrija koristi se za mjerenje aktivnosti NK-stanica a imunoenzimski esej (ELISA) za određivanje sCD25. Pregled koštane srži mora se napraviti u svrhu razjašnjenja citopenije, traganja za podležecom zloćudnom bolešću ili infekcijom, infiltracijom makrofazima ili znakovima hemofagocitoze. Svim bolesnicima treba napraviti pregled likvora i magnetsku rezonancu neurokranija (MR). Kompjuteriziranu tomografiju vrata, toraksa, abdomena i zdjelice (MSCT) potrebno je učiniti u svrhu pronalaženja potencijalne podležće zloćudne bolesti. Specijalizirani dijagnostički testovi za potvrdu genetskih oblika bolesti dostupni su samo u određenim svjetskim centrima.

Bolesnici s HFS-om su životno ugroženi i dijagnoza se često postavlja u jedinicama intenzivnog liječenja. Indikaciju za liječenje postavlja sama sumnja na HFS jer nijedan od dijagnostičkih krite-

rija nije dovoljno specifičan. Klasične kliničke značajke u početku izostaju i često se razvijaju tek pogoršanjem kliničkog stanja. Klasifikacija bolesnika na one s genetskim i one sa stečenim HFS-om također nema utjecaja na početak liječenja niti na odabir induksijskog liječenja. Ciljevi liječenja moraju biti kontrola poremećenog i pretjerano aktiviranog imunog sustava ali i aktivno traganje za trigerom. Široospektralna antibiotska profilaksa je obvezna jer je često u početku diferencijalno dijagnostički nemoguće isključiti septično zbijanje a potencijalna bakterijska infekcija sama po sebi može poslužiti kao triger bolesti. Sekundarne bakterijske infekcije i posljedična antigena stimulacija također mogu agrvirati disfunkcionalni imuni sustav. Svi bolesnici moraju primati antivirusnu, antigljivičnu i antipneumocystis profilaksu. Ganciklovir se mora pridodati kod bolesnika s dokazanom citomegalovirusnom infekcijom, rituksimab kod bolesnika s Epstein – Barr virusom, retrovirusna terapija u slučaju infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV) a amfotericin B u slučaju lišmanijaze. Transfuzije krvnih pripravaka treba dati ovisno o vrijednostima krvne slike a preporučena vrijednost trombocita za vrijeme induksijskog liječenja je $\geq 50\ 000/uL$. U svrhu imunomodulacije neki stručnjaci koriste i imunoglobuline (IVIg; 1g - 1,6 g/kg kroz 3 dana) no taj stav nije univerzalno prihvaćen. U slučaju postojeće humoralne imunodeficijencije (npr. CVID, terapija rituksimabom), uporaba IVIG - a je preporučljiva.

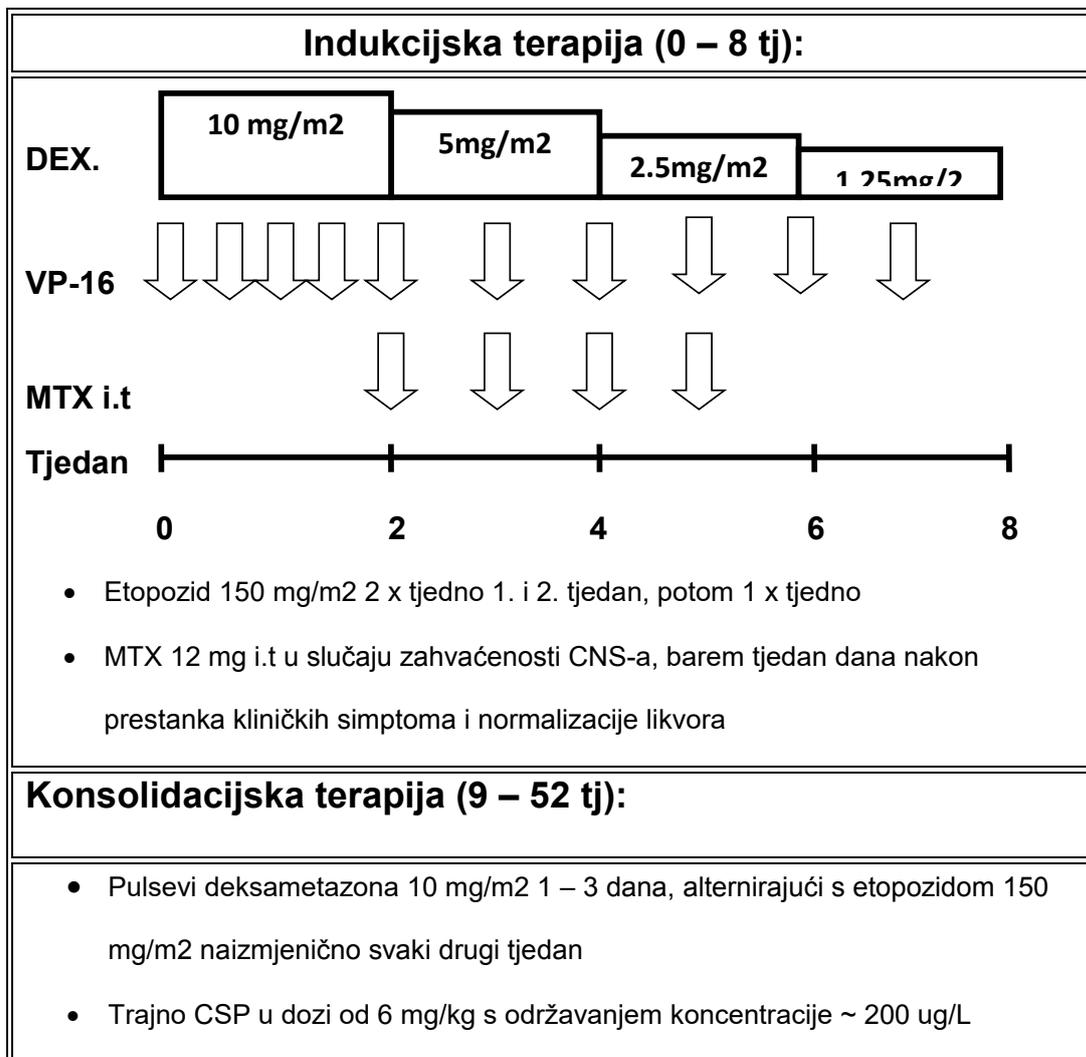
Trenutačno ne postoje opće prihvaćene smjernice niti dobro organizirane prospektivne studije za liječenje odraslih bolesnika s HFS. Preporuke za liječenje odraslih temelje se uglavnom na prikazima slučajeva, retrospektivnim opservacijskim studijama i osobnim iskustvima liječnika. S obzirom na vrlo dobre rezultate HLH – 94 protokola koji je proveden na pedijatrijskoj populaciji, većina stručnjaka preporučuje i liječenje odraslih bolesnika provesti prema HLH – 94.

HLH – 94

Godine 1994. „Histiocyte Society“ je objavio protokol nazvan HLH – 94 koji je dramatično poboljšao preživljenje bolesnika s HFS-om. Protokol liječenja uključivao je osmotjednu *indukcijsku terapiju* za postizanje remisije bolesti i potom *konsolidacijsku terapiju* (od 9 – 52 tjedna) s ciljem održavanja bolesnika u remisiji dok se ne pronađe adekvatan donor alogenih krvotvornih matičnih stanica. Indukcijsku terapiju čine deksametazon (10 mg/m² dnevno 1 i 2 tjedan, potom 5 mg/m² 3 i 4 tjedan, zatim 2.5 mg/

m² 5 i 6 tjedan i 1.25 mg 7 i 8 tjedan) i etopozid (150 mg/m² 2 x tjedno 1 i 2 tjedan te potom 1 x tjedno do ukupno 8 tjedana). Deksametazon je odabran zbog dobrog učinka na supresiju hipercitokinemije i prodora u središnji živčani sustav odabran a etopozid zbog odličnog učinka na selektivnu depleciju T – limfocita i posljedične supresije pretjerano aktivnog imunog sustava. Konsolidacijsku terapiju primali su samo bolesnici s genetskim oblikom bolesti kao i bolesnici u relapsu. Ukoliko su postojali neurološki simptomi i/ili patološki nalaz likvora apliciran je intratekalni metotreksat (12 mg 1x tjedno od 3 – 6 tjedna i barem jedan tjedan nakon prestanka simptoma i normalizacije likvora). Konsolidacija je uključivala trajnu primjenu ciklosporina (6 mg/kg) uz tjedno alternirajuću primjenu pulsniha doza deksametazona (10 mg/m² 1 – 3 dana) i etopozida (150 mg/m² jednom tjedno). Način kondicioniranja ostavljen je na raspolaganju kliničarima a predloženi protokol od strane istraživača bilo je mijeloblastivno kondicioniranje (MAC) busulfanom (4 mg/kg na dane -9, -8, -7 i -6), ciklofosfamidom (50 mg/kg na dane -5, -4, -3 i -2) i etopozidom (300 mg/m² -5, -4 i -3 dan). U slučaju nesrodnog donora predložena je primjena konjskog antitimocitnog globulina (ATG) (15 mg/kg – 2 i -1 dan). Kao profilaksu bolesti presatka protiv primatelja (engl. *graft versus host disease - GVHD*) korišten je intravenski metotreksat (15 mg/m² +1 dan i 10 mg/m² +3, +5 i +11 dan) u kombinaciji s ciklosporinom (od - 3 dana). Takav protokol kondicioniranja koristilo je 58% bolesnika.

Studija je uključila 249 bolesnika mlađih od 16 godina bez anamneze zloćudne bolesti i/ili ranije imunosupresije. Medijan dobi bio je 8 mjeseci. Uvodno liječenje preživjelo je 86% bolesnika, a nakon liječenja kod 59% bolesnika nije bilo znakova bolesti. Nije postojala razlika u odgovoru na induksijsko liječenje kod bolesnika s genetskim ili stečenim oblikom bolesti. Ukupno preživljenje nakon 6.2 godine bilo je 54% a kod bolesnika koji su i transplantirani 66%. Bolesnici s genetskim HFS imali su preživljenje od 50%, a niti jedan bolesnik koji nije transplantiran nije preživio. Bolesnici sa stečenim oblikom bolesti koji nisu transplantirani imali su preživljenje od 21%. 42 bolesnika preminula su nakon transplantacije a kod 28 bolesnika je smrt okarakterizirana kao ona povezana s transplantacijom (GVHD=5, VOD=5, CMV infekcija=5, infekcije=3, ARDS=4, EBV=4, kombinirani uzrok=5) dok je u 8 bolesnika uzrok bila reaktivacija HFS ili odbacivanje transplantata. Kod četiri bolesnika uzrok smrti nije definiran. HLH – 94 protokol shematski je prikazan u Tablici 3.



Tablica 3. HLH – 94, shematski prikaz (modificirano prema Henter i sur, *Blood*; 2002).

DRUGE OPCIJE LIJEČENJA

Neki bolesnici ne odgovore na uvodno liječenje a drugi mogu doživjeti relaps bolesti dok čeka ju HCT. Vrlo važno je znati razlučiti relaps bolesti od sekundarne infekcije tijekom liječenja. Dobro je kod takvih bolesnika pratiti biljege aktivnosti bolesti (hepatosplenomegaliju, kompletnu krvnu sliku, koagulogram, feritin, trigliceride, transaminaze). Kod onih bolesnika koji su inicijalno dobro odgovorili a potom su doživjeli relaps, može se ponoviti uvodno liječenje HLH – 94. Ako se tijekom smanjivanja doze deksametazona ili etopozida primijeti pogoršanje bolesti, najbolje je ponovno povisiti doze lijekova.

ATG kao uvodno liječenje postiže više remisija bolesti nego HLH – 94 no relapsi su češći a preživljenje kraće. Alemtuzumab (anti – CD52; 1 mg/kg kroz četiri dana) koristi se uglavnom kod refraktornih bolesnika kao most prema HCT a parcijalnu remisiju postiže 86% bolesnika. Kombinirana terapija

s ATG, deksametazonom, ciklosporinom i intratekalnim metotreksatom korištena je u 38 bolesnika i postigla je kompletne remisije u 73% bolesnika, parcijalne remisije u 24% a 16 od 19 bolesnika koji su bili transplantirani je izlječeno. Preživljenje cijele grupe iznosilo je 55%.

Kemoterapijski CHOP protokol (ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin, prednizon) u 41% bolesnika postiže kompletnu remisiju, parcijalnu remisiju u 18% bolesnika a dvogodišnje preživljenje je 44%. U bolesnika sa zloćudnom bolesti kao trigerom (npr. limfomom), preporučuje se osnovnom kemoterapijskom protokolu pridodati etopozid (npr. CHOEP, ICE).

HLH – 2004 studija je u tijeku i rezultati se očekuju. Glavne razlike naspram HLH – 94 su dodatak ciklosporina indukcijskom liječenju i hidrokortizona intratekalnom metotreksatu. Do konačne objave rezultata se liječenje ovim protokolom još uvijek ne može generalno preporučiti.

INDIKACIJE ZA HCT

Genetski oblik bolesti je smrtonosan i predstavlja glavnu indikaciju za HCT. Bolesnici s cerebralnim HFS-om imaju lošije preživljenje naspram bolesnika bez zahvaćenog središnjeg živčanog sustava (40% vs 66%) i treba ih uputiti na HCT. Transplantirati treba bolesnike u relapsu kao i bolesnike s refraktornom bolesti (Tablica 4.).

Tablica 4. Indikacije za HCT.

INDIKACIJE ZA HCT:
1. Genetski HFS
2. Cerebralni HFS
3. Neizlječivi hematološki tumori
4. Refraktorni i relapsni stečeni HFS

ALOGENA TRANSPLANTACIJA KRVOTVORNIM MATIČNIM STANICAMA

Fischer i suradnici su 1986. godine prvi prikazali uspješan ishod singene HCT kod blizanaca oboljelih od refraktornog obiteljskog oblika bolesti. Iako patogeneza obiteljskog oblika bolesti tada još nije bila definirana, ova spoznaja pokazala je kako oštećena imunoregulacija u bolesnika s HFS-om može biti uspješno uklonjena s HCT-om.

Vrijeme do HCT-a važan je čimbenik morbiditeta i mortaliteta stoga potraga za adekvatnim donorom mora započeti već kod postavljanja dijagnoze iako etiologija još nije definirana (npr. genetski defekt). Bolesnici s aktivnom bolesti prije HCT-a imaju lošije preživljenje nego bolesnici u remisiji (58% vs 72%) a ukupno preživljenje nakon HCT-a, neovisno o vrsti donora (srodan vs nesrodan), je 50 - 65%. Srodnim donorima treba odrediti aktivnost NK-stanica i/ili ih testirati na genetske mutacije s obzirom na to kako su nakon HCT-a kod nekih bolesnika opisani slučajevi kasnog razvoja HFS-a.

U velikim serijama mijeloablativno kondicioniranje (MAC) je bilo povezano s visokom stopom mortaliteta (35%). Novije studije pokazuju kako kondicioniranje reduciranog intenziteta (RIC) ima prednost nad MAC-om.

Studija na 40 pedijatrijska bolesnika u Cincinnati Children Hospital uspoređivala je MAC (busulfan, ciklofosamid, ATG ± etopozid) i RIC kondicioniranje (fludarabin, melfalan i alemtuzumab) kod bolesnika s HFS. Izvor matičnih stanica je u 36 bolesnika bila koštana srž, u 2 bolesnika periferna krv a u preostala 2 bolesnika krv iz pupkovine. Ugnježđenje je kod svih bolesnika bilo 100% a trogodišnje preživlje-

nje značajno više u RIC skupini (92% vs 43% MAC, $p < 0.0001$). Učestalost GVHD-a 2 – 3 stupnja bila je viša u MAC skupini (14% vs 8% RIC). Bolesnici u RIC skupini češće su razvijali miješani kimerizam (65% vs 18% MAC) što je vjerojatno povezano s uporabom alemtuzumaba. Zabilježeno je i kako miješani kimerizam s 10 – 20% primateljevih stanica može zaštititi bolesnika od relapsa bolesti, stoga posttransplantacijski ne treba inzistirati na punom kimerizmu (100% donorovih stanica) već je i miješani kimerizam od 50% adekvatan. U slučaju pada kimerizama mogu se dati infuzije donorovih limfocita (DLI) i/ili dodatna količina transplantata (engl. *stem cell boost*).

Studija u Kini na odraslim bolesnicima s HFS-om je u tijeku i obuhvaća 613 bolesnika iz 46 bolnica. Transplantirano je 45 bolesnika (7.3%). Mortalitet povezan uz HCT bio je 26.7% a kompletne remisije postignute su u 57.7% bolesnika. Završni rezultati i dugoročni ishodi su još u obradi i mogli bi pružiti više podataka o vrsti kondicioniranja i ishodu bolesnika nakon HCT-a.

Zaključno, RIC kondicioniranje trenutno predstavlja optimalni pristup u HCT-u. Bolesnici s aktivnom bolesti prije HCT-a imaju lošiji ishod a vrsta donora (srodan ili nesrodan) ne utječe na ishod transplantacije. U slučaju nemogućnosti pronalaženja podudarnog donora moguća je i transplantacija od haploidentičnog donora.

Literatura:

1. Farquhar J, Claireaux A. Familial hemophagocytic reticulosis. *Arch Dis Child.* 1952; 27:519-25.
2. Egeler RM, Shapiro R, Loechelt B, Filipovich A. Characteristic immune abnormalities in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1996;18(4):340-345.
3. Rosado FGN, Kim AS. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: an update on diagnosis and pathogenesis. *Am J Clin Pathol.* 2013; 139:713-727.
4. Janka GE et Lehmborg K. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013:605-1.
5. Allen CE, McClain KL. Pathophysiology and epidemiology of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015; 2015:177-82.
6. Arico M, Janka G, Fischer A i sur. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: report of 122 children from the International Registry. *FHL Study Group of the Histocyte Society. Leukemia*1996; 10(2):197-203.
7. Niece JA, Rogers ZR, Ahmad N, Langevin AM, McClain KL. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in Texas: observations on ethnicity and race. *Pediatr Blood Cancer.* 2010; 54(3):424-428.
8. Henter JI, Elinder G, Soder O, Ost A. Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr Scand.* 1991;80(4):428-435.

9. Ishii E, Ohga S, Tanimura M i sur. Clinical and epidemiologic studies of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. Japan LCH Study Group. *Med Pediatr Oncol.* 1998; 30:276-283.
10. Gurgey A, Gogus S, Ozyurek E i sur. Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Turkish children. *Pediatr Hematol Oncol.* 2003; 20:367-371.
11. Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr.* 2007; 166(2):95-109.
12. Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F i sur. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science.* 1999; 286(5446):1957-1959.
13. Nikiforow S, Berliner N. The unique aspects of presentation and diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015; 2015:183-9.
14. Palazzi DL, McClain KL, Kaplan SL. Hemophagocytic syndrome in children: an important diagnostic consideration in fever of unknown origin. *Clin Infect Dis.* 2003;36(3):306-312.
15. Allen CE, Yu X, Kozinetz CA, McClain KL. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50(6): 1227-1235
16. Henter JI, Söder O, Hansson M, Elinder G, Andersson B, Andersson U. Hypercytokinemia in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood.* 1991; 78:2918-2922
17. Gupta A, Weitzman S, Abdelhaleem M. The role of hemophagocytosis in bone marrow aspirates in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2008; 50(2):192-194.
18. Henter JI, Elinder G, Öst Å. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Semin Oncol.* 1991; 18(1):29-33
19. Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Annu Rev Med.* 2012; 63:233-246
20. Fisman DN. Hemophagocytic syndromes and infection. *Emerg Infect Dis* 2000;6(6): 601-608.
21. Haddad E, Sulis ML, Jabado N, Blanche S, Fischer A, Tardieu M. Frequency and severity of central nervous system lesions in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 1997; 89(3):794-800.
22. Hande KR. Etoposide: four decades of development of a topoisomerase II inhibitor. *Eur J Cancer.* 1998; 34(10):1514-1521.
23. Johnson TS, Terrell CE, Millen SH, Katz JD, Hildeman DA, Jordan MB. Etoposide selectively ablates activated T cells to control the immunoregulatory disorder hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Immunol.* 2014;192(1):84-91.
24. Henter JI, Arico M, Egeler RM et al. HLH-94: a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. HLH study Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol.* 1997; 28 (5): 342-347.
25. Henter JI, Samuelsson-Horne A, Arico M i sur. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH - 94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood.* 2002; 100 (7): 2367-2373.
26. Henter JI, Horne A, Arico M i sur. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48(2):124-131
27. Schram AM, Berliner N. How i treat hemophagocytic lymphohistiocytosis in the adult patient. *Blood.* 2015; 125:2908-2914.
28. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KE. How i treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood.* 2011; 118:4041- 4052.
29. Stéphan JL, Donadieu J, Ledeist F, Blanche S, Griscelli C, Fischer A. Treatment of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with antithymocyte globulins, steroids and cyclosporin A. *Blood.*1993; 82(8):2319-2323.
30. Mahlaoui N, Ouachée-Chardin M, de Saint Basile G i sur. Immunotherapy of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with antithymocyte globulins: a single-center retrospective report of 38 patients. *Pediatrics.* 2007;120(3):e622-e628
31. Ouachee - Chardin M, Elie C, de Saint BG i sur. Hematopoietic stem cell transplantation in hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center report of 48 patients. *Pediatrics.* 2006;117(4): e743-e750.
32. Marsh RA, Allen CE, McClain KL i sur. Salvage therapy of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with alemtuzumab. *Pediatr Blood Cancer.* 2013 Jan;60(1):101-9.
33. Shin HJ, Chung JS, Lee JJ. Treatment outcomes with CHOP chemotherapy in adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Korean Med Sci.* 2008; Jun;23(3):439-44.
34. Strout MP, Seropian S, Berliner N. Alemtuzumab as a bridge to allogeneic SCT in atypical hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Nat Rev Clin Oncol.* 2010;7(7):415-420.
35. Marsh RA, Allen CE, McClain KL i sur. Salvage therapy of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with alemtuzumab. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(1):101-109.
36. Fischer A, Cerf-Bensussan N, Blanche S i sur. Allogeneic bone marrow transplantation for erythrophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr.* 1986;108:267-270.
37. Horne A, Janka G, Maarten ER i sur. Haematopoietic stem cell transplantation in haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol.* 2005;129(5):622-630.
38. Cooper N, Rao K, Gilmour K i sur. Stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood.* 2006;107(3):1233-1236.
39. Marsh RA, Vaughn G, Kim MO i sur. Reduced - intensity conditioning significantly improves survival of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2010;116(26):5824-5831.
40. Jordan MB, Filipovich AH. Hematopoietic cell transplantation for hemophagocytic lymphohistiocytosis: a journey of a thousand miles begins with a single (big) step. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42(7):433-437.
41. Cooper N, Rao K, Gilmour K i sur. Stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2006;107(3):1233-1236.
42. Jong JS. Hematopoietic cell transplantation for hemophagocytic lymphohistiocytosis: recent advances and controversies. *Blood Res.* 2015; Sep; 50(3): 131-139.
43. Ayala E, LaFave D, Nishihori T, Kharfan-Dabaja MA. Haploidentical transplantation as a promising therapy for relapsed hemophagocytic lymphohistiocytosis in an older adult patient. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2016; Jun 23. pii: S1658-3876(16)30030-9.
44. Amayiri N, Al-Zaben A, Ghatasheh L, Frangoul H, Hussein AA. Hematopoietic stem cell transplantation for children with primary immunodeficiency diseases: single center experience in Jordan. *Pediatr Transplant.* 2013; Jun; 17(4):394-402.

Kronična mijeloproliferativna bolest s eozinofilijom – prikaz slučaja

**Hrvoje Holik¹, Dubravka Sertić²,
Katica Cvitkušić Lukenda³, Ivana Vučinić Ljubičić¹,
Božena Coha¹**

¹Odjel za hematologiju i onkologiju, Služba za internističke djelatnosti, Opća bolnica dr. Josip Benčević

²Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb

³Odjel za kardiologiju, Služba za internističke djelatnosti, Opća bolnica dr. Josip Benčević

Adresa autora za dopisivanje:

Hrvoje Holik, dr.med.

Odjel za hematologiju i onkologiju,

Služba za internističke djelatnosti,

Opća bolnica dr. Josip Benčević

E-pošta: hholik@gmail.com

Mijeloproliferativne bolesti s eozinofilijom i preuredbom PDGFRB su rijetke mijeloproliferativne bolesti. Sama eozinofilija je stanje povećanog ukupnog broja eozinofila u perifernoj krvi iznad $0.5 \times 10^9/L$. Eozinofile je prvi opisao Paul Ehrlich 1879. g. kao acidofilne leukocite. Eozinofilija može biti blaga ako je apsolutan broj eozinofila (AEC) između 0.5 i $1.5 \times 10^9/L$, umjerena između 1.5 i $5 \times 10^9/L$ te teška ako je AEC veći od $5 \times 10^9/L$ (1). Eozinofilija se može podijeliti na reaktivnu, klonalnu i idiopatski hipereozinofilni sindrom (1-6). Dijagnoza idiopatskog hipereozinofilnog sindroma se postavlja isključenjem reaktivnih i klonalnih uzroka eozinofilija. 1975. g. bio je definiran kao umjerena ili teška eozinofilija nepoznata uzroka koja traje unazad šest mjeseci i uzrokuje oštećenje ciljnih organa (2). Obično je javlja između dvadesete i pedesete godine života s muškom predominacijom a prema nekim podacima iz literature incidencija u SAD-u je 0.036 na 100 000 (5). Najčešći uzroci reaktivne eozinofilije su infekcije (tkivni paraziti, HIV, u fazi oporavka od bakterijskih infekcija, kronične infekcije), alergije (astma, alergijski rinitis, urtikarija, alergija na hranu), lijekovi (antibiotici, antikonvulzivi, antireumatici, alopurinol), plućne bolesti (akutna i kronična idiopatska eozinofilna pneumonija, alergijska aspergiloza, eozinofilna granulomatoza s poliangitisom), eozinofilije povezane s gastroenterološkim bolestima (primarni ili sekundarni ezofagitis, gastritis ili kolitis – uključujući celijakiju, upalne bolesti crijeva), autoimune, upalne ili izlaganje toksinima (eozinofilni fascitis, sklerodermija, sarkoidoza, poliarteritis nodosa, eozinofilija mialgija sindrom), zloćudne bolesti (Hodgkinov ili ne Hodgkinov lim-

fom – gdje eozinofili nisu dio malignog klona, metastatski karcinomi), endokrini poremećaji (Addisonova bolest) (1). U razvijenim zemljama najčešći su uzrok alergijske bolesti a u nerazvijenim parazitoze. Klonalne bolesti se mogu podijeliti na one povezane s klonalnom ekspanzijom aberantnih T limfocita bez jasne limfoproliferativne bolesti i mijeloproliferativne bolesti povezane s eozinofilijom. Mijeloproliferativne bolesti s eozinofilijom se dalje mogu podijeliti na akutnu mijeloičnu leukemiju te kronične mijeloproliferativne bolesti – molekularno definirane (povezane s preuredbom PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, KIT mutirana sistemska mastocitoza, BCR-ABL kronična mijeloična leukemija) i klinički patološki definirane (mijelodisplastični sindrom, mijelodisplazija/mijeloproliferativni sindrom, kronična eozinofilna leukemija i sistemska mastocitoza) (1,3,4,6). Značajke mijeloproliferativnih bolesti udruženih s eozinofilijom: hepatosplenomegalija, leukocitoza s nezrelim oblicima, anemija, trombocitopenija, povišena razina vitamina B12, kardiološke komplikacije, manja osjetljivost na kortikosteroide te klinički agresivniji tijek (1). Značajke idiopatskog hipereozinofilnog sindroma i onog udruženog s aberantnim T limfocitima: povišen IgE, poliklonalna hipergamaglobulinemija, svrbež, urtikarija, angioedem, plućni simptomi te osjetljivost na kortikosteroide (1). Dijagnostička obrada najčešće uključuje: osnovne laboratorijske nalaze, IgE, eritropoetin, vitamin B12, troponin, BNP, alergološka obrada, stolica na parazite, serologija na tkivne parazite, citologija i histologija koštane srži, citogenetika koštane srži, imunofenotipizacija periferne krvi, molekularna obrada (PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, JAK2, BCR-ABL), CT prsišta i trbuha s pitanjem limfoma ili drugog maligniteta, UZV srca, spirometrija, CO difuzija (1,2). Reaktivna eozinofilija se liječi simptomatski odnosno liječenjem bolesti koja je dovela do eozinofilije. Klonalna eozinofilija i idiopatski hipereozinofilni sindrom se liječe kortikosteroidima u prvoj liniji ako se ne radi o FIP1L1-PDGFRB i PDGFRB eozinofiliji koje se u prvoj liniji liječi s imatinibom uz dodatak kortikosteroida u slučaju zahvaćenosti srca (1-4, 6-9). Ostala terapija koja se može primijeniti: hidroksiurea, vinkristin, citarabin, kladribin, interferon, ciklosporin, monoklonska protutijela (mepolizumab, reslizumab, alemtuzumab), inhibitori tirozin kinaze (imatinib, nilotinib, dasatinib, sorafenib, midostaurin), alogena transplantacija koštane srži (1-4, 6-9).

23-godišnji muškarac pregledan je u hematološkoj ambulanti zbog eozinofilije. Za vrijeme pregleda dobro se osjeća no detaljnijim uzimanjem anamneze ipak javlja prisutnost suhog kašlja zadnjih mjesec dana te gubitak na tjelesnoj masi od tri kilograma i noćna preznojavanja unazad desetak dana. Kasnije se od majke bolesnika saznaje o gubitku svijesti za vrijeme igranja nogometa te bljedilu kože unazad dva mjeseca. Pregledom dostupne medicinske dokumentacije vidljivo kako je bolesnik pregledan u hitnoj službi prije deset mjeseci zbog dispepsije te je tada verificirana eozinofilija, bez anemije i trombocitopenije, apsolutni broj eozinofila (AEC) 9.6, EKG očitao kao uredan. Tada preporučena gastroskopija i obrada na parazite; nalazi obrade uredni. Sada se kliničkim pregledom uočavaju blijeda koža i sluznice, sitni limfni čvorovi na periferiji oko 0.5 cm u promjeru, auskultacijski bez šuma na srcu. Donosi nalaz krvne slike – SE 62, L 24, neu 25%, lim 9%, mono 2%, eos 63% (AEC 15), baso 0.6%, E 3.67, Hb 106, MCV 88, Tr 92. S obzirom na nalaz krvne slike pacijent se hospitalizira na odjel pod radnom dijagnozom hipereozinofilnog sindroma. Učinjena dodatna laboratorijska obrada iz koje se izdvajaju povišeni sljedeći nalazi: LDH 373, beta2mikroglobulin 3.7, feritin 510, BNP 284, hsTroponin I 427, nemjerljivo visok vitamin B12 te uredna vrijednost IgE 9.7. Imunološka obrada uredna. Citološki nalaz koštane srži ukazuje na hipercelularnu srž u kojoj eozinofilni granulociti i njihovi prekursori čine 45% stanica a omjer leukocita i eritroblasta je 7.33 : 1. Ultrazvuk perifernih limfnih čvorova opiše reaktivno promijenjene limfne čvorove, hiperplaziju dok se na CT-u ne nađe limfadenopatije ali se opiše uvećana slezena 153x65mm. Uslijedila je obrada po organskim sustavima kako bi se potvrdila ili isključila zahvaćenost drugih organa. Spirometrija i CO difuzija urednih vrijednosti, uredan dermatološki, oftalmološki i otorinolaringološki pregled. EKG: sinus ritam s frekvencijom 78 u minuti, znakovi hipertrofije lijevog ventrikula (negativan t val inferiorno te u V4-V6 uz silaznu ST denivelaciju za 2 mm), QS u V1-V2. Ultrazvukom srca prikaže se dilatiran lijevi atrij i ventrikul, hiperehogen i izrazito zadebljan endomiokard od 2.2 cm, uredna sistolička funkcija, značajna dijastolička disfunkcija restriktivnog tipa, umjerena mitralna regurgitacija i perikardijalni izljev oko 1.1 cm (Slika 1.). Telemetrijskim praćenjem registriraju se epizode sinus tahikardije do 140/min, pojedinačne ventrikulske ekstrasistole te po dvije u paru. S obzirom na restriktivnu kardiomiopatiju u terapiju je uvedena acetilsalicilna kiselina, betablokator i ACE inhibitor. Zbog daljnje obrade

(imunofenotipizacija, histologija, FISH, molekularna dijagnostika) upućen je ambulantno na KB Merkur i KBC Zagreb a nakon uzetih materijala započeta je terapija prednizonom u dozi 1 mg po kg tjelesne mase. Četiri dana nakon početka terapije registrira se pad eozinofila na AEC 6.5 a anamnestički pacijent navodi simptome angine pektoris i srčanog popuštanja. Auskultacijski sistolički šum 4/6 nad mitralnim ušćem i nečujno disanje bazalno desno uz radiološki pleuralni izljev desno do sedmog rebra. S obzirom na navedeno pacijent je hospitaliziran zbog srčanog popuštanja, u laboratorijskim nalazima značajno povišen BNP (3784) te blago povišen hsTroponin I (62). Ultrazvučno se registrira pogoršanje mitralne regurgitacije te se postavi sumnja na rupturu papilarnog mišića dok se telemetrijskim praćenjem zabilježi nekoliko nepostojanih ventrikulskih tahikardija. Zbog navedenog konzultiran je tercijarni centar KBC Zagreb, Klinika za bolesti srca i krvnih žila te je bolesnik hitno premješten u koronarnu jedinicu zbog daljnje dijagnostičke obrade. Ondje je isključena ruptura papilarnog mišića te učinjena biopsija srčanog mišića kojom se nije našlo fibroze miokarda dok je ista opisana na MR srca. Na KBC-u konzultiran je hematolog koji indicira dodatnu obradu a prema nalazu FISH-a dokaže se delecija PDGFRB te negativna delecija PDGFRA. Navedena obrada je dovela do definitivne dijagnoze kronične mijeloproliferativne bolesti s eozinofilijom. S obzirom na to da je došlo do porasta AEC na 12.7 uvedena je terapija imatinibom u dozi od 400 mg dnevno na što dolazi do značajnog odgovora; nakon tri dana terapije dolazi do normalizacije broja leukocita i diferencijalne krvne slike, apsolutni broj eozinofila 0.17. Naknadno se na MR srca opiše tromb u lijevom ventrikulu 2.7 x 2.5 cm pa je uvedena terapija niskomolekularnim heparinom. Dva i pol mjeseca kasnije učinjena je kontrolna obrada na kojoj perzistira normalan broj leukocita s diferencijalnom krvnom slikom te sada bez anemije i trombocitopenije. Citologija koštane srži sada više ne pokazuje znakove tkivne eozinofilije. Na kontrolnom UZV srca i dalje umjerena mitralna regurgitacija, tromb u apeksu manji nego na prethodnom nalazu. Bolesnik je subjektivno dobro, bez tegoba.

U našem slučaju pokazana je vrlo brza i dobra učinkovitost terapije imatinibom. Sukladno ranijim saznanjima u prilog očekivano dobrom odgovoru na imatinib govorili su splenomegalija, anemija, trombocitopenija i povišen vitamin B12 dok je predkatalizator lošeg dugotrajnog odgovora na kortikosteroide – uredan IgE također bio točan u našem slučaju. U literaturi je opisan vrlo mali broj pacijenata s kronič-

nom mijeloproliferativnom bolesti s eozinofilijom i PDGFRB preuredbom (incidencija od 1.8% od svih mijeloproliferativnih bolesti) pa ostaje otvoreno pitanje dugotrajnosti liječenja imatinibom i same doze lijeka s obzirom na nedostatak velikih prospektivnih studija koje bi se bavile tim pitanjem (10). Prema literaturnim podacima razmatraju se doze niže od 400 mg dnevno jer bi sama bolest prema osjetljivosti na imatinib bila između kronične mijeloične leukemije gdje se uglavnom primjenjuje doza od 400 mg i eozinofilije s FIP1L1-PDGFRB fuzijskim genom gdje se primjenjuje doza od 100 mg (9). Za sada se ne preporučuje prekid terapije imatinibom zbog opasnosti

od relapsa ali potrebne su prospektivne studije slične kao za kroničnu mijeloičnu leukemiju gdje bi se bolesnicima u molekularnoj remisiji prekinula terapija imatinibom uz pomno praćenje (9). U literaturi u jednoj seriji od 26 pacijenata s PDGFRB eozinofilijom opisan je ukupni odgovor od 96% na terapiju imatinibom uz desetogodišnje preživljenje od 90% (9). Prije početka liječenja ovih pacijenata imatinibom ukupno dvogodišnje preživljenje bilo je 55% pa je ova bolest bila shvaćana kao agresivna dok je danas prema dugogodišnjem preživljenju slična kroničnoj mijeloičnoj leukemiji što je svakako ohrabrujuća vijest kako za pacijente tako i za njihove liječnike (2,9).

Slika 1.



Literatura:

1. Nordic MPD Study Group. Guidelines for the diagnosis and treatment of eosinophilia, Website: www.nordicmpd.org
2. Hypereosinophilic Syndrome at eMedicine Website: <http://emedicine.medscape.com/article/202030-overview>
3. Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2015 Nov;90(11):1077-89
4. Falchi L, Verstovsek S. Eosinophilia in Hematologic Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015 Aug;35(3):439-52
5. Crane MM, Chang CM, Kobayashi MG, Weller PF. Incidence of myeloproliferative hypereosinophilic syndrome in the United States and an estimate of all hypereosinophilic syndrome incidence. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 179-181.
6. Savage N, George TI, Gotlib J. Myeloid neoplasms associated with eosinophilia and rearrangement of PDGFRA, PDGFRB, and FGFR1: a review. *Int J Lab Hematol.* 2013 Oct;35(5):491-500.
7. Rothenberg ME, Klion AD, Roufosse FE, Kahn JE, Weller PF, Simon HU, Schwartz LB, Rosenwasser LJ, Ring J, Griffin EF, Haig AE, Frewer PI, Parkin JM, Gleich GJ; Mepolizumab HES Study Group. Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. *N Engl J Med.* 2008 Mar 20;358(12):1215-28.
8. Klion AD. How I treat hypereosinophilic syndromes. *Blood.* 2015 Aug 27;126(9):1069-77
9. Cheah CY, Bubury K, Apperley JF, Huguet F, Pitini V, Gardembas M, Ross DM, Forrest D, Genet P, Rousselot P, Patton N, Smith G, Dunbar CE, Ito S, Aguiar RC, Odenike O, Gimelfarb A, Cross NC, Seymour JF. Patients with myeloid malignancies bearing PDGFRB fusion genes achieve durable long-term remissions with imatinib. *Blood* 2014 Jun 5;123(23):3574-7.
10. Arefi M, Garcia JL, Penarrubia MJ, Queizan JA, Hermosin L, Lopez-Corral L, Megido M, Giraldo P, de las Heras N, Vanegas RJ, Gutierrez NC, Hernandez-Rivas JM. Incidence and clinical characteristics of myeloproliferative neoplasms displaying a PDGFRB rearrangement. *Eur J Haematol.* 2012 Jul;89(1):37-41.

Kako uključiti bolesnike s MDS-om u klinička ispitivanja u Hrvatskoj?

Dr. sc. Marko Martinović, dr. med.
 Klinika za unutarnje bolesti KB “Mercur”
 E-pošta: martinovi.marko@gmail.com

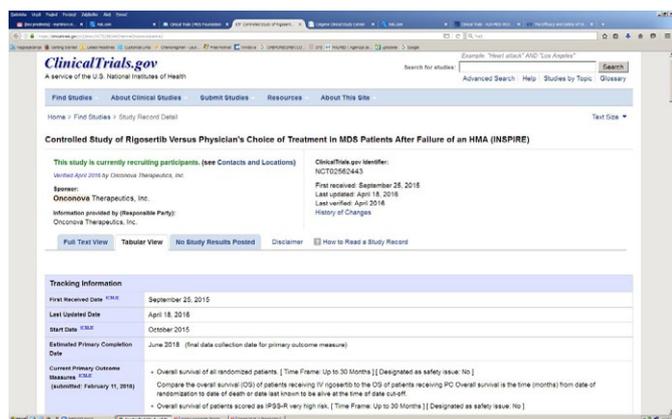
Nekoliko je razloga zbog kojih treba povećati broj kliničkih ispitivanja kod hematoloških bolesnika. Uz poboljšanje znanja medicinskih sestara/tehničara odnosno liječnika uvidom u način djelovanja kao i nuspojave ispitivanih lijekova, dobiva se i veća mogućnost liječenja. Dovoljno je pogledati NCCN smjernice za liječenje hematoloških neoplazmi da bi se vidjela potencijalna korist za ispitanike/oboljele.

Skupina bolesti u okviru mijelodisplastičnog sindroma je predmet intenzivnog istraživanja unazad nekoliko godina, od razine patofiziologije do terapije. U okolnostima izrazito reduciranih materijalnih sredstava, većina hematologa u Republici Hrvatskoj nema mogućnosti sudjelovati u istraživanjima MDS-a osim na razini kliničkih ispitivanja, no retoričko je pitanje je li barem ta mogućnost optimalno iskorištena.

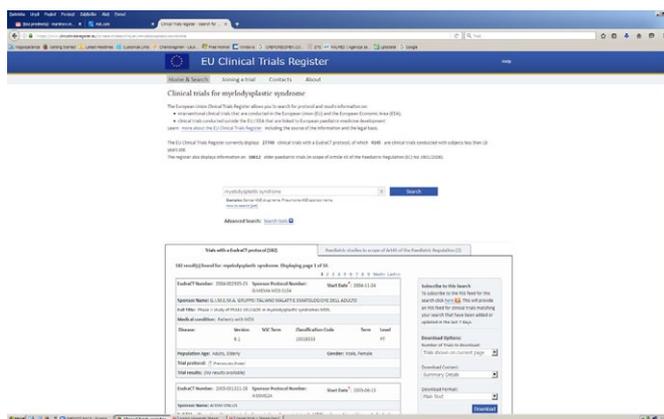
Evo nekoliko sugestija kako da se hematolozi u RH približe mogućnostima provođenja kliničkih ispitivanja.

U siječnju 2016. je American Journal of Hematology (Vol. 91, No. 1) objavio tablicu aktualnih novih lijekova u kliničkim ispitivanjima MDS-a. Zaklada MDS-a iz SAD-a, MDS foundation, također daje podatke o novim kliničkim ispitivanjima MDS-a. Nadalje, na internetskim stranicama *ClinicalTrials.gov* mogu se naći klinička ispitivanja MDS-a. Od europskih izvora mogu se preporučiti EU Clinical Trials Register te zaklade, npr. MDS UK Patient Support Group.

Slika 1.

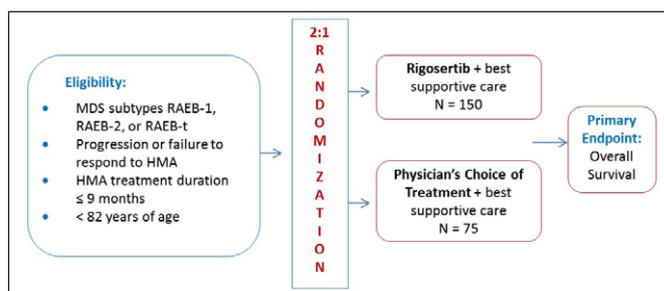


Slika 2.



Zahvaljujući angažmanu dr. Inge Mandac Rogulj na EHA kongresu 2015.g. hematolozi u RH su dobili mogućnost sudjelovanja u kliničkom istraživanju rigosertiba.

Slika 3.



S obzirom na to da se kliničke studije ne potiču ni na državnom, a uglavnom ni na bolničkom nivou, optimalno bi bilo da KROHEM te Hrvatsko društvo za hematologiju Hrvatskog liječničkog zbora budu nositelji pridobivanja i organizacije kliničkih istraživanja.

Značaj dijagnostike i liječenja boli kod bolesnika s hematološkim bolestima

Martina Marjanović¹, Njetočka Gredelj Šimec²

¹ Opća bolnica Bjelovar

² Klinička bolnica Merkur

Bol je multidimenzionalno neugodno osjetno iskustvo koje se povezuje s jakim emocionalnim i kognitivnim komponentama. Prema literaturnim podacima 30-80% bolesnika s malignim hematološkim bolestima u nekoj fazi bolesti trpi bolove. Poznato je da je bol najčešće prisutna kod bolesnika s akutnim leukemija i multiplim mijelomom, te kod bolesnika koji imaju limfome velike tumorske mase.

Postoje brojni radovi o epidemiologiji, kao i mnoštvo preporuka za liječenje boli kod bolesnika oboljelih od malignih bolesti. Unatoč specifičnosti boli i prisustvu posebnih bolnih sindroma vrlo je malo radova koji proučavaju bol kod bolesnika s malignim hematološkim bolestima, a smjernice za liječenje specifičnih bolnih sindroma u hematologiji praktički ne postoje. Kod dijela hematoloških bolesnika procjena i liječenje boli mogu se rukovoditi smjernicama za liječenje osnovnih tipova prisutne boli. No, kod određenog broja bolesnika bol je vrlo kompleksna te zahtijeva poseban pristup, zbog čega se smatra da bi postojanje preporuka za dijagnostiku i liječenje boli kod bolesnika s hematološkim bolestima značajno pomoglo u rješavanju ovog, pomalo zanemarenog, segmenta liječenja u hematologiji.

Učestalost i etiologija boli

Smatra se da oko 80% bolesnika s mijelomima i akutnim leukemija ima intenzivne bolove u fazi nekontrolirane bolesti, te da oko polovice tih bolesnika ne prima adekvatnu antidoloroznu terapiju. Među bolesnicima koji su hospitalizirani zbog malignih hematoloških bolesti njih više od trećine ima neki od specifičnih bolnih sindroma. Poznato je da je mukozitis uzrok intenzivnih bolova, te da oko 10% svih bolesnika liječenih kemoterapijom i više od 80% bolesnika koji su podvrgnuti postupku transplantacije autolognih ili alogeničnih matičnih hematopoetskih stanica ima mukozitis tijekom liječenja.

No ipak, najčešći izvor boli kod bolesnika s malignim hematološkim bolestima je skelet. Osteoliza i infiltracija koštane srži predstavljaju najčešće dijagnosticirani uzrok boli u čemu prednjače bolesnici s multiplim mijelomom. Ostali dobro poznati uzroci nastali su visceralnim, kožnim i mukoznim infil-

tracijama tumora kao i perifernih ozljeda živaca i kompresije leđne moždine uslijed bulky bolesti te organomegalije. Svakako veliki dio sindroma boli uzrokovan je i različitim infekcijama - pneumonija, infekcija urinarnog trakta, rane, mukoziti, herpes i herpes zoster, postherpetična neuralgija. Bol veza-na uz dijagnostičke (biopsija kost, aspiracija koštane srži), terapijske postupke (lumbalna punkcija) kao i nuspojave i komplikacije koje se javljaju uslijed primjene terapije (primjena GCSF-a, HSCT-a, pankreatitis uzrokovan L-asparaginazom, neuropatije uzrokovane bortezomibom itd.) danas zauzimaju sve veći udio u terapijskom pristupu.

Tipovi boli i bolni sindromi u hematologiji

Kod hematoloških pacijenata bol može nastati uslijed dijagnostičkih (citološka punkcija koštane srži, biopsija kosi, ekstirpacija limfnog čvora), ili terapijskih postupaka (lumbalna punkcija, primjena citostatika, osteonekroza nakon primijene bisfosfonata) kao i uslijed osnovne bolesti (infiltracija koštane srži, patološke frakture) ili može biti nevezana za samu bolest.

S obzirom na vrijeme trajanja, bol se može podijeliti na akutnu i kroničnu. Neurobiološki bol može biti nociceptivna, odnosno ona nastala kao posljedica direktnog podražaja ili oštećenja nocioreptora. Ova bol može biti duboka i površinska somatska, te visceralna. Najčešća površinska somatska bol u hematologiji je bol izazvana ulkusima kože i sluznica (mukozitisom). Duboka somatska bol javlja se pri punkciji i biopsiji kosti. Ovaj oblik boli je najčešće posljedica infiltracije koštane srži bolešću. Glavobolje nastale zbog infiltracije meninga limfomima ili zbog pritiska limfomske mase na okolne moždane strukture je također duboka somatska. Bol nastala kao posljedica upalnih zbivanja kao što su apscesi unutarnjih organa, celulitis ili pleuritis spadaju u duboku somatsku bol. Visceralna bol nastaje pri povećanju unutarnjih organa, najčešće splenomegaliji i hepatomegaliji, ali i kao posljedica pritiska, najčešće uvećanih limfnih čvorova na okolne strukture. Jednako tako visceralna bol može biti i jatrogena (pankreatitis kod primjene L. asparaginaze, jatrogene konstipacije ili bol kod jatrogenog mukozitisa crijeva).

Neuropatska bol nastaje kao posljedica oštećenja ili disfunkcije perifernog ili centralnog živčanog sustava. Može biti posljedica same bolesti kao pri-

mjerice kod amiloidoze, ali i posljedica infektivnih komplikacije liječenja (postherpetična bol), odnosno može biti izazvana primjenom lijekova.

Poseban oblik boli je probijajuća bol. To je najčešće intenzivna i kratkotrajna bol koja se javlja kod bolesnika koji u dužem periodu imaju dobro liječenu kroničnu bol.

Funkcionalna bol spada u zasebnu skupinu boli kod koje se ne može odrediti točan uzrok boli kao niti mehanizam njenog nastanka.

U hematologiji se može izdvojiti nekoliko specifičnih bolnih sindroma koji zahtijevaju posebnu pažnju. To su bolovi nastali kao posljedica infiltracije koštane srži, zatim bol vezana uz osteolize, bol koja je posljedica mukozitisa, glavobolje i neuropatska bol.

Suzbijanje boli, a naročito suzbijanje navedenih bolnih sindroma stoga zahtjeva multidisciplinarni pristup uključujući analgetske kao i ostale terapijske modalitete liječenja.

Određivanje tipa i stupnja boli

Od posebne važnosti za kvalitetno suzbijanje boli su identifikacija patogeneze uzroka boli, procjena intenziteta boli te izbor najprikladnijeg oblika liječenja. U kliničkom pristupu postoji nekoliko alata za klasifikaciju razine boli; vizualne (VAS – visual analog score, Wong-Bakerova skala), numeričke i verbalne ljestvice bazirane na pacijentovoj samoevaluaciji kao i objektivne metode uključujući radiološke slikovne metode (RTG, MSCT, MR, PET CT, scintigrafija tehnejem Tc-MIBI), elektrofiziologija (EMNG).

Prevenција boli i liječenje boli

Liječenje boli u hematoloških bolesnika trebalo bi biti usmjereno na uklanjanje izvora, sprečavanje širenja kao i na smanjenje same percepcije boli. U skladu s time liječenje bi uz analgeziju trebalo uključivati i ostale postupke u suzbijanju boli (kemoterapijsko liječenje, radioterapija, primjena kortikosteroida, bisfosfonata, premedikacija prije invazivnih dijagnostičkih postupaka, manji kirurški zahvati, fizioterapija, provođenje oralne higijene itd.).

Odabir farmakološkog liječenja baziran je na analgeziji (opioidi i neopioidi) te adjuvantnoj terapiji. Odabir odgovarajuće analgezije trebao bi se bazirati na intenzitetu i vrsti boli (nociceptivna, neuropatska, probijajuća, kronična bol) kao i na kliničkom iskustvu liječnika, komorbiditetima bolesnika (renalna insuficijencija, kardiovaskularne bolesti, psihijatrijske bolesti, šećerna bolest, peptički ulkus...)

te interakciji s ostalim lijekovima.

Prema WHO ljestvici primjene analgezije nociceptivna bol se može suzbiti primjenom standardnih analgetika (paracetamol, NSAID, opioidi). Neuropatski bolni sindrom predstavlja nešto veći izazov prilikom liječenja te zahtjeva individualiziran pristup (triciklični antidepresivi, antikonvulzivi, opioidi kao mono terapija ili u kombinaciji). Probijajuća bol koja zahtjeva primjenu brzodjelujućih lijekova koji bi trebali biti dostupni na zahtjev bolesnika ili kao premedikacija prije invazivnih dijagnostičkih postupaka. Sam odabir puta primjene analgezije (peroralni, sublingvalni, rektalni, intravenski, transdermalni, subkutani) je ključan korak u postizanju što bolje kontrole boli te ovisi o suradnji bolesnika kao i hitnosti postizanja analgezije. Intravenski put predstavlja najbrži put do postizanja potpune analgezije u bolesnika sa brzo eskalirajućom i nekontroliranom boli. Transdermalni put je optimalan za bolesnike kod kojih je potrebno postizanje stabilne dugotrajne analgezije, uz primjenu brzodjelujućih pripravaka (sublingvalno) kod probijajuće boli sve dok se ne postigne adekvatna koncentracija dugotrajne analgezije.

Neopioidni analgetici

Zbrinjavanje blage do umjerene nociceptivne boli trebalo bi se bazirati na primjeni paracetamola koji ima centralne i periferne analgetičke učinke (uz oprez kod jetrene lezije) dok se kao alternativna u liječenju mogu primijeniti NSAID koje treba izbjegavati kod komorbiditeta kao što je renalna insuficijencija, peptički ulkus, te usporedna terapija kortikosteroidima.

Opioidni analgetici

Opioidi su lijek izbora kod liječenja umjerene do teške boli, a klasificiraju se kao slabi i jaki. U svakodnevnoj kliničkoj praksi najčešće primjenjivani slabi opioidi su tramadol i kodein. Tramadol zbog svog atipičnog djelovanja ima vrlo malo nuspojava u odnosu na ostale opioide što ga čini prihvatljivom opcijom za bolesnika kod kojih nije moguća primjena NSAID-a i drugih opioida. Peroralni morfin, oxycodon te hidromorfin koriste se već tradicionalno u onkologiji u liječenju teške boli. Za sada iako prema literaturi ne postoje jasne smjernice za primjenu metadona u terapiji boli, isti bi se zbog svojih farmakokinetičkih svojstava mogao primjenjivati kod bolesnika s renalnom insuficijencijom i neuropatskom boli. Transdermalna primjena fentanyl i buprenorfina, terapija izbora kod bolesnika

sa stabilnom boli kod kojega je utvrđena potreba za opioidnim kontinuiranim liječenjem te kod bolesnika s renalnom insuficijencijom. Kao najučestalije nuspojave primjene opioida svakako treba navesti opstipaciju.

Adjuvantno liječenje boli obuhvaća i sve lijekove kojima primarna indikacija za primjenu nije analgetsko liječenje već postizanje optimalne analgezije. U takve lijekove i postupke možemo uvrstiti kortikosteroide, antidepresive, bisfosfonate, antikonvulzive (gabapentin, pregebalin)

Bol može biti prisutna u bilo kojoj fazi bolesti i liječenja te je kontrola boli esencijalni dio kod pristupa liječenju bolesnika s aktivnom malignom hematološkom bolesti kao i sve većem broju bolesnika kojima je liječenje značajno produžilo preživljenje uz naglasak na kvalitetu života od početka terapije pa sve do završnih stadija bolesti.

U perspektivi određivanje molekularnih komponenti koje su specifične za sindrom boli otvorilo bi nove puteve u terapijskom pristupu boli kod malignih hematoloških oboljenja.

Literatura:

1. Niscola P, Tendas A, Scaramucci L, et al. Pain in Malignant Hematology, *Expert Rev Hematol*. 2011; 4(1), 81-93.
2. Stalfelt AM, Brodin H, Pettersson S, Eklof A. The final phase in acute myeloid leukaemia (AML). A study on bleeding, infection and pain. *Leuk. Res.* 2003; 27, 481-488
3. Johnsen AT, Tholstrup D, Petersen MA, Pedersen L, Groenvold M. Health related quality of life in a nationally representative sample of haematological patients. *Eur. J. Haematol.* 2009; 83(2), 139-148
4. Cartoni C, Efficace F, Tendas A et al. Assessing symptoms in hematology from the patients' perspective: feasibility of a patient reported instrument in clinical research. *Haematologica* 2010; 95(Suppl. 2), 188
5. Van Cleve L, Bossert E, Beecroft P, Adlard K, Alvarez O, Savedra MC. The pain experience of children with leukemia during the first year after diagnosis. *Nurs. Res.* 2004; 53(1), 1-10
6. Niscola P, Arcuri E, Giovannini M, et al. Pain syndromes in haematological malignancies: an overview. *The Haematology Journal*; 2004; 5,293-303
7. Tendas A, Niscola P, Giovannini M, et al. Epidemiology and pathogenesis of incident pain related disability in malignant hematology: an Italian survey. *Ann Haematol* 2011, 90:719-720

Publicirana KROHEM-ova studija o venskim tromboembolijama u Hrvatskoj

Dražen Pulanić^{1,2,3}, Velka Gverić-Krečak⁴, Zlatka Nemet-Lojan⁵, Hrvoje Holik⁶, Božena Coha⁶, Renata Babok-Flegarić⁷, Mili Komljenović⁸, Dijana Knežević⁶, Mladen Petrovečki^{9,10}, Silva Zupančić Šalek^{1,2,3}, Boris Labar^{1,2}, Damir Nemet^{1,2,3}

¹Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

³Medicinski fakultet Osijek Sveučilišta J.J. Strossmayera u Osijeku

⁴Služba interne medicine, OB Šibenik

⁵Služba za internističke djelatnosti, OB „Dr. Tomislav Bardek“ Koprivnica, Koprivnica

⁶Služba za internističke djelatnosti, OB „Dr. Josip Benčević“, Slavonski Brod

⁷Služba za interne bolesti, OB Varaždin

⁸OB „Hrvatski ponos“, Knin

⁹Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, KB Dubrava, Zagreb

¹⁰Katedra za medicinsku informatiku, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

Adresa autora za kontaktiranje:

Doc. dr. sc. Dražen Pulanić, dr. med.

Odjel za hemostazu i trombozu, te benigne bolesti krvotvornog sustava

Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu i Medicinski fakultet Sveučilišta J.J. Strossmayera u Osijeku

E-pošta: dpulanic@yahoo.com

Na posljednjem sastanku KROHEM-a u Osijeku u travnju 2016. prikazani su rezultati publicirane KROHEM-ove multicentrične opservacijske studije o venskim tromboembolijama (VTE) u Republici Hrvatskoj (RH) (Croat Med J. 2015 Dec;56(6):550-7).*

Venske tromboembolije (koje uključuju duboku vensku trombozu (DVT) i plućnu emboliju (PE)) su među najvećim medicinskim i najznačajnijim javnozdravstvenim problemima današnjice. Riječ je o čestoj bolesti (s literaturnom incidencijom u svijetu od 1-2 na 1000 stanovnika godišnje) koja često recidivira s mogućim dugotrajnim posljedicama, uz značajnu smrtnost i veliki trošak za zdravstveni sustav. Podaci vezani uz incidenciju i karakteristike VTE u RH uglavnom nisu bili poznati. Stoga je tijekom 2011. godine zajedničkim radom velike skupine autora provedena KROHEM-ova akademska, nesponzorirana, opservacijska, multicentrična studija praćenja VTE u četiri županije RH: Šibensko-kninskoj, Koprivničko-križevačkoj, Varaždinskoj i Brodsko-posavskoj županiji (Slika 1).

Slika 1. Četiri županije Republike Hrvatske u kojima se provelo praćenje venskih tromboembolija.



Analizirani su podaci o bolesnicima s novodijagnosticiranom VTE koji su bili hospitalizirani u općim bolnicama u navedene četiri županije tijekom 2011. godine. Bilježile su se karakteristike oboljelih (dob, spol, komorbiditeti), karakteristike VTE (DVT, PE ili oboje, je li VTE bila idiopatska ili sekundarna, uzroci sekundarne VTE, recidivi VTE), te je li bolesnik preminuo tijekom hospitalizacije i koji je bio osnovni uzrok smrti. Te iste 2011. godine bio je i posljednji popis stanovništva u RH, što je omogućilo najpouzdanije podatke o stanovništvu: u te četiri županije u 2011. godini je bilo 559 485 stanovnika, što je činilo 13,1% populacije Republike Hrvatske. Najvažniji rezultati studije prikazani su na Slici 2.,

dok se detalji o cijelom radu nalaze u originalnoj publikaciji (Croat Med J. 2015 Dec;56(6):550-7).

Slika 2. Najvažniji rezultati KROHEM-ove studije o venskim tromboembolijama u Hrvatskoj (Croat Med J. 2015 Dec;56(6):550-7).

Najvažniji rezultati

- Većinu oboljelih od VTE čini starija populacija (**medijan 71 g.**)
- Više je **sekundarnih VTE (57,3%)**
- **Najčešći pojedinačni uzrok sekundarnih VTE je rak, te trauma, operacija i imobilizacija**
- **42,9% sekundarnih VTE imaju >1 uzroka VTE**
- **Umrlo je 10,6% oboljelih, od čega polovica zbog VTE kao osnovnog uzroka smrti**
- Više je umrlih sa sekundarnom nego idiopatskom VTE (81,4% vs 18,6%, $p < 0.001$) i bili su prosječno stariji
- Na 13,1% stanovništva cijele RH (4 županije) **incidencija VTE u 2011. je 1,185 na 1000 stanovnika**

Rezultati studije su pokazali da su obilježja VTE u RH u mnogim detaljima slična literaturnim podacima velikih inozemnih studija, te da VTE imaju značajnu medicinsku i javnozdravstvenu važnost i u našoj domovini. Nužno je striktno pridržavanje smjernica tromboprofilakse kako bi se prevenirale VTE u hiperkoagulabilnim stanjima i bolestima.

*Rad je publiciran u CC indeksiranom časopisu *Croatian Medical Journal*: Pulanić D, Gverić-Krečak V, Nemet-Lojan Z, Holik H, Coha B, Babok-Flegarić R, Komljenović M, Knežević D, Petrovečki M, Zupančić Šalek S, Labar B, Nemet D. Venous thromboembolism in Croatia - Croatian Cooperative Group for Hematologic Diseases (KROHEM) study. *Croat Med J.* 2015 Dec;56(6):550-7.

Nasljedne trombofilije i stečena hiperkoagulabilna stanja

Marijan Pušeljić, dr. med.

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

E-pošta: puseljicmarijan@gmail.com

Uvod

Venska tromboembolija (VTE) je stanje s multifaktorskom etiologijom koja nastaje zbog različitih nasljednih ili stečenih čimbenika rizika. U 19. stoljeću je patolog Rudolph Virchow postavio temeljni koncept nastanka tromboze poznat pod nazivom "Virchowljev trijas", koji uključuje tri elementa, a to su hiperkoagulabilnost, oštećenje endotela i venska staza (1). Međusobno imaju sinergistički učinak i najčešće je potrebna prisutnost više od jednog navedenog čimbenika za razvoj tromboze (1,2).

Trombofilije predstavljaju niz nasljednih i stečenih stanja koja povećavaju rizik za razvoj tromboza, a nisu zasebne bolesti (3). Nasljedne trombofilije zahvaćaju uglavnom samo jedan čimbenik, dok kod stečenih postoji abnormalnost u više čimbenika uključenih u hemostazu (2).

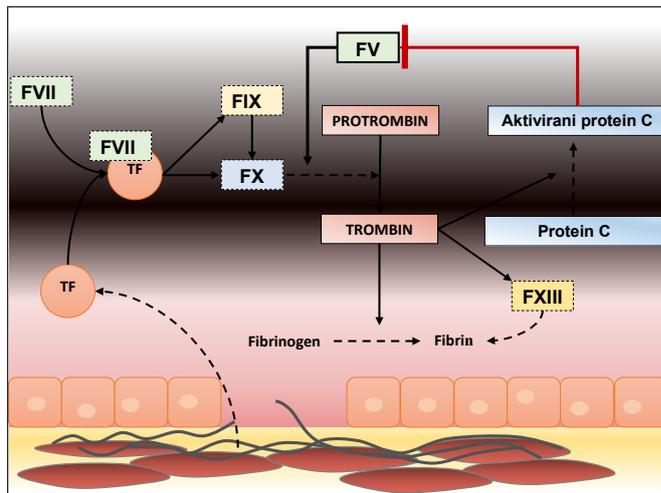
Nasljedne trombofilije

Kod nasljednih trombofilija dolazi do gubitka funkcije ili manjka određenog antikoagulantnog čimbenika (antitrombin, protein C, protein S) ili do povećanja aktivnosti prokoagulantnog čimbenika i otpornosti na njegovu inaktivaciju (mutacija faktor V Leiden, mutacija protrombina, povišene razine faktora VIII) (4). Nasljedne trombofilije uglavnom predstavljaju rizik za venske tromboze, dok je povezanost s arterijskim trombozama slabije izražena (5).

1.1. Mutacija faktora V

Mutacija faktora V Leiden (FVL) je najčešća nasljedna trombofilija s prosječnom prevalencijom od 5% u bijelaca (6,7). U Europi varira od 5 do 15%, a općenito je viša u mediteranskom području, a niža u Azijata, Afrikanaca i stanovnika južne Europe (8). Libanon je zemlja koja ima najvišu prevalenciju u svijetu od 15% (6).

Točkaste mutacije u genu za faktor V dovode do gubitka jednog od tri moguća mjesta na kojima djeluje protein C (9). Posljedica je rezistencija na aktivirani protein C (APC) tj. dolazi do slabije inaktivacije faktora V i povećane proizvodnje trombina (Slika 1.) (6,10).



Slika 1. Mutacija faktora V Leiden. Prikazana je sažeto koagulacijska kaskada i mjesto djelovanja faktora V. U normalnim uvjetima protein C inaktivira faktor V i tako suprimira stvaranje trombina iz protrombina. Mutacijom faktor V postaje rezistentan na djelovanje aktiviranog proteina C i može dalje sudjelovati s faktorom X u stvaranju trombina, te se tako gubi fiziološki način kontrole stvaranja trombina.

Faktor V sudjeluje i kao kofaktor u inaktivaciji faktora VIII preko APC, pa je mutacijom i ta funkcija narušena (6,11).

Mutacija se nasljeđuje autosomno dominantno. Heterozigoti imaju oko 5 puta veći rizik za VTE, dok homozigoti i do 80 puta (4,6). Klinička ekspresija mutacije ovisi o broju alela, drugim postojećim trombofilijama, te okolišnim čimbenicima (6). Kod homozigota se VTE pojavljuje najčešće prije 40. godine (2). Pojedina istraživanja ukazuju da je rizik za duboku vensku trombozu (DVT) veći nego rizik za razvoj plućne embolije (PE), što se u literaturi naziva kao FVL paradoks (11,12). Razlog tome vjerojatno je kompaktniji i rezistentniji fibrinski ugrušak, koji je manje sklon embolizaciji, pa stoga teže nastaje PE (13). Rjeđe mutacije faktora V nazivaju se R2 haplotip, Liverpool, Hong Kong i Cambridge (11). Rezistencija na APC javlja se i neovisno o mutacijama faktora V u sklopu drugih nasljednih i stečenih stanja (14).

1.2. Mutacija za protrombin (FII 20210A)

Mutacija za protrombin (FII) je druga po učestalosti nasljedna trombofilija (10). Točkasta mutacija na nukleotidu 20210 u kodirajućoj regiji gena dovodi do porasta razine FII u krvi. Mutacija je autosomno dominantna i pojavljuje se uglavnom u heterozigotnom a rijetko u homozigotnom obliku (15,16). Preva-

lencija heterozigota je najviša u bijelaca (3%) i češće se nalazi u stanovnika južne Europe (17). Rizik za razvoj VTE je kod heterozigota veći za 2 do 6 puta, a uz prisutnost drugih čimbenika (trudnoća, OHK) i do 16 puta veći. Kod homozigota je rizik povećan do 30 puta i uočen veći rizik za rekurentne VTE prije 40. godine, nego kod heterozigota (2,16).

1.3. Nasljedni manjak antitrombina

Nasljedni manjak antitrombina (AT) je rijetko autosomno dominantno stanje s visokom penetracijom koje se uglavnom pojavljuje u heterozigotnom obliku, dok je homozigotno stanje gotovo uvijek fatalno već *in utero*. Opisano je preko 250 različitih točkastih mutacija povezanih s ovim poremećajem (13). Prevalencija u općoj populaciji iznosi od 1 na 500 do 1 na 5000 (18). AT je antikoagulantni glikoprotein koji se stvara u jetri i glavni je inhibitor trombina i nekih drugih čimbenika (faktor IX, X, XI, XII, urokinaza, plazmin) (18,19). **Nasljedni manjak se pojavljuje u dva oblika.** U tipu 1 radi se o kvantitativnom manjku zbog smanjene sinteze AT, a u tipu 2 se stvaraju normalne razine proteina, ali sa smanjenom funkcijom. Tip 2 se dodatno dijeli ovisno o tome jeli promijenjeno reaktivno mjesto (tip 2a), vezno mjesto za heparin (tip 2b) ili oba navedena mjesta (tip 2c) (19). Rizik za VTE u tipu 1 veći je za oko 50 do 85%. U tipu 2 ovisi o zahvaćenom mjestu, a veći je kod abnormalnosti u reaktivnom mjestu (19). **Manjak AT-a nosi najveći rizik za rekurentnu VTE od svih trombofilija (5).**

1.4. Manjak proteina C i proteina S

U rjeđe nasljedne trombofilije ubraja se manjak proteina C (PC) i proteina S (PS). Oba proteina su prirodni antikoagulansi ovisni o vitaminu K koji se sintetiziraju u jetri (20). **Opisano je preko 200 različitih mutacija za svaki pojedinačni gen (13).** PC u krvi cirkulira u inaktivnom obliku i aktivira se vezanjem za endotelni receptor, gdje ga aktivira kompleks trombin-trombomodulin. APC, zajedno s kofaktorom PS-a, inaktivira faktor V i VIII (21). Incidencija klinički simptomatskog manjka PC iznosi 1 na 20 000, a dijeli se u kvantitativni (tip 1) i kvalitativni oblik (tip 2). Uglavnom se radi o točkastim mutacijama koje se nasljeđuju autosomno dominantno (22,23).

Osim u jetri, PS se stvara i u megakariocitima, osteoblastima, endotelnim i glatkim mišićnim stanicama. Djeluje mehanizmom ovisnim o APC i neovisno o njemu. U neovisnom mehanizmu može direktno inaktivirati protrombinazni kompleks, re-

gulirati fibrinolitički sustav i inhibirati učinak TF (24). Manjak PS-a dijeli se u tip 1 (niske ukupne i slobodne razine antigena), tip 2 (normalne ukupne i slobodne razine antigena) i tip 3 (normalne ukupne razine, a smanjene slobodne razine antigena). Tip 2 i 3 odgovorni su za 95% manjka PS-a (13). Manjak PC-a i PS-a se u homozigotnih novorođenčadi može prezentirati kao purpura fulminans ili diseminirana intravaskularna koagulacija, a u heterozigotnih adolescenata i odraslih kao rekurentne VTE ili nekroza kože kod primjene varfarina (23,25).

1.5. Nasljedni poremećaji fibrinogena i fibrinolitičkog sustava

Poremećaji u fibrinogenu i fibrinolitičkom sustavu ubrajaju se u najrjeđe uzroke hiperkoagulabilnosti, a dijele se u kvantitativne (tip 1) i kvalitativne (tip 2) poremećaje. S trombofilijom je povezani tip 2 disfunkcije fibrinogena (disfibrinogenemije i hipodisfibrinogenemije), koji može biti povezan s trombozom i/ili krvarenjem, dok tip 1 (afibrinogenemija) dovodi do hemoragijske dijateze (26). **Polovica oboljelih je asimptomatska, a u 20% se manifestira s VTE-om (5,26).**

1.6. Povišene razine faktora VIII

Genetička podloga za povišene razine faktora VIII je još nedovoljno istražena, ali se pokazalo da razine FVIII iznad >150 UI/dl povećavaju rizik za VTE oko 7,1 puta (13).

Stečeni uzroci hiperkoagulabilnosti

Stečeni uzroci hiperkoagulabilnosti su brojni, a mogu biti prolazni ili trajni u sklopu raznih drugih bolesti i stanja. Prolazna stanja susrećemo kod hospitalizacija, posebno kirurških zahvata i trauma, produljene imobilizacije, dugotrajnog stajanja i putovanja, kod korištenja oralne hormonske kontracepcije (OHK) ili hormonskog nadomjesnog liječenja (HNL), trudnoće, infekcije, kemoterapije, malignih bolesti i kod primjene drugih lijekova (antiepileptici, tamoksifen, L-asparaginaza). U Tablici 1. su prikazane neke od mogućih bolesti uz koje se javlja hiperkoagulabilnost (2,27,13). Treba spomenuti još debljinu, pušenje i druge čimbenike koji proizlaze iz načina života, a također se često spominje i onečišćenje zraka (3,13). Pojedini koagulacijski faktori su i reaktanti akutne faze (fibrinogen, faktor V i faktor VIII) i njihove povišene plazmatske razine mogu se pojaviti u bilo kojoj bolesti povezanoj s upalom i oštećenjem tkiva (2).

2.1. Trombofilija u malignim bolestima

Maligna bolest je neovisan rizični čimbenik za razvoj VTE-a. Povećava rizik za razvoj tromboze oko 4 puta, a ako je u liječenje uključena kemoterapija, rizik je veći za 6 do 7 puta (28,29). U oko 4 do 20% oboljelih od VTE-a u podlozi postoji maligna bolest (30). **Tumori gušterače, pluća, želuca, bubrega, jajnika i maternice nose najveći rizik za VTE, a od hematoloških malignih bolesti rizik za arterijske i venske tromboze posebno je povećan kod multiplog mijeloma, akutne promijelocitne leukemije i kroničnih mijeloproliferativnih neoplazmi (esencijalna trombocitemija, policitemija vera, primarna mijelofibroza) (31).**

Hiperkoagulabilnost može biti posljedica direktnih i indirektnih učinaka. Od direktnih je najvažnija aberantna ekspresija tkivnog faktora (TF) na tumorskim stanicama. Brojni tumori otpuštaju spontano mikročestice (engl. *microparticles*, MPs) koje sadrže TF ili druge prokoagulantne čimbenike (32). MPs koje sadrže TF i anionski fosfolipid (fosfatidilserin) imaju najjaču prokoagulantnu aktivnost (33). Tumorske stanice na svojoj površini mogu izražavati proteaze koje moduliraju fibrinolitički put i enzime s prokoagulacijskim učinkom, a najvažniji je tumorski prokoagulant (engl. *cancer procoagulant*) koji može direktno aktivirati faktor X i trombocite (32). Indirektni mehanizmi uključuju lučenje citokina koji stimuliraju endotelne i imunološke stanice na lučenje TF i drugih čimbenika (34).

2.2. Antifosfolipidni sindrom i autoimunosne bolesti

Antifosfolipidni sindrom (AFLS) je stečeno protrombogeno stanje koje zahvaća vensku, arterijsku i mikrocirkulaciju (35). **Radi se o sistemskoj autoimunosnoj bolesti koju karakterizira prisutnost antifosfolipidnih autoprotutijela. Na AFLS treba uvijek posumnjati u mlađih osoba s trombozom bez dokazane nasljedne trombofilije ili nekog očitog vanjskog okidača, i u žena s rekurentnim pobačajima (36). Najčešće su zahvaćeni duboki venski sustavi ekstremiteta i cerebralne arterije. Može se manifestirati multiorganskim zatajivanjem kojeg prati visoki mortalitet i tada se naziva katastrofalni AFLS (35). Javlja se kao primarna bolest ili u sklopu drugih autoimunskih bolest (najčešće uz sistemski eritematozni lupus, SLE) (37).**

Druge autoimunosne bolesti se također povezuju s povišenim rizikom za VTE, a neke od češćih su SLE, reumatoidni artritis, dermatomiozitis i druge

upalne reumatske bolesti, upalne bolesti crijeva, celijakija, te vaskulitisi. Pokazano da je rizik za VTE najveći na početku bolesti i u vrijeme hospitalizacija, a s vremenom se rizik smanjuje, što se povezuje s liječenjem i smanjenom aktivnošću bolesti (38,39).

2.3. Trombofilija u trudnoći

Trudnoća je hiperkoagulabilno stanje u kojem je rizik za VTE 4 do 10 puta veći nego u žena iste dobi koje nisu trudne (40). Dakle, trudnoća je sama po sebi stanje stečene trombofilije. Druge stečene (AFLS) te nasljedne trombofilije povećavaju rizik za VTE i do 60 puta u trudnoći, i povezuju se s oko 20 do 50% svih VTE-a u trudnoći (4,41,42). Osim s VTE-om, trombofilije se povezuju i s abrupcijom placente, preeklampsijom, ponavljajućim pobačajima, prijevremenim porodom, te s intrauterinom restrikcijom rasta fetusa (5,43,44).

2.4. Hiperhomocisteinemija

Hiperhomocisteinemija je neovisan čimbenik rizika za arterijske i venske tromboze (2). Uzrok može biti nasljedni poremećaj u metabolizmu homocisteina (metionin sintaze, metilen tetrahidrofolat reduktaze i drugi enzimi), ali važniji su i stečeni uzroci poput manjka vitamina (B₁₂, B₆), zatajivanje jetre i brega, šećerne bolesti, hipotireoze, maligne i autoimunosne bolesti, lijekova (karbamazepin, metotreksat, metformin), hipertenzije, pušenja i velike konzumacije kave i alkohola (13,45,46). Rizik za VTE je oko 3 puta veći, a za arterijsku trombozu i do 7 puta (46).

Klinički pristup trombofilijama

Većina osoba s trombofilijom nikada ne razvije trombozu, nego je uglavnom potreban i dodatni vanjski čimbenik rizika (47). **Trombofilije se najčešće manifestiraju kao DVT donjih ekstremiteta, a rjeđe kao PE, površinski tromboflebitis, tromboza gornjih ekstremiteta ili tromboza na neuobičajenim mjestima (tromboza cerebralnih sinusa, retinalnih vena ili splahnhičkog venskog sustava) (13).**

3.1. Koga testirati?

Postoji veliki broj funkcionalnih (testovi APC rezistencije, mjerenje aktivnosti AT, PC ili PS), imunoloških (imunoelektroforeza, ELISA) i genetičkih testova za dokazivanje trombofilija, a svaki ima određena ograničenja i interakcije koje mogu dati lažne rezultate (48). Potrebu za testiranjem treba kod svakog pacijenta individualno procijeniti. Jasni kriteriji za odabir ne postoje i preporuke se razli-

kuju među pojedinim smjernicama (49). Testiranje se najčešće razmatra kod mlađih pacijenata (< 45-50 godina) s rekurentnom i/ili idiopatskom VTE, trombozama na neuobičajenim mjestima ili u onih s pozitivnom obiteljskom anamnezom (50). Testiranje obično nije potrebno u osoba starijih od 60 godina s VTE-om nastalih zbog velikih prolaznih rizičnih čimbenika (veliki kirurški zahvat, trauma ili duži period nepokretnosti), niti u osoba koje će ionako biti na trajnoj antikoagulantnoj terapiji, ali se može razmatrati ako se radi o VTE-u nastalih zbog manjih rizičnih čimbenika (manji kirurški zahvati, kraće razdoblje nepokretnosti, putovanja ili OHK) ili kod idiopatske VTE (49,51,52). Testiranje na manjak PC-a i PS-a treba provesti kod nastupa nekroze kože nakon primjene varfarina i kod djece s purpurom fulminans (25).

Testiranje osoba s pozitivnom obiteljskom anamnezom uglavnom se ne preporučuje rutinski jer sama činjenica da u prvom srodstvu postoji član obitelji s VTE-om, bez obzira radi li se o trombofiliji ili ne, povećava rizik za VTE. Tromboprofilaksa se u takvih osoba ionako treba primijeniti kod rizičnih situacija. Slično vrijedi i za izbjegavanje primjene OHK-a kod osobe s pozitivnom obiteljskom anamnezom, a testiranje se može provesti ukoliko bi pomoglo u donošenju odluke oko uzimanja OHK-a (51). **Pojedini autori i smjernice preporučuju testiranje osoba koje u prvom srodstvu obitelji imaju člana s "jakom trombofilijom" (manjak AT-a, PC-a, PS-a, homozigoti mutacije faktora V i FII) zbog primjene duže antikoagulantne terapije nakon preboljele VTE, pravilne i duže profilakse prilikom rizičnih situacija ili zbog izbjegavanja OHK ili HNL-a (47,52).** Dodatni povod testiranju može biti želja pacijenta da se otkrije uzrok njegove idiopatske VTE (49). Zaključno treba reći da bi testiranje trebalo provesti samo ukoliko bi to utjecalo na kliničke postupke prema pacijentu (49,50).

Zahvala

Ovaj tekst je doradeni dio mog diplomskog rada „Venske tromboembolije“ koji je izrađen je na Zavodu za hematologiju, Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod mentorstvom doc. dr. sc. Dražena Pulanića, dr. med., te mu se posebno zahvaljujem na stručnoj pomoći, savjetima, trudu, uloženom vremenu i stalnoj dostupnosti prilikom izrade diplomskog rada i pripreme ovog članka.

Tablica 1. Bolesti i stanja uz koje se javlja hiperkoagulabilnost.

Malgine bolesti	Vaskulitisi
Varikozne vene	Antifosfolipidni sindrom
Upalne bolesti crijeva	Trudnoća
Kongestivno zatajivanje srca	Hiperviskozni sindrom
Moždani udar	Kronične mijeloproliferativne neoplazme
Nefrotski sindrom i kronične bubrežne bolesti	Paroksizmalna noćna hemoglobinurija

Prema Martinelli I, De Stefano V, Mannucci PM. Inherited risk factors for venous. *Nat Rev Cardiol.* 2014 Mar; 11(3): 140-56 i Barker RC, Marval P. Venous thromboembolism: risks and prevention. *Contin Educ Anaesth Crit Care.* 2011 Nov; 11(1): 18-23.

Literatura:

1. Pušeljić M. Venske tromboembolije. Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet. 2016.
2. Greer J, Arber D, Glader B, List A, Means R, Paraskevas F, et al. *Wintrobe's Clinical Hematology.* 13th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
3. Nakashima M, Rogers H. Hypercoagulable states: an algorithmic approach to laboratory testing and update on monitoring of direct oral anticoagulants. *Blood Res.* 2014 Jun; 49(2): p. 85-94.
4. Bonow R, Mann D, Zipes D, Libby P. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2011.
5. Kaushansky K, Lichtman M, Beutler E, Kipps T, Seligsohn U, Prchal J. *Williams Hematology.* 8th ed. SAD: McGraw-Hill; 2010.
6. Kujovich J. Factor V Leiden thrombophilia. *Genet Med.* 2011 Jan; 13(1): p. 1-16.
7. Corral J, Roldan V, Vicente V. Deep venous thrombosis or pulmonary embolism and factor V Leiden: enigma or paradox. *Haematologica.* 2010 Jun; 95(6): p. 863-866.
8. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson F, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest.* 2001 Jan; 119(1 suppl): p. 132S-175S.
9. Hallam PJ, Millar DS, Krawczak M, Kakkar VV, Cooper DN. Population differences in the frequency of the factor V Leiden variant among people with clinically symptomatic protein C deficiency. *J Med Genet.* 1995 Jul; 32(7): p. 543-5.
10. Segal JB, Brotman DJ, Necochea AJ, Emadi A, Samal L, Wilson L, et al. Predictive Value of Factor V Leiden and Prothrombin G20210A in Adults With Venous Thromboembolism and in Family Members of Those With a Mutation. *JAMA.* 2009 Jun; 301(23): p. 2472-85.
11. Van Cott EM, Khor B, Zehnder JL. Factor V Leiden. *Am J Hematol.* 2016 Jan; 91(1): p. 46-9.

12. van Langevelde K, Flinterman LE, van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR, Cannegieter SC S. Broadening the factor V Leiden paradox: pulmonary embolism and deep-vein thrombosis as 2 sides of the spectrum. *Blood*. 2012 Aug; 120(5): p. 933-46.
13. Martinelli I, De Stefano V, Mannucci PM. Inherited risk factors for venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol*. 2014 Mar; 11(3): p. 140-56.
14. Castoldi E, Rosong J. APC resistance: biological basis and acquired influences. *J Thromb Haemost*. 2010 Mar; 8(3): p. 445-53.
15. Zivelin A, Rosenberg N, Faier S, Kornbrot N, Peretz H, Mannhalter C. A Single Genetic Origin for the Common Prothrombotic G20210A Polymorphism in the Prothrombin Gene. *Blood*. 1998 Aug; 92(4): p. 1119-24.
16. Mannucci PM, Franchini M. Classic thrombophilic gene variants. *Thromb Haemost*. 2015 Nov; 114(5): p. 885-9.
17. Reich LM, Bower M, Key NS. Role of the geneticist in testing and counseling for inherited thrombophilia. *Genet Med*. 2003 Feb; 5(3): p. 133-43.
18. Patnaik MM, Moll S. Inherited antithrombin deficiency: a review. *Haemophilia*. 2008 Nov; 14(6): p. 1229-39.
19. Maclean PS, Tait RC. Hereditary and acquired antithrombin deficiency: epidemiology, pathogenesis and treatment options. *Drugs*. 2007 Jul; 67(10): p. 1429-40.
20. Walker B, Colledge N, Ralston S, Penman I. *Davidson's Principles and Practice of Medicine*. 22nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2014.
21. Ohga S, Ishiguro A, Takahashi Y, Shima M, Taki M, Kaneko M. Protein C deficiency as the major cause of thrombophilias. *Pediatr Int*. 2013 Jun; 55(3): p. 267-71.
22. Cooper PC, Hill M, Maclean RM. The phenotypic and genetic assessment of protein C deficiency. *Int J Lab Hematol*. 2012 Aug; 34(4): p. 336-46.
23. Goldenberg NA, Manco-Johnson MJ. Protein C deficiency. *Haemophilia*. 2008 Nov; 14(6): p. 1214-21.
24. Ten Kate MK, van der Meer J. Protein S deficiency: a clinical perspective. *Haemophilia*. 2008 Nov; 14(6): p. 1222-8.
25. Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt BJ, Keeling D, Machin S, et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol*. 2010 Apr; 149(2): p. 209-20.
26. Asselta R, Duga S, Tenchini ML. The molecular basis of quantitative fibrinogen disorders. *J Thromb Haemost*. 2006 Oct; 4(10): p. 2115-29.
27. Barker RC, Marval P. Venous thromboembolism: risks and prevention. *Contin Educ Anaesth Crit Care*. 2011 Nov; 11(1): p. 18-23.
28. Khalil J, Bensaid B, Elkacemi H, Afif M, Bensaid Y, Kebdani T. Venous thromboembolism in cancer patients: an underestimated major health problem. *World J Surg Oncol*. 2015 Jun; 13(204).
29. Heit JA, Silverstein MD, Petterson TM, O Fallon WM, Melton LJ. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*. 2000 Mar; 160(6): p. 809-15.
30. Blom J, Doggen J, Osanto S, Rosendaal F. Malignancies, Prothrombotic Mutations, and the Risk of Venous Thrombosis. *JAMA*. 2005 Feb; 293(6): p. 715-722.
31. Connolly G, Francis C. Cancer-associated thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013 Dec; 2013(1): p. 684-91.
32. Donnellan E, Kevane B, Bird B, Ainle F. Cancer and venous thromboembolic disease: from molecular mechanisms to clinical management. *Curr Oncol*. 2014 Jun; 21(3): p. 134-143.
33. Owens III A, Mackman N. Microparticles in Hemostasis and Thrombosis. *Circ Res*. 2011 May; 108(10): p. 1284-97.
34. Pavan Jukić D, Škalec S, Čorušić A, Vujić G, Štajcer Ž. Tromboembolijske komplikacije u onkoloških bolesnika. *Gynaecol Perinatol*. 2014; 31(1): p. 20-23.
35. Giannakopoulos B, Krilis S. The Pathogenesis of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med*. 2013 Mar; 368(11): p. 1033-44.
36. Emmi G, Silvestri E, Squatrito D, Ciucciarelli L, Cameli A. An Approach to Differential Diagnosis of Antiphospholipid Antibody Syndrome and Related Conditions. *ScientificWorldJournal*. 2014 Jul; 2014: 341342.
37. Lim W, Crowther M, Eikelboom J. Management of Antiphospholipid Antibody Syndrome. *JAMA*. 2006 Mar; 295(9): p. 1050-7.
38. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Risk of pulmonary embolism in patients with autoimmune disorders: a nationwide follow-up study from Sweden. *Lancet*. 2012 Jan; 379(9812): p. 244-9.
39. Yusuf HR, Hooper WC, Grosse SD, Parker CS, Boulet SL, Ortel TL. Risk of venous thromboembolism occurrence among adults with selected autoimmune diseases: A study among a U.S. cohort of commercial insurance enrollees. *Thromb Res*. 2015 Jan; 135(1): p. 50-7.
40. Pulanić D. Trombofilija i trudnoća. *MEDIX*. 2012 Jul; 18(100): p. 242-5.
41. Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti S, Martinelli I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfu*. 2011 Apr; 9(2): p. 120-138.
42. James AH. Venous thromboembolism in pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009 Mar; 29(3): p. 326-31.
43. Hossain N, Paidas MJ. Inherited thrombophilia: diagnosis and anticoagulation treatment in pregnancy. *Clin Lab Med*. 2013 Jun; 33(2): p. 377-90.
44. American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care Physicians. ACOG Practice Bulletin No. 138: Inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013 Sep; 122(3): p. 706-17.
45. Gatt A, Makris M. Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis. *Semin Hematol*. 2007 Apr; 44(2): p. 70-6.
46. Eldibany MM, Caprini JA. Hyperhomocysteinemia and thrombosis: an overview. *Arch Pathol Lab Med*. 2007 Jun; 131(6): p. 872-84.
47. Lim MY, Moll S. Thrombophilia. *Vasc Med*. 2015 Apr; 20(2): p. 193-6.
48. Johnson NV, Khor B, Van Cott EM. Advances in laboratory testing for thrombophilia. *Am J Hematol*. 2012 May; 87(suppl 1): p. S108-1.
49. Moll S. Thrombophilia: clinical-practical aspects. *J Thromb Thrombolysis*. 2015 Feb; 39(3): p. 367-78.
50. Middeldorp S. Is Thrombophilia Testing Useful? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011 Dec; 2011(1): p. 150-5.
51. Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, Kasthuri R, Cushman M, Streiff M, et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis*. 2016 Jan; 41(1): p. 154-64.
52. National Institute for Health and Care Excellence. Venous Thromboembolic Diseases: The Management of Venous Thromboembolic Diseases and the Role of Thrombophilia Testing. 2012 Jun; CG 144.

Nove indikacije primjene parenteralnog željeza, peroralno ili intravensko?

Marijo Vodanović^{1,2}, Ivo Radman^{1,2},
Silva Zupančić Šalek^{1,3,4}

¹ Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti,
Klinički bolnički centar Zagreb

² Zdravstveno veleučilište Zagreb

³ Medicinski fakultet, Sveučilišta u Zagrebu

⁴ Medicinski fakultet, Sveučilišta J.J. Strossmayera u
Osijeku

Adresa autora za dopisivanje:

Marijo Vodanović, dr. med.

Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti,
Klinički bolnički centar Zagreb

E-pošta: marijo.vodanovic@gmail.com

UVOD

Anemija predstavlja veliki javnozdravstveni i dijagnostički izazov u svakodnevnom radu liječnika. Uzrokovana je često s više čimbenika. Anemija uzrokuje simptome zbog smanjene opskrbe tkiva kisikom poput opće slabosti, umora, manjka snage, kognitivnih poremećaja, smanjene poslovne sposobnosti. Prema WHO kriterijima, dijagnoza anemije postavlja se ako je vrijednost Hb kod muškaraca <130 g/L, a žena 120 g/L, kod trudnica u <110 g/L. Manjak željeza je najčešći uzrok svih anemija, oko 50%^{1,2}.

Sideropeničnom anemijom su najviše opterećena djeca i žene reproduktivne dobi dok od manjka željeza pati oko 2 milijarde ljudi u svijetu. Djeca s

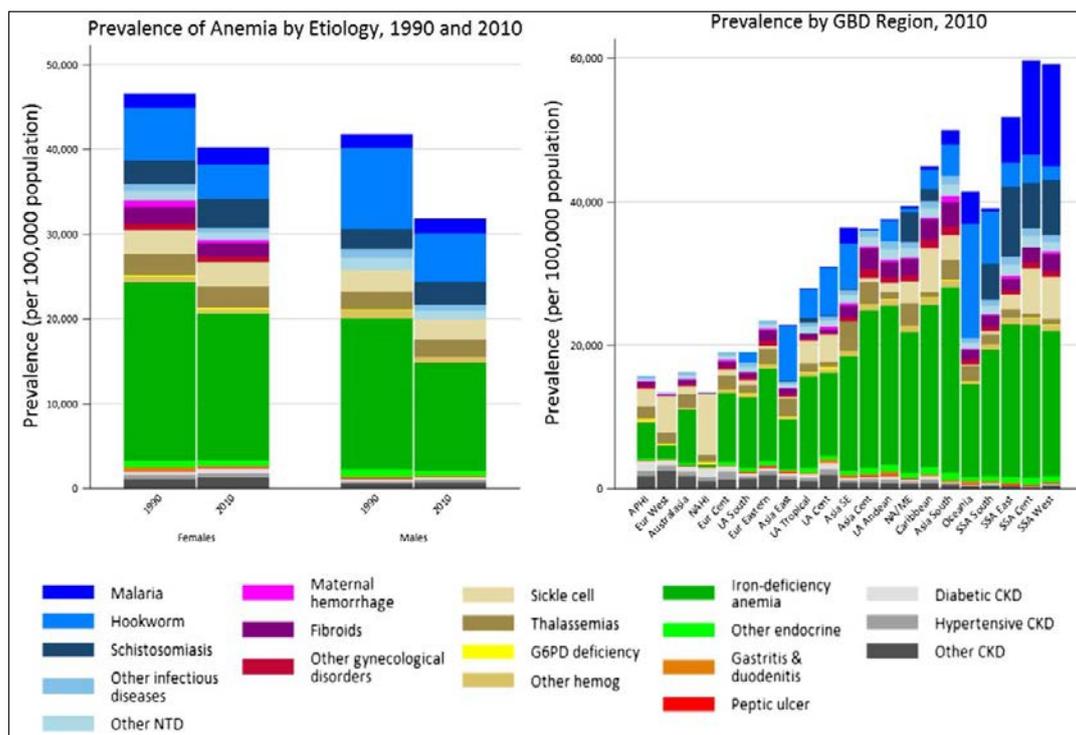
manjkom željeza imaju poteškoće u psihomotornom razvoju³. Manjak željeza nastaje zbog gubitka krvi (menstrualna krvarenja, metroragije, gastrointestinalne bolesti, kirurško liječenje), smanjenog unosa, pojačane potrebe (djeca predškolske dobi, trudnice), kronične upale ili poremećaja apsorpcije.

Slika 1. pokazuje prevalenciju anemije prema uzroku u razdoblju 1990.-2010.

Cilj je prikazati sigurnost i učinkovitost novih pripravaka parenteralnog željeza, ne umanjujući važnost peroralnih oblika željeza, već ističući nove indikacije koje do unatrag nekoliko godina nisu bile prepoznate. Kod nas su uz dosadašnje željezo sukrozu (Venofer®) i željezo glukonat (Ferrelecit®) dostupni željezo karboksimaltoza (Ferinject®) ili FCM, ali i željezo izomaltozid (Monofer®) ili IM.

METABOLIZAM ŽELJEZA

Željezo je važno u brojnim fiziološkim funkcijama, sintezi hema tijekom eritrocitopoeze, kao nosač kisika, kofaktor je u brojnim katalitičkim reakcijama enzima, sintezi proteina i DNA, staničnom ciklusu oksidativne fosforilacije i stvaranja ATP (adenozin trifosfata) kao glavnog oblika stanične energije. Dnevne potrebe su 1-2 mg, 2-3 mg je vezano na transferin, dok je ukupna količina željeza u organizmu 3-4 g.⁴

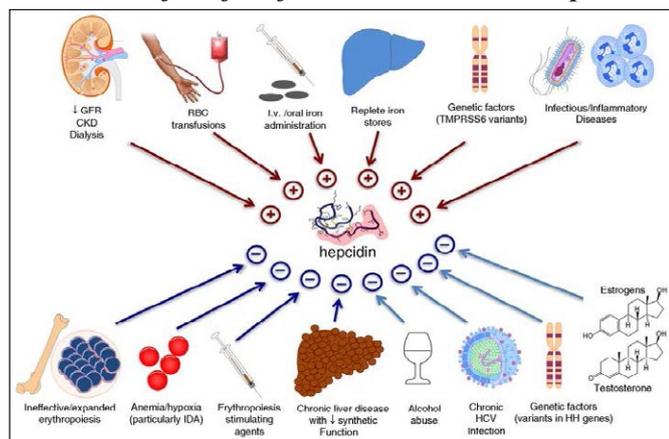


Slika 1. Prevalencija anemije prema etiologiji i rasprostranjenosti po svijetu.

Metabolizam željeza regulira 25-aminokiselinski polipeptid hepcidin, koji nastaje cijepanjem 84-aminokiselinskog propeptida, prohepcidina koji je biološki inaktivan. Hepcidin je ključni regulator homeostaze željeza, sintetizira ga jetra, ali i bubrezi, makrofazi, adipociti, beta stanice gušterače. Uzrokuje internalizaciju i degradaciju ferroportina, proteina zaduženog za unos željeza u stanice, smanjujući apsorpciju u duodenumu, te oslobađanje iz makrofaga i iskorištavanje u eritrocitopezi.⁵

Hepcidin je povišen kod kroničnih upalnih bolesti (npr. upalne bolesti crijeva, autoimune bolesti, maligne bolesti), doprinosi anemiji kronične bolesti. Manjak željeza i hipoksija snizuju hepcidin.

Slika 2. Stanja koja utječu na metabolizam hepcidina.



Nedostatak željeza može biti apsolutan ili funkcionalan. Apsolutan manjak nastaje kad su rezerve željeza (feritin) i serumsko željezo sniženi i onemogućavaju eritropoezu. U funkcionalnom manjku željeza rezerve su očuvane ili povećane ali nema oslobađanja željeza za potrebe eritropoeze u koštanoj srži.⁶

Premda je željezo neophodno organizmu, slobodno željezo (nevezano u spoju) može biti toksično za stanice.

NOVI PRIPRAVCI PARENTERALNOG ŽELJEZA

Novi pripravci željeza kako je vidljivo u Tablici 1. pojavili su se 2009. Cilj je bio proizvesti stabilnu molekulu koja neće brzo otpuštati radikale željeza kod primjene i izazivati alergijske reakcije, te potencijalno smanjiti oksidativno oštećenje stanica. Novi pripravci imaju ugljikohidratni omotač i željezo se nalazi u jezgri, s ciljem kontroliranog i postupnog otpuštanja željeza makrofazima i retikuloendotelnom sustavu jetre, slezene i koštane srži. Brzo se vežu na transferin i smanjuje se oslobađanje slobodnog Fe³⁺ iona u cirkulaciji.^{7,8}

To omogućuje brzo primjenu željeza u većoj dozi, bez testne doze. FCM (Ferinject) prolazno povišuje serumsko Fe, s maksimalnom iskoristivosti i ugradnjom u eritrocite 61-99% (radioaktivnim obilježenim ⁵⁹Fe) za 16-24 dana od primjene. Preporučuje se pri-

Tablica 1. Intravenski pripravci željeza: nazivi, karakteristike i mogućnosti doziranja. Označeni pripravci su dostupni u RH.

Naziv	godina odobrenja	Molekularna težina (kDa)	Maksimalna dopuštena jednokratna doza	Testna doza
željezo-dextran LMW (INFeD)	1991	165	100 mg kroz >30 s	Da, 25 mg Pratiti 15-30 min
željezo-dextran HMW (Dexferrum)	1996	265	100 mg kroz >30 s	Da, 25 mg Pratiti 15-30 min
Natrij-željezo-glukonat (Ferrlecit)	1999	289-444	125 mg i.v. kroz 10 min u bolusu	Ne
željezo sukroza (Venofer)	2000	34-60	200 mg i.v. kroz 2-5 min	Ne
NOVI PRIPRAVCI PARENTERALNOG ŽELJEZA				
Ferumoxytol (Feraheme)	2009	750	510 mg i.v. <1 min.	Ne
Željezo karboksimaltoza (Injectafer u SAD, Ferinject u Europi)	2013	150	Prva doza 500 mg /5 min Druga doza 1000 mg/15 in	Ne
Željezo izomaltozid (Monofer u Europi, nije odobren u SAD)	2009	150	20 mg/kg kroz 30-60 min	Ne

LMW – niska molekularna težina, HMW - visoka molekularna težina

mjena kod osoba starijih od 18 godina i >50 kg u dozi 750 mg, 2 doze sa sedmodnevnim razmakom, premda se bez poteškoća primjenjuje i u dozi od 1000 mg, pokazavši bolji učinak nego peroralno željezo.

IM (Monofer) je pokazao jednako dobar učinak bez neposrednih i odgođenih alergijskih reakcija. Može se primijeniti kao bolus od 500 mg/2 minute, jednokratno u dozi 20 mg/kg na tjedan u fiziološkoj otopini, dok se 1000 mg primjenjuje kod 30 minuta⁹. FCM je pokazao bolji sigurnosni profil nego željezo glukonat, dok je u drugoj studiji uspoređujući se sa željezom sukrozom imao sličan terapijski učinak, s više hipertenzivnih reakcija, crvenila, vrtoglavice, mučnine kod primjene, dok su bolesnici na željezu sukrozi imali češće hipotenzije. Primjena FCM se povezala uz blagu do umjerenu hipofosfatemiju nakon primjene lijeka u oko 18% bolesnika, uz brzi oporavak, bez kliničkih poteškoća.¹⁰

Tablica 2. Doze novih preparata parenteralnog željeza.

Tjelesna masa bolesnika				
Hb g/L	Hb mmol/L	Ispod 35 kg	35 kg do <70 kg	>70 kg
<100	<6.2	500 mg	1,500 mg	2,000 mg
100 do 140	6.2 do 8.7	500 mg	1,000 mg	1,500 mg
>140	>8.7	500 mg	500 mg	500 mg

Novi pripravci imaju brojne indikacije primjene osim sideropenične anemije u stanjima poput kronične bolesti bubrega (CKD), upalne bolesti crijeva (IBD), kroničnog srčanog popuštanja (CHF). Također postoje dokazi primjene kod bolesnika s obilnim krvarenjem iz maternice, peripartalno, u perioperativnoj pripremi te kod onkoloških bolesnika.

NOVE INDIKCIJE PRIMJENE:

Najviše je kliničkih randomiziranih kontroliranih studija provedeno s željezokarboksimaltozom (FCM). Učinkovitost je pokazana kod bolesnika s CHF i nedostatkom željeza (s anemijom i bez anemije). Dvije studije (FAIR-HF)¹¹ i (CONFIRM-HF)¹² provedene su kroz 26, odnosno 52 tjedna. Ispitivan je učinak FCM-a vs. placebo. Uključeni su bolesnici NYHA II i III klase, s LVEF ≤40%, Hb 95-135 g/L ili ispod 150 g/L (ako je feritin <100 µg/L ili 100-299 µg/L uz saturaciju transferina <20%). Bolesnici su primali 500-2000 mg FCM-a uz terapiju održavanja 500 mg 12., 24., 36. tjedan u CONFIRM-HF studiji. Bolesnici na FCM-om pokazali su dobar učinak definiran testovima procjene kvalitete života i 6-minutnog testa hoda, dok su i bolesnici bez anemije imali korist primjene

lijeka, uz manji broj hospitalizacija nego bolesnici na placebo.¹³ Rezultate je prihvatilo i europsko kardiološko društvo te je uvrstilo FCM u smjernice, u preporuku liječenja bolesnika koji imaju srčano zatajenje sa sniženom istisnom frakcijom (EF) i očuvanom EF-u ako imaju serumski feritin <100 µg/L ili feritin 100-299 µg/L i saturaciju transferina <20%)¹⁴

FCM je pokazao učinak i u kroničnoj bubrežnoj bolesti u dvije velike studije FIND-CKD¹⁵ i IDA-REPAIR¹⁶, kako kod bolesnika na hemodijalizi tako i kod bolesnika bez hemodijalize. Uključeni su bolesnici s Hb 90-110 g/L, feritinom <100 µg/L, ili feritin <200 µg/L i saturacijom transferina <20% ili <300 mg/L i saturacijom <30%. FCM se uspoređivao s peroralnim željezom (željezo-sulfat), intravenoskim (željezo-sukroza) i standardnom medicinskom skrbi. FCM je pokazao bolju učinkovitost kod obje skupine bolesnika (na hemodijalizi i bez hemodijalize) u odnosu na peroralno željezo, brže su postizali vršnu vrijednost feritina u odnosu na bazalnu vrijednost (+358,8 vs. +178,4 µg/L; saturaciju transferina +12,1 vs. +7,0%), i brži porast Hb za +10 g/L. Bolesnici koji su primali FCM imali su viši feritin, bez potrebe za drugim postupcima liječenja anemije (npr. eritropoetin, transfuzije). Kod čak 58% bolesnika bila je potrebna primjena FCM-a samo jednom tijekom praćenja godinu dana¹⁴. U REPAIR-IDA studiji FCM se nije pokazao inferiornijim u odnosu na željezo sukrozu¹⁵.

Upalna bolest crijeva je treća indikacija u kojoj je dokazana opravdanost primjene FCM-a u bolesnika s Crohnovom bolesti (CD) i ulceroznim kolitisom (UC). Uključeni su bolesnici s blago do umjerno aktivnom Crohnovom bolesti i UC-om. U FERGIcor¹⁷ su uključeni bolesnici s Hb 70-120 g/L (žene) i 70-130 g/L (muškarci) i feritinom <100 µg/L kroz trajanje ispitivanja 12 tjedana. U FERGImain¹⁸ FCM je dokazao učinkovitost u prevenciji ponovne anemije kod bolesnika koji nisu bili anemični na kraju FERGIcor studije kroz trajanje od 8 mjeseci. FCM je bio superiorniji u odnosu na peroralno željezo (željezo sulfat) što se tiče vrijednosti feritina, dok nije bio inferiorniji u odnosu na željezo sukrozu. Željena vrijednost Hb >120g/L postignuta je nakon 12 tjedana kod 72,8 vs. 61,8% bolesnika koji su bili na željezo sukrozi, a normalna razina feritina kod 42,5 vs. 27,3% u korist FCM-a.

Novi preparati su pokazali učinkovitost i u korekciji perioperativne anemije kod bolesnika koji se pripremaju za operaciju kolorektalnog karcinoma te kod ortopedskih operacija, također u anemiji s malignomima na kemoterapiji (NHL, CLL, multipli mijelom). Uključeni su bolesnici s funkcionalnim

manjkom željeza (Hb 85-105 g/L, feritin >30 µg/L kod žena i >40 µg/L kod muškaraca, saturaciju transferina <20%). Svi su bolesnici imali porast Hb>10 g/L, bez potrebe za drugim načinom liječenja anemije (eritropoetin, transfuzija eritrocita).¹⁹

Željezo izomaltozid (Monofer®) pokazao je u studiji kod bolesnika na hemodijalizi dobru učinkovitost i sigurnost primjene u usporedbi sa željezom su-krozom, čak 82% bolesnika je postiglo ciljnu vrijednost hemoglobina. Imali su i višu vrijednost feritina uz podjednaku učestalost nuspojava, dok je pojava hipofosfatemija bila zabilježena kod 1-2% bolesnika.

ZAKLJUČAK

Novi pripravci parenteralnog željeza zahvaljujući stabilnom nosaču ostvaruju dobar terapijski učinak, smanjujući pritom učestalost nuspojava poput alergijskih reakcija. Učinak je pokazan u onih skupina bolesnika kod kojih se dosad nisu primjenjivali rutinski gdje je prisutan funkcionalni manjak željeza poput upalnih i malignih bolesti. U tim stanjima peroralno željezo nema terapijski učinak i može biti potencijalno toksično. To naglašava važnost uvođenja novih preparata željeza u standardnu primjenu kod tih skupina bolesnika, ne umanjujući pritom i učinkovitost peroralnog željeza u situacijama smanjenog unosa ili gubitka krvarenjem. Daljnje studije su potrebne koje će uspoređivati međusobno nove preparate parenteralnog željeza (FCM vs. IM), što u dosadašnjim studijama nije provedeno.

Literatura:

1. Kassebaum NJ et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood* 2014;123(5): 615-624.
2. WHO. Worldwide prevalence of anemia 1993-2005: WHO global database on anemia. Geneva, Switzerland: WHO; 2008.
3. Beard JL, Connor JR. Iron status and neural functioning. *Annu Rev Nutr.* 2003;23:41-58.
4. Goddard AF, et al. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut.* 2011;60(10):1309-16.
5. Ganz T. Systemic iron homeostasis. *Physiol Rev.* 2013;93(4):1721-41.
6. Lasocki S, Longrois D, Montravers P, Beaumont C. Hepsidin and Anemia of the Critically Ill Patient. *Anesthesiology* 2011;114:688-94.
7. Larson DS, Coyne DW. Update on intravenous iron choices. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014, 23:186-191.
8. Geisser P. The pharmacology and safety profile of ferric carboxymaltose (Ferinject®): structure/relationships of iron preparations. *Port J Nephrol Hypert.* 2009;23(1):11-6.
9. Wikstrom B, et al. Iron Isomaltoside 1000: a new intravenous iron for treating iron deficiency in chronic kidney disease. *J Nephrol* 2011;24:589-596.
10. Onken JE, et al. Ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia impaired renal function; the REPAIR-IDA trial. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(4):833-42.
11. Anker S, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med.* 2009;361(25):2436-48.
12. Ponikowski P, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 2015;36(11):657-68.
13. Filippatos F, et al. Intravenous ferric carboxymaltose in iron-deficient chronic heart failure patients with or without anaemia: a subanalysis of the FAIR-HF study. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(7):756-62.
14. Ponikowski P, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. 2016;37(27):2129-200
15. Macdougall IC, et al. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anemia. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(11):2075-84.
16. Onken JE, et al. Ferric carboxymaltose in patients with iron-deficiency anemia and impaired renal function: the REPAIR-IDA trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(4):833-42.
17. Evstatiev R, et al. FERGIcor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2011;141(3):846-53.
18. Evstatiev R, et al. Ferric carboxymaltose prevents recurrence of anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(3):269-77.
19. Hedenus M, et al. Intravenous ferric carboxymaltose as sole anemia therapy in patients with lymphoid malignancies, chemotherapy-induced anemia and functional iron deficiency (abstract). *Blood.* 2013;122(21).
20. Bhandari S, et al. A randomized, open-label trial of iron isomaltoside 1000 (Monofer®) compared with iron sucrose (Venofer) as maintenance therapy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;30:1577-89.

Serumske vrijednosti vitamina D u djece s novodijagnosticiranom i kroničnom imunom trombocitopenijom

Prof. dr. sc. Srđana Čulić, prim. dr. med.

Omiška 8, 21000 Split

E-pošta: srdjana.culic.sc@gmail.com

Uvod

Posljednjih godina sve više se provode istraživanja o utjecaju vitamina D (VD) na imunski sustav i bolesti vezane uz njega, a pogotovo o njegovom imunomodulatornom djelovanju. To je sekosteroidni hormon (steroid s otvorenim B-prstenom) čiji receptor na površini imaju stanice imunskog sustava kao što su limfociti T i B, dendritične stanice, monociti i makrofazi pa je djelovanje VD-a kao i ostalih steroidnih hormona posredovano pomoću staničnog nuklearnog VD receptora (VDR). VD je regulator hematopoetskog sustava, modulira aktivaciju i proliferaciju limfocita, inducira diferencijaciju promijelocita u monocite, inhibira sekreciju citokina u limfocitima T, smanjuje sintezu interferona- γ (IFN- γ) i interleukina-2 (IL-2) u limfocitima periferne krvi i limfocitima T (1).

Zbog nedostatka VD-a imunski sustav gubi sposobnost imunostolerancije (2).

Više epidemioloških studija dovodi u vezu neadekvatne vrijednosti VD-a s povećanom osjetljivošću na bolesti vezane uz imunski sustav kao što su kronične infekcije i autoimunske bolesti. Sve više je dokaza da pomoćnički limfociti T i citokini koje oni luče sudjeluju u patogenezi imune trombocitopenije (ITP). Dokazana je značajna pozitivna korelacija između dobi bolesnika i serumskih vrijednosti IFN- γ , dobi i CD4⁺ limfocita, dobi i NK stanica (3).

Abnormalnosti citokina dokazane su u novodijagnosticiranih bolesnika s ITP-om, posebno u djece, gdje su serumske vrijednosti IL-4 bile znatno veće i u djece i u odraslih bolesnika. Također su primijećene značajne promjene u IL-2, IL-3 i TNF- α , dok se vrijednosti TNF- α značajno razlikuju između zdrave djece i one s ITP-om (4).

Cilj našeg rada objavljenog u tematskom suplementu *Seminars in Hematology* (IF 4,438) bio je ispitati imaju li djeca s novodijagnosticiranom i kroničnom ITP snižene serumske vrijednosti VD-a (5).

Materijali i metode

Ispitano je ukupno 21 dijete u dobi od dvije do 18 godina s novodijagnosticiranom i kroničnom ITP. U studiju nisu uključena djeca koja su primala VD.

Bolesnicima s novodijagnosticiranom ITP serumske vrijednosti VD-a analizirane su nakon hospitalizacije, dok su djeci s kroničnom ITP analizirane ambulantno, a mjerenje je izvršeno pomoću Elecsys® Vitamin D total assay (Roche Diagnostics International Ltd., Rotkreuz, Switzerland). Ova metoda za kvantitativno određivanje VD-a koristi tehniku kompetitivne elektrokemiluminiscencije. Raspon mjerenja ovog testa je 7,5-175 nmol/L.

Ne postoji standardna definicija ili konsenzus oko optimalnog VD statusa u djece. Smatra se da su optimalne vrijednosti >75 nmol/L (6,7). VD insuficijencija je prisutna kod vrijednosti VD-a između 50 i 75 nmol/L, dok se vrijednost \leq 50 nmol/L smatra deficijencijom (8). Mi smo dalje deficijenciju kategorizirali kao jaku (30–49,9 nmol/L), značajnu (20–29,9 nmol/L) i ekstremnu (< 20 nmol/L).

Rezultati

Analizirani su rezultati ukupno 21 bolesnika čija je srednja dob bila 84 mjeseca (SD=66,3 mjeseca). S obzirom na sezonu (što nije koreliralo s razinom VD-a) 13 uzoraka je uzeto za vrijeme zime, 3 u proljeće, 5 za vrijeme ljeta, a niti jedan na jesen.

Vrijednosti VD-a u serumu (oni ispod optimalnih vrijednosti) prema spolu i ITP statusu su pokazane u Tablici 1. Od ukupno 21 analiziranih bolesnika većina (N=13) su bile djevojčice. Također, većina bolesnika (N=14) (većinom djevojčice) imali su novo dijagnosticiranu ITP. VD insuficijencija/deficijencija (vrijednosti ispod 75 nmol/L) dokazana je u 11 bolesnika s novodijagnosticiranom ITP i 7 bolesnika s kroničnom ITP. Samo tri bolesnika (dva dječaka i jedna djevojčica) s novo dijagnosticiranom ITP su imali normalne vrijednosti VD-a u serumu (jednako ili iznad 75 nmol/L), što nije imao niti jedan bolesnik s kroničnom ITP.

U Tablici 2. prikazane su vrijednosti VD-a prema sljedećim kategorijama: optimalne, insuficijencija, jaka, značajna i ekstremna deficijencija.

Vrijednosti VD-a u novodijagnosticiranih i kroničnih ITP bolesnika prikazane su u Tablici 2. i na Slici 1. Novodijagnosticirani ITP bolesnici imali su statistički značajno više vrijednosti ($p < 0,044$) VD-a (mean \pm SD; 59,1 \pm 26,12), nego bolesnici s kroničnim tipom ITP (mean \pm SD; 34,9 \pm 19,50). Vrijednosti trombocita nisu pratile razine VD-a u serumu.

Tablica 1. Razine 25-OH vitamin D (iznad ili ispod optimalnih vrijednosti) obzirom na spol i status ITP-a

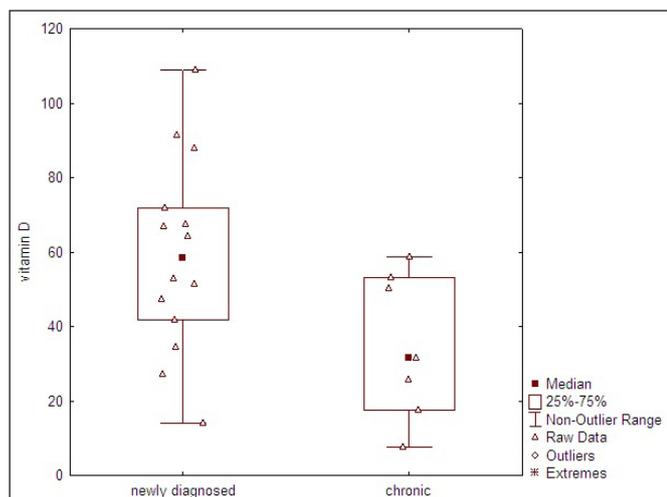
Bolesnici ITP	25-OH Vitamin D koncentracije	
	≥ 75 nmol/L (%)	< 75 nmol/L (%)
Muški	2 (9,5)	6 (28,5)
Ženski	1 (4,8)	12 (57,2)
Novodijagnosticirana ITP	3 (14,3)	11 (52,4)
Kronična ITP	0	7 (33,3)

Tablica 2. Distribucija vrijednosti 25-OH vitamina D.

25-OH vitamin D (nmol/L)		Broj bolesnika (%)
≥ 75	optimalna vrijednost	3 (14,3)
50 – 74,9	insuficijencija	9 (42,9)
30 – 49,9	jaka deficijencija	4 (19,0)
20 – 29,9	značajna deficijencija	2 (9,5)
< 20	ekstremna deficijencija	3 (14,3)

Tablica 3. 25-OH vitamin D vrijednosti u novodijagnosticiranoj i kroničnoj ITP.

ITP	Broj bolesnika (%)	25-OH vitamin D vrijednosti (nmol/L) (mean ± SD)
novodijagnosticirana	14 (66,7)	59,1 ± 26,12
kronična	7 (33,3)	34,9 ± 19,5

**Slika 1. 25-OH vitamin D vrijednosti u novodijagnosticiranoj i kroničnoj ITP.**

Zaključak

Nedostatak VD-a je vrlo čest u djece s novodijagnosticiranom i kroničnom ITP. Upravo zbog toga bilo bi korisno nadoknaditi VD ovim bolesnicima. Da bi istražili ulogu VD-a kao imunomodulatora za bolesnike s ITP-om potrebne su nove prospektivne randomizirane studije u djece, a isto tako i u odraslih bolesnika u kojih prevladava kronična forma ove bolesti.

Literatura:

- Borges MC, Martini LA, Rogero MM. Current perspectives on vitamin D, immune system, and chronic diseases. *Nutrition* 2011;27(4):399-404.
- Zold E, Barta Z, Bodolay E. Vitamin D deficiency and connective tissue disease. *Vitam Horm* 2011;86:261-86.
- Čulić S, Labar B, Marušić A, Salamunić I. Correlations among age, cytokines, lymphocyte subtypes, and platelet counts in autoimmune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47(S5):671-4.
- Čulić S, Salamunić I, Konjevoda P, Dajak S, Pavelić J. Immune thrombocytopenia: serum cytokine levels in children and adults. *Med Sci Monit* 2013;19:797-801.
- Čulić S, Markić J, Petrović D, Konjevoda P, Pavelić J. Serum vitamin D levels in children with newly diagnosed and chronic immune thrombocytopenia. *Semin Hematol* 2016;53 Suppl 1:S67-9.
- Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009;19(2):73-8.
- Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84(1):18-28.
- Thornton KA, Marin C, Mora-Plazas M, Villamor E. Vitamin D deficiency associated with increased incidence of gastrointestinal and ear infections in school-age children. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32(6):585-93.

Učestalost bakterijskih infekcija u djece liječene zbog akutne limfoblastične leukemije

Ranka Femenić, Andrej Šimić-Šuman, Ana Petrović Gluščić, Maja Pavlović, Ivana Mareković, Ernest Bilić, Ljubica Rajić

Adresa autora za kontaktiranje:

Ranka Femenić, dr. med.

Zavod za pedijatrijsku hematologiju i onkologiju

Klinika za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb,

Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

E-pošta: rfemenic@gmail.com

Uvod

Prikazana je retrospektivna epidemiološka studija bakterijskih infekcija u djece s akutnom limfoblastičnom leukemijom (ALL) – najčešćom malignom bolesti dječje dobi.

Zadnjih desetljeća liječenje djece oboljele od ALL-a doživjelo je značajan napredak koji se pripisuje sve preciznijoj dijagnostici, intenzivnijem liječenju i boljem praćenju bolesnika. Petogodišnje preživljenje se postiže u više od 80% oboljelih, ali zbog supresije imunološkog sustava tijekom liječenja podložni su infekcijama. Bakterijske infekcije najčešći su uzrok smrtnosti u djece oboljele od ALL-a. Spektar bakterija koje uzrokuju infekcije u ovoj skupini bolesnika brzo se mijenja i one postaju rezistentne na mnoge antibiotike. Zbog toga je potrebno redovito prilagođavati smjernice za liječenje infekcija kod imunosuprimiranih pacijenata. Udio infekcija gram-pozitivnim bakterijama je u porastu zbog agresivnih kemoterapijskih protokola i primjene intravaskularnih katetera te su važne preventivne mjere (dobra higijena i asepsa pri postavljanju i upotrebi središnjeg venskog katetera).

Ispitanici

U Hrvatskoj godišnje oko 25 djece oboli od akutne limfoblastične leukemije (ALL) a preko polovice se liječi u Zavodu za pedijatrijsku hematologiju i onkologiju Klinike za pedijatriju KBC Zagreb. Tijekom 5 godina (od 1. siječnja 2010. do 31. prosinca 2014. godine) u Zavodu za dječju hematologiju Klinike za pedijatriju KBC Zagreb liječeno je 62 djece, od toga 37 (60%) dječaka i 25 (40%) djevojčica. Najmlađi bolesnik imao je manje od godine dana a najstariji navršeni 17 godina. Liječeni su prema protokolima ALL IC BFM 2002 (11%), ALL IC BFM 2009 (86%)

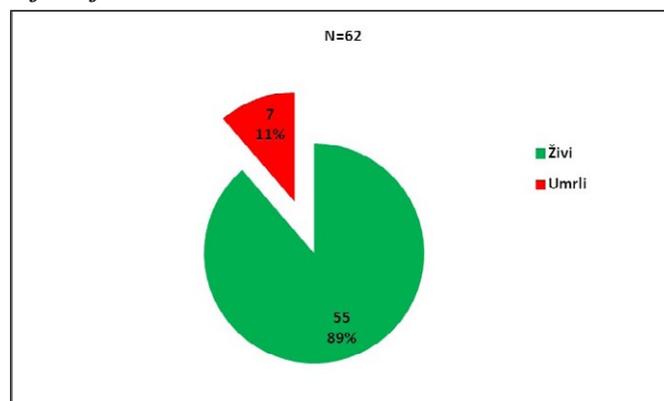
i Interfant 06 (3%). Bolest se najčešće javljala u dobi od između 2 i 4 godine.

Cilj ove retrospektivne analize je utvrditi najčešće uzročnike infekcija, te vrijeme nastanka infekcije i ishode liječenja.

Rezultati

U ovoj retrospektivnoj studiji praćeno je 62 djece liječene zbog ALL-a u Zavodu za pedijatrijsku hematologiju i onkologiju KBC Zagreb Klinike za pedijatriju Medicinskog fakulteta. Liječeno je 37 dječaka (60%) i 25 djevojčica (40%), a živih je 55 djece (89%) dok je umrlo 7 (11%). (Slika 1.)

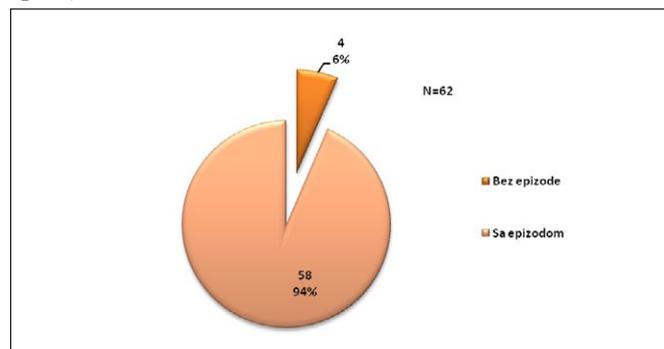
Slika 1. Preživljenje bolesnika s ALL-om nakon infekcije.



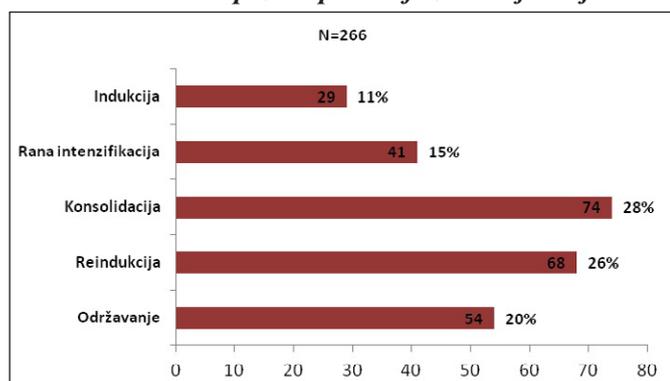
Tijekom liječenja 58 bolesnika (94%) imalo je jednu ili više febrilnih epizoda, a samo 4 bolesnika (6%) nisu imali nikakve infekcije. (Slika 2.)

Slika 2. Febrilne epizode.

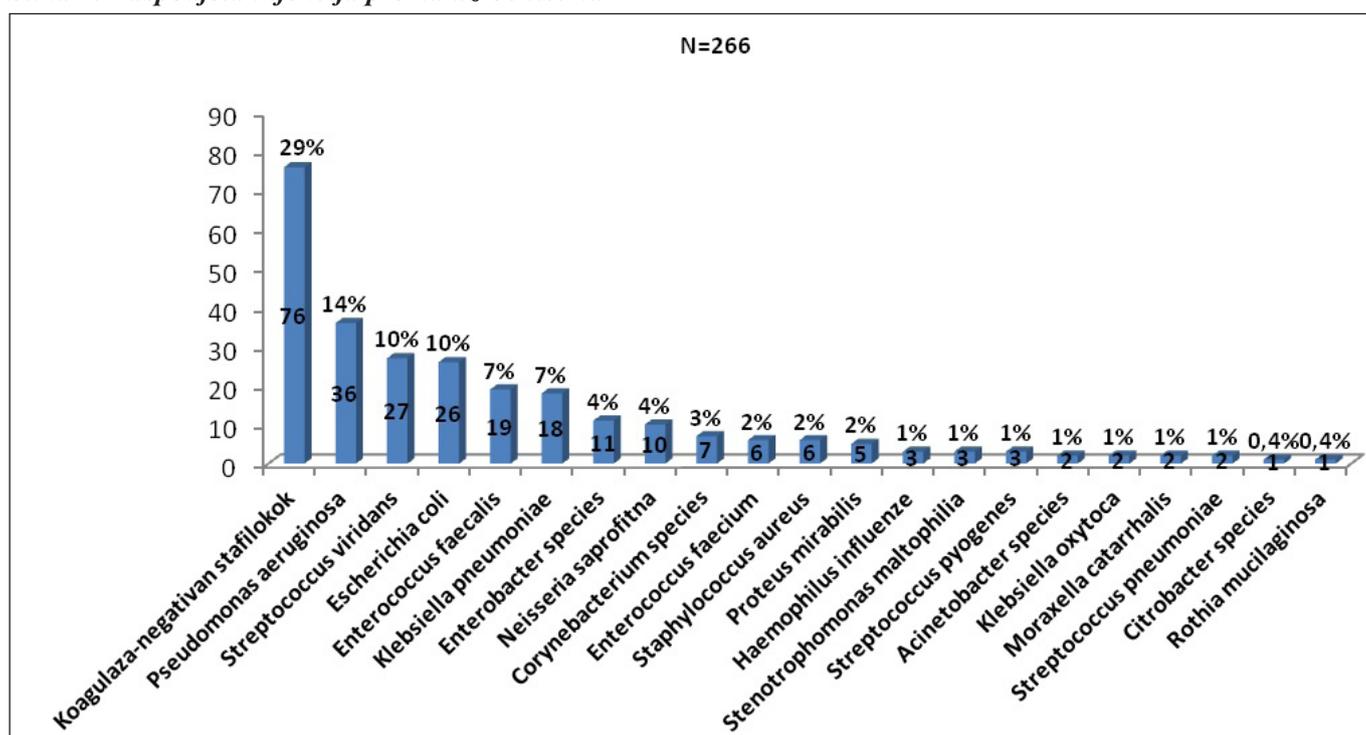
(febrilitet > 38,5 °C, neutropenija, povišeni parametri upale)



Febrilnu epizodu karakterizira temperatura > 38,5 °C, neutropenija i povišeni parametri upale. Ti su bolesnici imali ukupno 266 febrilnih epizoda. Samo 4/62 bolesnika nisu imala infekciju.

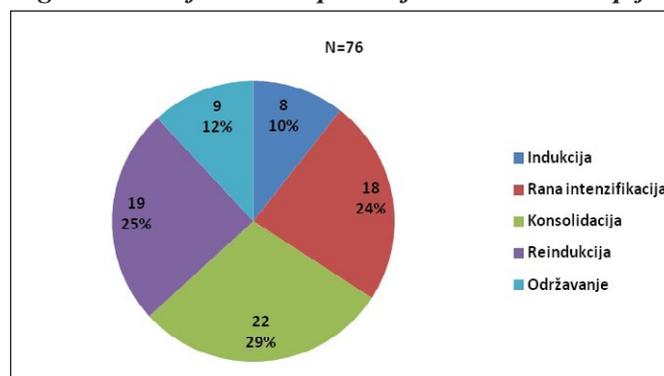
Slika 3. Febrilne epizode prema fazama liječenja.

Najviše febrilnih epizoda bilo je u fazi konsolidacije 74/266 (28%), potom u fazi reindukcije 68/266 (26%), a u fazi terapije održavanja 54/266 (20%) epizoda. U fazi indukcije bilo je svega 29/266 (11%) febrilnih epizoda.

Slika 4. Raspodjela infekcija prema uzročnicima

Najčešći uzročnik bakterijskih infekcija je koagulaza-negativan stafilokok a izoliran je u 76/266 (29%) febrilnih epizoda. Pseudomonas aeruginosa drugi je po učestalosti s 36/266 (14%), a potom slijede Streptococcus viridans sa 27/266 (10%), Escherichia coli sa 26/266 (10%), Enterococcus faecalis sa 19/266 (7%) i Klebsiella pneumoniae sa 18/266 (7%) febrilnih epizoda. Ostali uzročnici su Enterobacter, saprofitna Neisseria, Corynebacterium, Enterococcus faecium, zlatni stafilokok, Proteus mirabilis, Haemophilus influenzae, Stenotrophomonas maltophilia, Streptococcus pyogenes, Acinetobacter, Klebsiella oxytoca, Moraxella catarrhalis, Streptococcus pneumoniae, Citrobacter i Rothia mucilaginosa. U ovom kratkom prikazu ograničit ćemo se na najčešće uzročnike, odnosno na Koagulaza negativan stafilokok i Pseudomonas aeruginosa.

Febrilne epizode uzrokovane koagulaza negativnim stafilokokom

Slika 5. Febrilne epizode uzrokovane koagulaza negativnim stafilokokom prema fazama kemoterapije.

Koagulaza-negativan stafilokok (KNS) izoliran je u 36/58 (69%) djece, odnosno bio je uzrokom 29%

svih febrilnih epizoda.

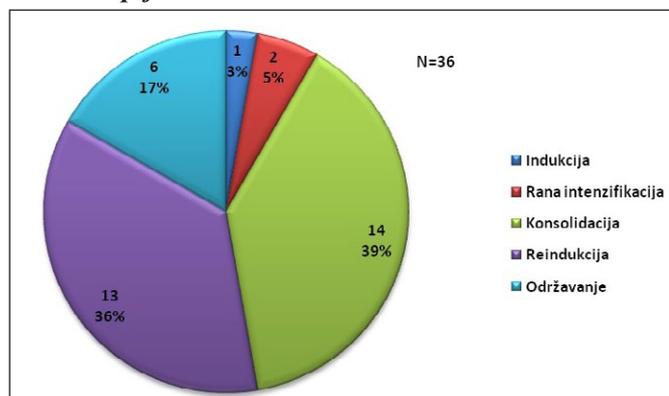
U fazi konsolidacije koagulaza negativan stafilokok izoliran je u 22/76 (29%) febrilnih epizoda. Najčešće sjelo uzročnika su bile hemokulture (50%) i koža oko središnjeg venskog katetera (23%).

Isti uzročnik izoliran je u 19/76 (25%) febrilnih epizoda u fazi reindukcije, a sjelo koagulaza negativnog stafilokoka bila je ponovno hemokultura (63%). U fazi rane intenzifikacije koagulaza negativan stafilokok izoliran je u 18/76 (24%) febrilnih epizoda, a od toga uzročnik je nađen kod 61% u hemokulturi. U fazi indukcije koagulaza negativan stafilokok izoliran je u 8/76 (10%) febrilnih epizoda, a u fazi održavanja u 9/76 (12%).

Febrilne epizode uzrokovane s *Pseudomonas aeruginosa*

15 djece (26%) od njih 58 imalo je ukupno 36 febrilnih epizoda u različitim fazama liječenja. Od ukupno 36 febrilnih epizoda u fazi konsolidacije bilo je 14 (39%), u fazi reindukcije 13 (36%) i u fazi održavanja 6 (17%). Najčešće sjelo *Pseudomonas aeruginosa* je stolica 34% uzoraka, iskašljaja 15%, te u hemokulturi 12%, a u urinokulturi 6%.

Slika 6. Febrilne epizode uzrokovane *Pseudomonas aeruginosa* prema fazama kemoterapije.



Nakon koagulaza negativnog stafilokoka i *Pseudomonas aeruginosa* kao uzrok febrilnih epizoda slijedile su *Escherichia coli*, *Streptococcus viridans*, *Klebsiella pneumoniae* i *Enterococcus faecalis*.

Rasprava

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da djeca s ALL-om tijekom liječenja često obolijevaju od infekcija jer samo 6% djece tijekom liječenja nema febrilnih epizoda.

Iako podaci iz dostupne literature pokazuju povećanu učestalost teških infekcija u ranom razdoblju liječenja, rezultati ovog rada pokazuju povećanu

ukupnu učestalost infekcija u kasnijim fazama liječenja (konsolidacija, reindukcija). Najčešće izolirani uzročnik u svim fazama je koagulaza-negativan stafilokok što je u skladu s drugim istraživanjima koja upućuju na porast gram-pozitivnih uzročnika kao posljedica agresivne terapije i primjene trajnih intravenskih katetera. Drugi najčešće izolirani uzročnik je *Pseudomonas aeruginosa*, što pokazuje da velik udio i dalje čine gram-negativne bakterije.

Zaključak

Iako je terapija akutne limfoblastične leukemije značajno unapređovala i uveliko poboljšala dugoročnu prognozu djece oboljele od ALL-a. Bakterijske infekcije i dalje predstavljaju jedan od glavnih terapijskih problema jer dovode do odgađanja i privremenog prekida kemoterapije što posljedično smanjuje izgleda za uspješnost iste. Djeca koja se liječe zbog ALL-a su podložna infekcijama bakterija koje normalno žive na ljudskom tijelu i koje je teško eradicirati, a u imunokompetentnih osoba ne uzrokuju infekcije. Zbog terapije i boravka u bolnici susreću se s višestruko rezistentnim bakterijskim sojevima, a i sam spektar uzročnika se brzo mijenja. Klinička slika infekcije zbog oslabljenog imunološkog sustava u tih osoba često je atipična ili asimptomatska. Svi ti čimbenici otežavaju prevenciju, prepoznavanje i uspješnost liječenja infekcija.

Incidencija infekcija i distribucija pojedinih uzročnika djece liječene zbog akutne limfoblastične leukemije u Zavodu za dječju hematologiju i onkologiju KBC Zagreb slična je incidenciji i distribuciji u sličnim hematološkim centrima u svijetu. Najveći udio u infekciji u naših bolesnika čine gram-pozitivne bakterije poput koagulaza-negativnog stafilokoka u 29% slučajeva, a među gram-negativnim uzročnicima *Pseudomonas aeruginosa*, čini 14% svih infekcija. Podaci su značajni zbog planiranja empirijske antibiotske terapije i ukazuju na neophodnost izolacije djece za vrijeme neutropenije, i na važnost preventivnih mjera uključivo dobro higijenu i asepsu pri rukovanju sa središnjim venskim kateterom.

Literatura:

1. Rajić Lj (2001) Leukemije dječje dobi. *Medicus* 10:167-172.
2. World Health Organisation (2009) Incidence of childhood leukaemia [internet]. [citirano 10.9.2014.] Dostupno na: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/97016/4.1.-Incidence-of-childhood-leukaemia-EDITED_layouted.pdf
3. Boranić M (2003) Bolesti krvi i krvotvornih organa i solidni tumori dječje dobi . Mardešić D i sur.Pedijatrija, Zagreb, Školska knjiga.
4. Roganović J (2011) Akutna limfoblastična leukemija u djece. *Medicina fluminensis* 47:343-352.
5. Dana-Farber Cancer Institute (2013) INTERFANT-06 International collaborative treatment protocol for infants under one year with acute lymphoblastic or biphenotypic leukemia [internet]. Harvard cancer center [citirano 10.9.2014.] Dostupno na: <http://allconsortium.dfci.harvard.edu/consortium/06172/protocol/protocol06172.pdf>
6. Root R (1999) Clinical infectious diseases: A practical approach. Oxford University Press 412-414
7. Rajić LJ, Femenić R, Bilić E, Konja J (2006) Indikacije za transplantaciju krvotvornih matičnih stanica u djece. *Paediatr Croat* 50:162-166.
8. Rajić Lj (2013) Alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica u djece. *Paediatr Croat* 57:263-267
9. Chong CY, Tan AM, Lou J (1998) Infections in acute lymphoblastic leukaemia. *Ann Acad Med Singapore* 27:491-5.
10. Krajinović V, Baršić B (2005) Infekcije povezane s centralnim venskim kateterima. *Medix* 59:115-118.
11. Tambić Andrašević A, Lisić M (2006) *Staphylococcus aureus*. Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schönwald S. Infektologija. Zagreb. Profil.
12. Gardete S, Tomasz A (2014) Mechanisms of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest* 124:2836-2840.
13. Tunkel AR, Sepkowitz KA (2002) Infections cause by viridans streptococci in patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 34:1524-1529.
14. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO (2001) Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: Risk Factors for Infection and Impact of Resistance on Outcomes. *Clin Infect Dis* 31:1162-1171.
15. Noskin GA, Peterson LR, Warren JR (1995) *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* Bacteremia: Acquisition and Outcome. *Clin Infect Dis* 20: 296-301.
16. Murray BE (1997) Vancomycin-resistant enterococci. *Am J Med* 102:284-293.
17. Podschun R, Ullmann U (1998). *Klebsiella* spp. as Nosocomial Pathogens: Epidemiology, Taxonomy, Typing Methods, and Pathogenicity Factors *Clin Microbiol Rev* 11:589–603.
18. Cabral JPS (2010) Water Microbiology. Bacterial Pathogens and Water. *Int J Environ Res Public Health* 7:3657-3703.
19. Fronkova E, Mejstrikova E, Avigad , Chik KW⁴, Castillo L⁵, Manor S, Reznickova L, Valova T, Zdrahalova K, Hrusak O, Jabali Y, Schrappe M, Conter V, Izraeli S, Li CK, Stark B, Sary J, Trka J (2008) Minimal residual disease (MRD) analysis in the non-MRD-based ALL IC-BFM 2002 protocol for childhood ALL: is it possible to avoid MRD testing? *Leukemia*. 22:989-97
20. O'Connor D, Bate J, Wade R, Clack R, Dhir Sunita, Hough Rachael, Vora A, Goulden N, Samarsinghe S (2014) Infection-related mortality in children with acute lymphoblastic leukemia: an analysis of infectious deaths on UKALL2003. *Blood*. 134 doi: 10.1182/blood-2014-03-560847. Epub 2014 Jun 5.
21. Hafsteinsdottir S, Jonasson K, Jonmundsson GK, Kristinsson JR, Jonsson OG, Alfredsdottir IH, Cilio C, Wiebe T, Haraldson (2009) Suspected infection in children treated for ALL. *Acta Paediatrica* 98:1149-55.

Infekcije u djece liječene alogenom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica

Ernest Bilić¹, Nikolina Vincelj, Ranka Femenić¹, Maja Pavlović¹, Ana Petrović Gluščić¹, Toni Matić¹, Ivana Mareković², Ljubica Rajić¹

¹ Zavod za pedijatrijsku hematologiju i onkologiju Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

² Klinički zavod za kliničku i molekularnu mikrobiologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb

Adresa autora za kontaktiranje:

Prof. dr. sc. Ernest Bilić, dr. med.

Zavod za pedijatrijsku hematologiju i onkologiju Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

E-pošta: ernest.bilic@mef.hr

Uvod

Djeca oboljela od različitih zloćudnih tumora, nekih prirodnih i stečenih bolesti koštane srži te imunoloških bolesti danas se rutinski liječe alogenom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica (alo-TKMS). Općenito, alo-TKMS je indicirana u bolesnika u kojih bi nastavak liječenja konvencionalnom kemoterapijom doveo do značajno kraćeg preživljenja bez znakova bolesti. Glavni udio u sveukupnom morbiditetu i mortalitetu bolesnika s transplantiranim KMS-om zauzimaju teške infekcije, zatim bolest presatka protiv primatelja (GvHD) te relaps osnovne bolesti. Napretkom tehnologije, djeca s malignim bolestima liječena postupkom alo-TKMS imaju manju smrtnost od osnovne bolesti, ali su zato pod povećanim rizikom obolijevanja od infekcijskih komplikacija. Infekcije mogu biti uzrokovane bakterijama, virusima, protozoama (npr. *Toxoplasma gondii* i *Pneumocystis jirovecii*), kao i gljivicama, i plijesnima. Nakon četiri mjeseca od alo-TKMS-a bolesnici češće razvijaju infekcije inkapsuliranim mikroorganizmima.

Primatelji transplantata KMS-a učestalo razvijaju infektivne komplikacije u različitim posttransplantacijskim razdobljima, ovisno o predominantnom obrambenom deficitu. Unutar prvih trideset dana (+30) od alo-TKMS-a najzastupljenije su infekcije uzrokovane koagulaza –negativnim *Staphylococcus epidermidis*om koje se povezuju s prisutnošću središnjeg venskog katetera. Tijekom drugog i trećeg posttransplantacijskog mjeseca (+30. do +120. posttransplantacijski dan) dominiraju *de novo* ili reaktivacijske infekcije citomegalovirusom (CMV), s

najvećim udjelom među CMV-seropozitivnim pacijentima prije transplantacije, odnosno seronegativnim primateljima seropozitivnog presatka.

Ispitanici i metode

Cilj ovog rada je analizirati i utvrditi učestalost infekcija i kolonizacija mikroorganizmima u djece liječene alogenom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica u ovisnosti o posttransplantacijskom periodu.

U rad je uključeno 48 bolesnika od kojih je 31 (65%) bilo muškog, a 17 (35%) ženskog spola.

Svi bolesnici liječeni su u Zavodu za hematologiju i onkologiju Klinike za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

Retrospektivno su analizirani podaci djece od novorođenačke dobi do navršениh 18 godina života koja su bila podvrgnuta alogenoj transplantaciji krvotvornih matičnih stanica u razdoblju od 1.siječnja 2009. do 31. prosinca 2014. godine. Ispitivana skupina djece se sastojala od 48 bolesnika, od kojih je 13 (27%) bolovalo od akutne mijeloidne leukemije (AML), 22 (46%) od akutne limfoblastične leukemije (ALL), 6 (13%) od teške stečene aplastične anemije, 5 (10%) od teške kombinirane imunodeficiencije (SCID), a 2 (4%) od Hodgkinove bolesti.

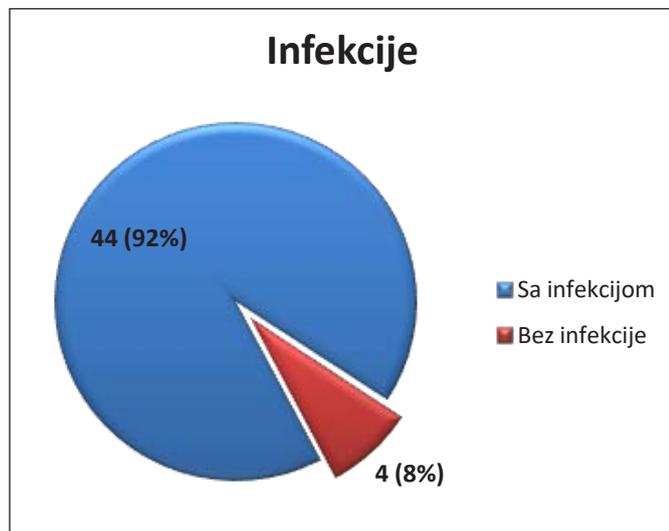
Svim ispitanicima bilo je potrebno liječenje alogenom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica, koja je u 25 (52%) bolesnika bila srodna, odnosno darivatelj matičnih stanica bio je netko iz obitelji, a u 23 (48%) bolesnika nesrodna, od HLA-podudarnog nesrodnog darivatelja (Slika 1.).



Slika 1. Alogena transplantacija KMS-a.

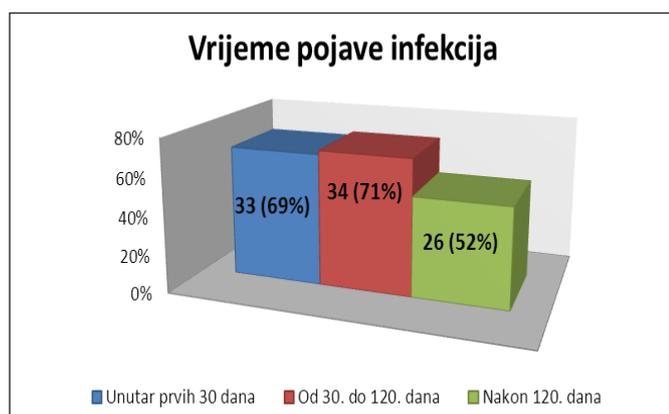
Rezultati

U posttransplantacijskom razdoblju infekcije i kolonizacije različitim uzročnicima pojavile su se u 44 (92%) bolesnika dok 4 bolesnika (8%) nije imalo nikakve infekcije ni kolonizacija mikroorganizma (Slika 2.).



Slika 2. Učestalost infekcija i kolonizacija nakon transplantacije.

Unutar prvih 30 dana poslije transplantacije infekciju su razvila 33 (69%) bolesnika, od 30. do 120. posttransplantacijskog dana 34 (71%) bolesnika, a nakon 120. posttransplantacijskog dana 26 (52%) bolesnika (Slika 3.).



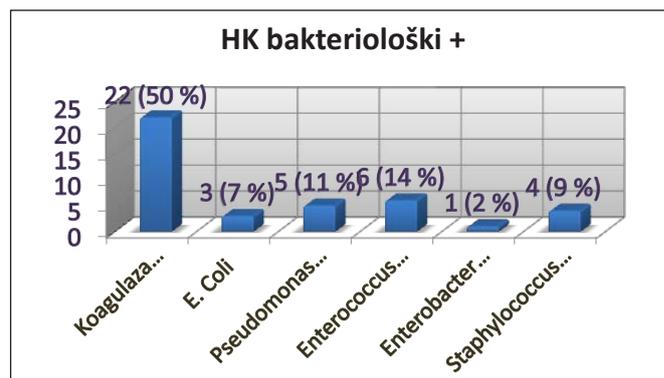
Slika 3. Vrijeme pojave infekcija u bolesnika liječenih alogenom transplantacijom KMS-a.

Infekcije i kolonizacije bakterijama

Hemokulture i urinokulture izolirane su u razdobljima visokog febriliteta.

Hemokulture su bile pozitivne na Staphylococcus epidermidis (koagulaza negativan stafilokok) u 22 (50%) bolesnika, kod 3 (7%) bolesnika na Escherichia coli, kod 5 (11%) bolesnika izoliran je Pse-

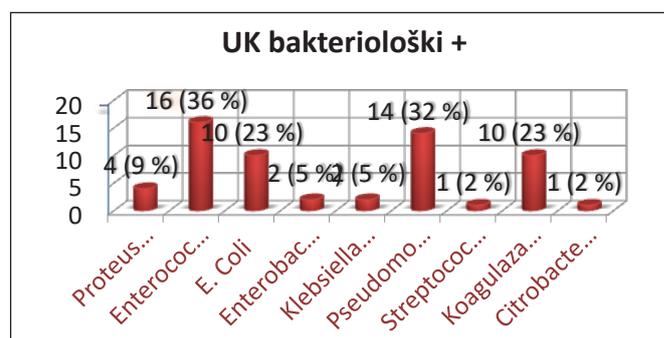
udomonas aeruginosa, kod 6 (14%) Enterococcus faecalis, 1 (2%) Enterobacter species i te kod 4 (9%) bolesnika Staphylococcus aureus (Slika 4.).



Slika 4. Pozitivne hemokulture bakteriološki.

Urinokulture su bakteriološki bile pozitivne 60 puta (nekad više puta u istog djeteta tijekom različitih posttransplantacijskih razdoblja). Neke su bakterije bile izolirane u urinu istog djeteta te su neke bakterije bile izolirane istovremeno iz urinokulture i hemokulture. Rezultati su prikazani s obzirom na broj djece koja su imala infekciju (febrilitet uz povišene upalne parametre).

Urinokulture su bile bakteriološki pozitivne kod 16 (36%) bolesnika na Enterococcus faecalis, 14 (32%) bolesnika na Pseudomonas aeruginosa, 10 (23%) na Eterococcus faecalis i Staphylococcus epidermidis, 4 (9%) na Proteus mirabilis, kod 2 (5%) bolesnika izolirani su Enterobacter species i Klebsiella pneumoniae te kod 1 (2%) bolesnika Streptococcus viridans i Citrobacter species (Slika 5.).

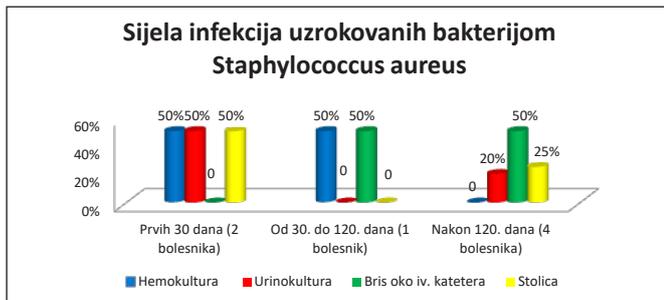


Slika 5. Pozitivne urinokulture bakteriološki.

Najveći postotak infekcija uzrokovali su Staphylococcus epidermidis, Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Citrobacter, Klebsiella pneumoniae, Streptococcus pneumoniae, Corynebacterium te Enterobacter species.

Infekcije uzrokovane zlatnim stafilokokom (*Staphylococcus aureus*)

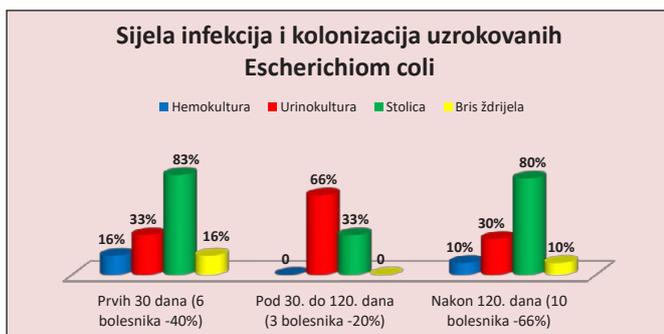
Od 44 ispitanika koja su imala infekciju u posttransplantacijskom razdoblju, 6 (14%) ih je preboljelo i onu uzrokovanu zlatnim stafilokokom. Infekcije su najčešće uslijedile nakon 120. dana poslije transplantacije 4 djeteta, odnosno 66% inficiranih, dok su u prvih 30 dana infekciju preboljela samo 2 (33%) bolesnika, a u razdoblju od 30. do 120. dana 1 (17%) bolesnik (Slika 6.).



Slika 6. Najčešća sijela infekcija i kolonizacija uzrokovanih zlatnim stafilokokom.

Infekcije uzrokovane *Escherichiom coli*

15 (34%) bolesnika preboljelo je infekciju *Escherichiom coli* u posttransplantacijskom razdoblju –6 (40%) u prvih 30 dana, 3 (20%) od 30. do 120. dana te 10 (66%) nakon 120. dana. *E. coli* je najčešće izolirana u uzorcima stolice i urinokulture (Slika 7.).



Slika 7. Najčešća sijela infekcija i kolonizacija uzrokovanih *Escherichiom coli*.

Infekcije uzrokovane *Pseudomonasom aeruginosa*

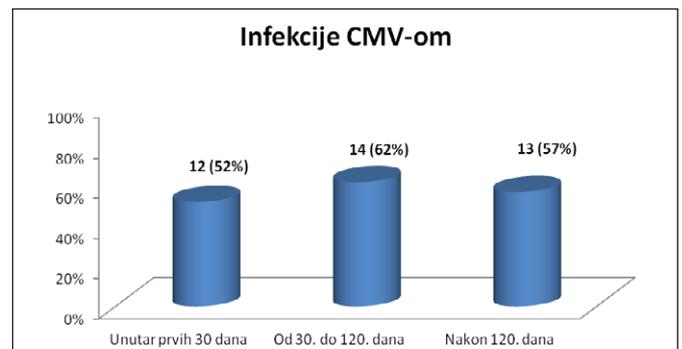
45% bolesnika liječenih transplantacijom krvotvornih matičnih stanica preboljelo je infekciju *Pseudomonasom*, podjednako u sva tri razdoblja nakon transplantacije, pri čemu je ulogu imala i duljina njihovog boravka u bolnici te učestalost hospitalizacija (Slika 8.).



Slika 8. Najčešća sijela infekcija i kolonizacija uzrokovanih *Pseudomonasom aeruginosa*.

Infekcije uzrokovane citomegalovirusom (CMV)

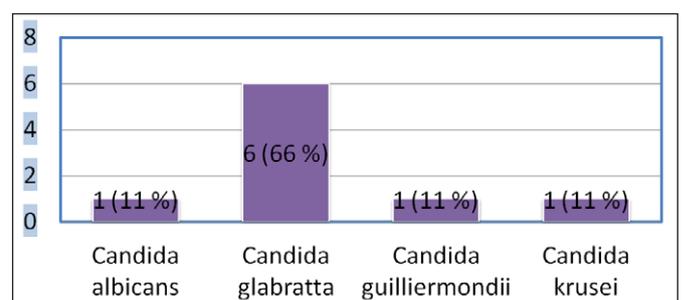
CMV je u bolesnika dokazivan real time PCR metodom (real time-polymerase chain reaction) na uzorcima plazme, automatiziranim PCR-aparatima koji mogu u realnom vremenu kvantificirati virusni genom. CMV DNA je bila detektirana u 23 (48%) bolesnika (Slika 9.).



Slika 9. Pozitivna viremija na CMV.

Infekcije uzrokovane kandidom

Candida species je izolirana iz urinokulture i /ili hemokulture u 9 (19%) bolesnika. Rezultati su prikazani s obzirom na broj djece koja su imala infekciju *Candidom*. Kod njih 6 (66%) izolirana je *Candida glabrata* te kod po 1 (11%) bolesnika *Candida albicans*, *Candida guilliermondii* i *Candida krusei* (Slika 10.).



Slika 10. Infekcije rodnom *Candida species*.

Rasprava

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da djeca liječena alogenom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica često obolijevaju od infekcija u posttransplantacijskom razdoblju, s najvećom incidencijom nakon prvog, a prije četvrtog posttransplantacijskog mjeseca. Prethodni radovi uglavnom se odnose na usporedbe učestalosti infekcija nakon transplantacije KMS-a iz različitih izvora ili ovisno o tome je li transplantacija bila srodna ili nesrodna (Barker i suradnici 2004; Ochs i suradnici 1995).

U dosadašnjim je radovima utvrđena važnost kasnih infekcija (50 dana do 2 godine nakon transplantacije) kao dominantnog nezavisnog faktora vezanog uz povišen mortalitet bolesnika liječenih alo-TKMS-om. U malom broju istraživanja je učinjena detaljna analiza svih infekcijskih komplikacija nakon TKMS-a u jednom centru. Rizik za razvoj infekcije nakon transplantacije ovisi o brojnim faktorima, kao što je primarna bolest, postupak kondicioniranja, vrsta krvotvornih matičnih stanica, posttransplantacijska imunosupresija itd. Rano nakon transplantacije (unutar 30 dana) najčešće su zabilježene infekcije aerobnim bakterijama (*Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus viridans*, Gram-negativni bacili), kandidom i HSV-om zbog narušene obrambene mukokutane barijere i neutropenije. Nakon 3 mjeseca disfunkcija T-stanica, hipogamaglobulinemija i akutna GvHD povećavaju incidenciju infekcija uzrokovanih inkapsuliranim bakterijama (*Haemophilus influenzae*, *Pneumococcus*), virusima (CMV), plijesnima (*Aspergillus*, *Zygomycete*) i kandidom. U nekim se radovima posttransplantacijsko razdoblje podijelilo na dvije faze – rano i kasno, s granicom od sto dana, no uzročnici su bili zastupljeni sa sličnim udjelima.

Iz rezultata ovog rada može se uočiti da je među bolesnicima najveći dio infekcija bio uzrokovan bakterijama. Najčešći bakterijski uzročnik je bio koagulaza-negativni stafilokok, koji je bio česti uzročnik infekcija u području centralnog venskog katetera. Visok je bio i udio infekcija izazvanih bakterijom *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* i *Pseudomonas aeruginosa*, uzročnicima težih infekcija s burnijim kliničkim tijekom. Najčešći virusni uzročnik bio je citomegalovirus koji je izazvao viremiju u 48% bolesnika, a gljivični uzročnik plijesni iz roda *Candida species*, izolirane u 19% bolesnika.

Zaključci

Iako je alogena transplantacija krvotvornih matičnih stanica ponekad nezamjenjiv način liječenja

teško bolesne i imunokompromitirane djece, ona sa sobom nosi velik rizik za razvoj infekcija, ponekad i opasnih po život djeteta. U kliničkom radu s pedijatrijskim imunokompromitiranim bolesnicima potrebno je očekivati najteže izazove na područjima dijagnostike i terapije, kako zbog slabo prepoznatljivih obrazaca ekspresije različitih infekcijskih stanja, tako i zbog dinamike i brzine promjena u spektru uzročnika infekcija te njihove osjetljivosti na dostupne modalitete liječenja. Bolesnici liječeni alogenom transplantacijom KMS-a izloženi raznovrsnim netipičnim i nesvakidašnjim uzročnicima, koji se inače rijetko susreću u njihovih imunokompetentnih vršnjaka, kako zbog nezahvalne vlastite obrambene mogućnosti te djece, tako i zbog njihovog dugotrajnog boravka u bolničkoj sredini.

Uspoređujući dostupne podatke i rezultate koje smo dobili u ovom radu može se zaključiti da je incidencija infekcija u bolesnika liječenih alo-TKMS-om u KBC Zagreb slična s incidencijom u drugim vodećim hematološkim centrima. Bakterijske infekcije su zauzele prvo mjesto, s tim da je su ranom posttransplantacijskom razdoblju najčešće bile infekcije aerobima poput koagulaza-negativnog stafilokoka, *Escherichia coli*, *Streptococcus viridans* i *Pseudomonas aeruginosa*. Visoka je bila incidencija infekcija uzrokovanih citomegalovirusom i kandidom, dok su se invazivniji mikroorganizmi poput *Aspergillus*, *Haemophilus influenzae* i pneumokoka našli u sporadičnim slučajevima.

Literatura:

1. Rajić Lj (2013) Alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica u djece. *Paediatr Croat* 57:263-267.
2. Serventi-Seiwerth R, Mikulic M, Mrsić M, Grubić Z, Bojanić I, Štingl K, Labar B (2011) Transplantacija alogениh krvotvornih matičnih stanica od HLA podudarnog nesrodnog darivatelja. *Medicina fluminensis* 47:381-388.
3. Labar B (2008) Transplantacija krvotvornih matičnih stanica. Vrhovac B i suradnici. *Interna medicina*. Zagreb. Ljevak.
4. Duraković N, Nemet D (2007) Terapijski pristup neutropeničnom bolesniku s vrućicom. *Liječ Vjesn* 129:344-350.
5. Beader N, Kalenić S, Labar B (2011) Dijagnostički pristup, praćenje i liječenje citomegalovirusne (CMV) infekcije nakon alogene transplantacije krvotvornih matičnih stanica. *Liječ Vjesn* 133:389-396.
6. Tabbara A.I, Zimmerman K, Morgan C, Nahleh Z (2002) Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Complications and Results. *Arch Intern Med* 162(14):1558-1566.
7. Bilić E, Margaretić N, Štrajher I.M, Vuković S, Konjevoda P, Femenić R, Konja J, Tešović G, Rajić Lj (2013) Čimbenici rizika i dijagnostika invazivnih gljivičnih bolesti u djece. *Paediatr Croat* 57:280-286.

8. Pagano L, Caira M, Nosari A, Lint M.T, Offidani M, Aloisi T, Irrera G, Bonini A, Picardi M, Caramatti C, Aversa F (2007) Fungal Infections in Recipients of Hematopoietic Stem Cell Transplants: Results of the SEIFEM B. *Clinical Infectious Diseases* 45:1161–70.
9. Rajić Lj, Femenić R, Bilić E, Konja J (2006) Indikacije za transplantaciju krvotvornih matičnih stanica u djece. *Paediatr Croat* 50:162-166.
10. Boranić M (2003) Bolesti krvi i krvotvornih organa i solidni tumori dječje dobi. Mardešić D. *Pedijatrija*. Zagreb. Školska knjiga.
11. Rajić Lj (2001) Leukemije dječje dobi. *Medicus* 10:167-172.
12. Rajić Lj (2007) Transplantacija krvotvornih matičnih stanica u djece sa solidnim tumorima. *Paediatr Croat* 51: doi
13. Lanzkowsky P (2010) *Manual of Pediatric Hematology and Oncology* 10:806-832.
14. Passweg J, Halter J, Bucher C, Gerull S, Heim D, Rovó A, Buser A, Stern M, Tichelli A (2012) Hematopoietic stem cell transplantation: a review and recommendations for follow-up care for the general practitioner. *Swiss Med Wkly* 142.
15. Rajić Lj, Femenić R, Bilić E, Konja J (2006) Indikacije za transplantaciju krvotvornih matičnih stanica u djece. *Paediatr Croat* 50:162-166.
16. Barnes RA, Stallard N (2001) Severe infections after bone marrow transplantation. *Curr Opin Crit Care* 7(5):362-6.
17. Evans A, Kaslow R (1997) *Viral infections of humans: Epidemiology and Control*. Springer 229-230.
18. Hon Pui C (2006) *Childhood leukemias*. Cambridge University Press 602-610.
19. Lazarus M.H, Laughlin M.J (2010) *Allogeneic Stem Cell Transplantation*. Springer 505-533.
20. Root R (1999) *Clinical infectious diseases: A practical approach*. Oxford University Press 412-414.
21. Chawla R, Greenstein S (2010) *Infections after bone marrow transplantation*. Medscape.
22. Finch RG, Davies GR, Čivljak R (2006) Vrućica nepoznata uzroka. Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schönwald S. *Infektologija*. Zagreb. Profil.
23. Segal E, Baum G (1994) *Pathogenic yeasts and yeast infections*. CRC Press 3-11.
24. Atkinson K (2004) *Clinical bone marrow and blood stem cell transplantation*. Cambridge University Press 1158-1275.
25. Socie G, Blazar B (2012) *Immune biology of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: models in discovery and translation*. Academic Press 467-473.
26. Arthur R, Shah K, Baust S, Santos G, Saral R (1986) Association of BK viruria with hemorrhagic cystitis in recipients of bone marrow transplants. *N Eng J Med* 315:230-234.
27. Dykewicz C, Jaffe H, Kaplan J (2000) Guidelines for Preventing Opportunistic Infections Among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients 49:121-128.
28. Lorre O, Xiao S, Miller J, Enright H, Wagner J, Filipovich A, Miller W, Weisdorf D (1995) Late Infections After Allogeneic Bone Marrow Transplantation: Comparison of Incidence in Related and Unrelated Donor Transplant Recipients. *Blood* 86 (10).

Aktivnosti tima za liječenje kronične bolesti presatka protiv primatelja KBC Zagreb i izuzetno uspješni 3. međunarodni simpozij održan u Zagrebu u rujnu 2016.

**Dražen Pulanić¹, Lana Desnica², Ranka Serventi-Seiwerth², Marinka Mravak-Stipetić³,
Ervina Bilić⁴, Romana Čević⁵, Nadira Duraković², Zinaida Perić², Ljubica Rajić⁶, Ernest Bilić⁶,
Tajana Klepac Pulanić⁷, Igor Petriček⁸, Dina Ljubas⁹, Tamara Vukić¹⁰, Ivan Alerić¹¹, Davorka Dušek¹²,
Ines Bojanić¹³, Sanja Mazić¹³, Ema Prenc¹⁴, Magdalena Grce¹⁵, Renata Zadro¹⁶, Drago Batinić¹⁶,
Radovan Vrhovac², Steven Živko Pavletić¹⁷, Damir Nemet¹**

¹Zavod za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Medicinski fakultet Osijek Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku, ²Zavod za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, ³Zavod za oralnu patologiju, Klinika za stomatologiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, ⁴Klinika za neurologiju KBC Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, ⁵Klinika za kožne i spolne bolesti KBC Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, ⁶Klinika za pedijatriju, Zavod za hematologiju i onkologiju KBC Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, ⁷Dom zdravlja istok, Zagreb, ⁸Klinika za oftalmologiju KBC Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, ⁹Zavod za gastroenterologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, ¹⁰Klinički zavod za rehabilitaciju i ortopedsku pomagala KBC Zagreb, ¹¹Klinika za plućne bolesti Jordanovac KBC Zagreb, Medicinski fakultet Osijek Sveučilište J.J. Strossmayer u Osijeku, ¹²Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", ¹³Zavod za transfuziologiju KBC Zagreb, ¹⁴Hrvatska kooperativna grupa za hematološke bolesti Krohem, ¹⁵Institut Ruđer Bošković, ¹⁶Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku KBC Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, ¹⁷Center for Cancer Research, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, SAD.

Adresa autora za kontaktiranje:

Doc. dr. sc. Dražen Pulanić, dr. med.

Zavod za hematologiju

Klinika za unutarnje bolesti KBC Zagreb

Medicinski fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Medicinski fakultet Osijek Sveučilište J.J. Strossmayer u Osijeku

E-pošta: dpulanic@yahoo.com

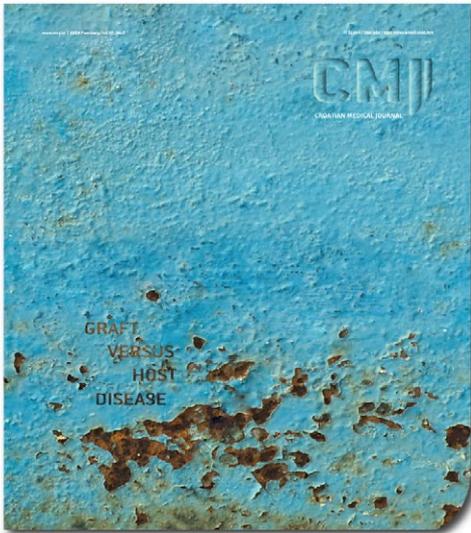
U prethodnim brojevima Biltena Krohema izvijestili smo da je u KBC Zagreb u 2013. godini formiran multidisciplinarni tim za liječenje kronične bolesti presatka protiv primatelja (eng. *chronic Graft-versus-Host Disease, cGVHD*) i dugotrajnih komplikacija nakon transplantacije alogeničnih krvotvornih matičnih stanica (aloTKMS) u suradnji s National Cancer Institute (NCI), National Institutes of Health (NIH), SAD, uz projektnu potporu fonda „Jedinstvo uz pomoć znanja“ (eng. *Unity Through Knowledge Fund, UKF*) financiranog od Ministarstva znanosti, obrazovanja i sporta RH i Svjetske banke. Riječ je o međunarodnom UKF projektu "*Clinical and biological factors determining severity and activity of chronic Graft-versus-Host Disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*", čiji su voditelji bili prof. dr. Steven Živko Pavletić iz NCI/NIH, SAD, i prof. dr. Damir Nemet iz Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i KBC Zagreb. U tom dvogodišnjem međunarodnom projektu o kroničnom GVHD sudjelovalo je mnogo kliničara i laboratorijskih istraživača različitih specijalnosti iz osam institucija (NCI/NIH iz SAD, Medicinski

fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Institut Ruđer Bošković, Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Dom zdravlja Zagreb – istok, Hrvatska kooperativna grupa za hematološke bolesti KROHEM).

Osim formiranja multidisciplinarnog tima za cGVHD i standardizacije pristupa bolesnicima s cGVHD korištenjem najsuvremenijih NIH kriterija i evaluacija, projekt o kroničnom GVHD-u doveo je do niza znanstveno-istraživačkih potprojekata, razvoja originalne baze podataka i web stranice projekta, nove opreme, te znanstvene produkcije. Znanstvena produkcija se očitovala na više razina. Između ostaloga, članovi tima su aktivno sudjelovali na brojnim međunarodnim i domaćim znanstvenim kongresima i sastancima s 21 kongresnim priopćenjem (6. kongres Hrvatskog društva hematologa i transfuziologa s međunarodnim sudjelovanjem, Rovinj, ožujak 2014.; međunarodni kongres European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), Milano, Italija, travanj 2014.; međunarodni kongres European Federation for Neurological

Societies - Joint Congress of European Neurology, Istanbul, Turska, svibanj, 2014.; redovni polugodišnji sastanak KROHEM-a u Osijeku, studeni 2014.; međunarodni kongres EBMT u Istanbulu, Turska, ožujak 2015.; međunarodni kongres Leukemia and Lymphoma u Dubrovniku, rujna 2015.; redovni polugodišnji sastanak KROHEM-a u Zadru, studeni 2015.; međunarodni kongres EBMT u Valenciji, Španjolska, travanj 2016., redovni polugodišnji sastanak KROHEM-a u Osijeku, travanj 2016.). Nadalje, do sada je naš tim objavio sedam radova o cGVHD u časopisima indeksiranim u CC/SCI. Također je tiskan posebni tematski broj časopisa *Croatian Medical Journal* posvećen kroničnom GVHD (Slika 1.).

Slika 1. Tematski broj časopisa *Croatian Medical Journal* posvećen kroničnom GVHD.



Doktorandica Ema Prenc, zaposlena na UKF projektu a kasnije u KROHEM-u, prijavila je i obranila temu svog doktorata iz područja cGVHD na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu (mentori prof. dr. Steven Živko Pavletić i doc. dr. Dražen Pulanić), a u ožujku 2016. je dr. Lana Desnica uspješno obranila doktorsku disertaciju s temom iz područja cGVHD na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu (mentori prof. dr. Steven Živko Pavletić i prof. dr. Boris Labar). Više članova našeg tima za cGVHD je sudjelovalo na međunarodnim sastancima o cGVHD u Europi i SAD, dok je nekoliko članova tima bilo tijekom trajanja UKF projekta na kraćim stručno-znanstvenim boravcima u centru za cGVHD u NCI/NIH u SAD-u.

Međunarodna aktivnost u području kroničnog GVHD-a rezultirala je i organizacijom tri vrlo uspješna međunarodna simpozija o kroničnom GVHD održana u Zagrebu u studenom 2013., svib-

nju 2015. i rujnu 2016. godine (organizatori prof. dr. Damir Nemet i prof. dr. Steven Živko Pavletić) gdje je sudjelovalo mnogo vrhunskih međunarodnih i domaćih stručnjaka iz područja kroničnog GVHD-a.

Posljednji, 3. međunarodni simpozij o cGVHD održan u Zagrebu od 20. do 21. rujna 2016. imao je i edukacijski karakter organiziran kao napredni poslijediplomski tečaj (Slika 2.).

Slika 2. Treći međunarodni simpozij o cGVHD u Zagrebu, 20.-21. rujna 2016.



Uz 20 domaćih stručnjaka na simpoziju je sudjelovalo čak 15 inozemnih predavača iz vodećih američkih, kanadskih i europskih centara koji se bave kroničnim GVHD (prof. dr. Steven Živko Pavletić (Bethesda, SAD), prof. dr. Stephanie Lee (Seattle, SAD), prof. dr. Mohamad Mohty (Pariz, Francuska), prof. dr. Rafael Duarte (Madrid, Španjolska), prof. dr. Daniel Wolff (Regensburg, Njemačka), prof. dr. Hildegard Greinix (Graz, Austrija), prof. dr. Robert Knobler (Beč, Austrija), dr. Anita Lawitschka (Beč, Austrija), dr. Ted Gooley (Seattle, SAD), dr. Jörg Halter (Basel, Švicarska), prof. dr. Attilio Olivieri (Ancona, Italija), prof. dr. Grzegorz Basak (Varšava, Poljska), dr. Iskra Pusić (St. Louis, SAD), dr. Helene Schoemans (Leuven, Belgija), prof. dr. Kirk Schultz (Vancouver, Kanada) (Slike 3-10.).

Simpoziju je prisustvovalo više od stotinu polaznika iz inozemstva i Hrvatske, mahom mlađih hematologa ali i bazičnih istraživača iz različitih zemalja zainteresiranih za cGVHD, a obrađen je široki raspon tema: patofiziologija i biologija cGVHD; incidencija, rizični čimbenici, dijagnostika i stupnjevanje bolesti, histopatologija, prevencija i liječenje cGVHD; specifične manifestacije cGVHD pojedinih organskih sustava (koža, usta, oči, ženski genitalni trakt, pluća, neurološke manifestacije, zglo-

bovi/fascije, perikarditisi); infekcije; nutricionizam; koagulacija i trombociti; te kvaliteta života bolesnika s cGVHD. Drugog dana simpozija obrađene su teme o biomarkerima u cGVHD, glikanima, ekstrakorporalnoj fotoferezi, kako dizajnirati i provesti klinička istraživanja u cGVHD s organizacijskim i statističkim izazovima. Prikazani su i rezultati modernih tehnoloških aplikacija u evaluaciji cGVHD. Također su izneseni pedijatrijski aspekti cGVHD i kasnih komplikacija nakon aloTKMS u djece, kao i kasne komplikacije u odraslih nakon aloTKMS koje nisu cGVHD te graft-versus-leukemija učinak. Prikazan je i naš zagrebački multidisciplinarni tim za cGVHD, te su raspravljani modeli skrbi o bolesni-

cima nakon aloTKMS u Europi i SAD-u. Svi predavači su sažetke svojih izlaganja objavili u knjizi sažetaka simpozija tiskanoj kao posebni suplement Biltena Krohema na engleskom jeziku (Slika 11.).

Polaznici i predavači su izrazili veliko zadovoljstvo odličnom organizacijom sastanka, vrlo kvalitetnim stručnim, znanstvenim i edukativnim sadržajem simpozija te mogućnošću izravne komunikacije s kolegama. Posebno nam je bilo drago što se u međunarodnim hematološkim transplantacijskim krugovima naš zagrebački model tima za kronični GVHD već posve etablirao kao pozitivni primjer multidisciplinarnog pristupa i implementacije najsuvremenijih NIH kriterija bolesnicima s kroničnim GVHD.



Slika 3.



Slika 4.



Slika 5.



Slika 6.



Slika 7.



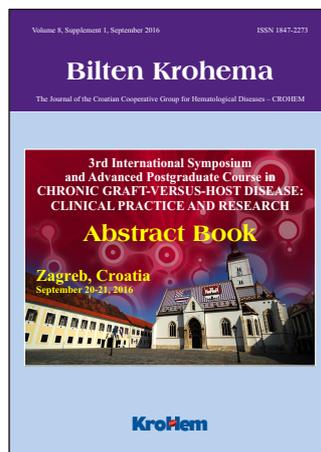
Slika 8.



Slika 9.



Slika 10.



Slika 11.

„EHA Junior Short Term Collaboration Award“ ili kako sam završila na duplerici Hematopics-a

Ida Hude, dr. med.

Zavod za hematologiju KBC Zagreb

Ideja se rodila prvog dana proljeća 2014., nakon što je u sunčanom Rovinju slavni Volker Diehl održao entuzijastično predavanje o prošlosti i budućnosti Hodgkinovog limfoma. Velik čovjek s velikim iskustvom govorio je o hematologiji s dječaćkom radošću, izazivajući divljenje i budeći maštu – želim vidjeti, želim učiti, želim istraživati. Zaželjela sam otići tamo gdje je ostavština tog simpatičnog velikana i učiti od Njemačke grupe za istraživanje Hodgkinove bolesti (German Hodgkin Study Group – GHSG). Köln je cool, njemački govorim. Recimo. Kažu da sreća prati hrabre, tako je mene sreća dovela na predavanje u Muzeju Mimara u siječnju 2015. gdje je gostovao Andreas Engert, sadašnji predsjednik GHSG-a. Uz podršku najdražih mentora, Igora Aurera i Sandre Bašić-Kinde, a negdje između zalagaja zagorskih štrukli i vina u La Bodegi, hrabro sam izjavila: „Ja bih došla.“ Andreas je rekao: „Može!“

Poziv stoji, razvija se ideja za zajednički projekt, ostaje pitanje financija. GHSG i Sveučilišna bolnica u Kölnu osiguravaju prostor, opremu i sva sredstva za rad gosta istraživača, ali, bez zasnivanja radnog odnosa, ne osiguravaju smještaj niti troškove života. A to bome košta, posebno u Zapadnoj Njemačkoj. Potaknuta Andreasovim savjetima, bacila sam se na istraživanje potencijalnih stipendija i tako otkrila mogućnosti koje nudi Europska hematološka zajednica (European Haematology Association – EHA).

Od 1992. EHA gradi čvrstu mrežu centara diljem Europe, promovirajući izvrsnost u skrbi za pacijenta, istraživanju, edukaciji i provođenju kliničkih ispitivanja s područja hematologije. Prema riječima Tonya Greena, predsjednika EHA-e, upravo su edukacija i istraživanje glavni nosioci misije EHA-e. Sukladno tome, EHA-in program za razvoj karijere već godinama promovira europska istraživanja na području hematologije, pružajući podršku primarno mladim znanstvenicima, bilo s polja kliničke, bazične ili eksperimentalne medicine, nudeći brojne prilike za usavršavanje i financijsku podršku. Za različita područja i koncepte istraživanja nude se različite stipendije, poput subvencija za veće istraživačke projekte, financiranja kratkih posjeta inoze-

mnim ustanovama, zajedničkih projekata s drugim međunarodnim organizacijama (npr. Japanskom ili Američkom hematološkom zajednicom, Međunarodnom društvu za trombozu i hemostazu) te odnedavno i treninga u kliničkom ispitivanju.

Mojim potrebama odgovarala je „Junior Short Term Collaboration Award“. Cilj ove stipendije je omogućiti suradnju između istraživačkih grupa, posebno potičući odlazak kandidata u vanjsku ustanovu koja posjeduje resurse i tehnike nedostupne u matičnoj ustanovi. Glavna premisa je da kandidat provede određeno vrijeme radeći na projektu u vanjskoj ustanovi, nakon čega se vraća u matičnu ustanovu gdje implementira novousvojena znanja, istovremeno nastavljajući suradnju s centrom domaćinom. Kao i za druge stipendije, sve aplikacije za ovu nagradu pregledane su i procijenjene od strane Povjerenstva za stipendije i novčane nagrade pri EHA-i, a u obzir su uzeta akademska i znanstvena postignuća, kvaliteta prijedloga projekta, potencijalni doprinos europskim znanstvenim vrijednostima, kao i potencijal nastavka suradnje nakon završetka nagrađene posjete.

Rok za prijavu bio je 03. kolovoz 2015. Večer ranije sam poslala dokumente, i s kolegom Paulom Broeckelmannom, mojom prvom kontakt osobom iz Kölna s kojim sam napisala projekt, držala fige. I čekala... Nakon što su prsti već odavno utrnuli, što od fige, a što od zime, i rutina ubila entuzijizam, nekad u prosincu stigla je obavijest: „Čestitamo!“

Hektično završavanje poslova, pakiranje, oproštajka. Eurowings leti direktno Zagreb-Köln, i avantura može početi. Zaista je bila avantura, istraživanje nepoznatog u svakom smislu: uzbudljiv grad, strana država, novi posao, neka druga ja. U Kölnu sam provela 6 mjeseci zahvaljujući plaćenom dopustu, maminom Americanu i EHA-inoj nagradi. Ljude iz EHA-e sam imala prilike upoznati na EHA godišnjem kongresu u Kopenhagenu u lipnju ove godine. Svi, počevši od predsjednika Tonya Greena, mog njemačkog mentora Andreasa, prekrasne koordinatorice stipendista Deepe Maas i ostalih članova organizacijskog tima, pobrinuli su se da se osjećamo dobrodošlo i – posebno. Počelo je s koktel-druženjem „Early-Career Reception“, nakon čega je 12 mladih stipendista uz laureatkinje prof. Claru Camaschella i prof. Evu Hellström Lindberg gostovalo

na svečanoj večeri u restoranu „Amas“, pod pokroviteljstvom predsjednika i upravnog odbora EHA-e. Sutradan je uslijedilo svečano otvaranje kongresa, predsjedničko predavanje i proglašenje dobitnika nagrada, gdje smo svi dobili priliku prodefilirati i zarumeniti se pred desetak tisuća kolega. Dobili smo cvijeće i plakete, stisak ruke i obećanje: mi smo tu za vas. Stav je EHA-e da su mladi liječnici i znanstvenici nosioci uspješne budućnosti hematologije te

da im se treba omogućiti da u hijerarhiji brzog i strogog svijeta nađu prostora za svoj entuzijazam. Nije farsa, nije muljaža, ljudi to doista misle. EHA svojim djelovanjem, administrativnom, financijskom, a iz osobnog iskustva tvrdim, i moralnom potporom, nedvojbeno pruža odličnu platformu za stručni i znanstveni razvoj mladih liječnika i istraživača. Na nama je samo da se odvažimo i to iskoristimo.

Jer kao što rekoh, sreća prati hrabre.



Kalendar predstojećih hematoloških skupova

Priredila: Vlatka Periša, dr. med.

- **Jesenjski sastanak KROHEMA** od 03.11 do 05.11.2016 u Lovranu (Hrvatska)
- **Highlights of Past EHA - HOPE** od 24 do 26.11.2016 u Dubaiju (UAE)
- **58th ASH Annual Meeting & Exposition** od 03 do 06.12.2016 u San Diegu (SAD)
- **10th Annual Congress of EAHAD** od 01.02 do 03.02.2016 u Parizu (Francuska)
- **EHA-SWG Scientific Meeting on Anemias: Diagnosis and Treatment in the Omics Era** od 02 do 04.02.2017 u Barceloni (Španjolska)
- **Clinical Updates on Aggressive Lymphoma** od 15 do 17.02.2017 u Parizu (Francuska)
- **ACUTE LEUKEMIAS XVI** od 19.02 do 22.02.2017 u Munchenu (Njemačka)
- **2017 BMT Tandem Meetings** od 22 do 26.02.2017 u Orlando (SAD)
- **Training Course on WHO Classification: Towards Personalized Medicine in Haematology** od 09 do 11.03.2017 u Dublinu (Irska)
- **EHA-SWG Scientific Meeting on Advances in Biology and Treatment of B Cell Malignancies, with a Focus on Rare Lymphoma Subtypes** od 10 do 12.03.2017 u Barceloni (Španjolska)
- **CONGRÈS SFH 2016** od 15.03. do 17.03.2017 u Parizu (Francuska)
- **EHA Tutorial on Lymphoid Malignancies** od 17 do 18.03.2017 u Varšavi (Poljska)
- **43rd Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation** od 26.03. do 29.03.2016 Marseille (Francuska)
- **7th World Hematologists Congress** od 27 do 28.03.2017 Madrid (Španjolska).
- **Great Debates & Updates in Hematologic Malignancies** u 4 mj 2017 New York (SAD)
- **European Focus on Myeloproliferative Neoplasms and Myelodysplastic Syndromes** 4 mj 2017 (biti će najavljena lokacija)
- **Scientific Workshop on The Tumour Environment in Haematological Malignancies and its Therapeutic Targeting** od 07 do 09.04.2017 u Berlinu (Njemačka)
- **21st Training Course on Haemopoietic Stem Cell Transplantation** od 04 do 06.05.2017 u Dublinu (Irska)
- **14th The International Conference on Malignant Lymphoma (ICML)** od 14 do 16.06.2017 u Luganu (Švicarska)
- **Proletni sastanak KROHEMA** u 5 mj. 2016 u Hrvatskoj
- **21st Congress of of the European Hematology Association EHA** od 22.06 do 25.06.2016 u Madrid (Španjolska)

Deset godina KROHEM-a – što smo postigli?

Damir Nemet, Dijana Perčin

Već ranih devedesetih godina prošlog stoljeća u hrvatskoj hematologiji prepoznata je potreba uspostavljanja boljih organizacijskih oblika djelovanja struke koji bi omogućili veći napredak kako u području edukacije tako i u praćenju i implementaciji najnovijih spoznaja te unaprjeđenju stručnog i znanstvenog rada u hrvatskim bolnicama gdje postoje hematološki odjeli. Također je postojala potreba za značajnijim utjecajem struke na donošenje odluka od strane Ministarstva zdravstva i HZZO-a. Društvo za hematologiju i transfuzijsku medicinu Hrvatskog liječničkog zbora ispunjavalo je u izvjesnoj mjeri te potrebe ali sam organizacijski oblik nije omogućavao dovoljnu operativnost i djelotvornost. Tako je na inicijativu prof. dr. Borisa Labara osnovana Nacionalna skupina za hematologiju (NASH) koja je u početku djelovala neformalno i s neodređenim statusom, a od kraja devedesetih u vrijeme kada je predsjednik Društva za hematologiju i transfuzijsku medicinu HLZ-a bio prof. dr. Damir Nemet djeluje kao Radna skupina Društva. Unatoč napretku, prvenstveno u edukativnim aktivnostima, Nacionalna skupina nije imala dovoljnu snagu niti dovoljnu organizacijsku i financijsku podlogu da bi ostvarila ciljeve o kojima se tada raspravljalo. Tako je u tom evolucijskom procesu započeta aktivnost za osnivanje samostalne udruge građana - hematologa s ciljem da takav organizacijski oblik bude fleksibilniji i operativniji. Vodeću ulogu u organizaciji nove Udruge imali su prof. dr. Boris Labar i prof. dr. Mirando Mrsić. Tako je 2006. osnovana Hrvatska kooperativna grupa za hematološke bolesti, skraćeno imenom KROHEM, s ciljem da okupi ne samo hematologe kliničare nego i sve stručnjake koji se bave dijagnostikom i liječenjem hematoloških bolesti. Osnivačka skupština održana je u Zagrebu u hotelu Esplanade, u srpnju 2006. i vodili su je prof. dr. Boris Labar, prof. dr. Damir Nemet, prof. dr. Mirando Mrsić, prof. dr. Branimir Jakšić uz mnoge druge članove koji su prepoznali značenje osnivanja ovakve udruge za razvoj hrvatske hematologije. Za prvog predsjednika KROHEM-a jednoglasno je izabran prof. dr. Boris Labar.

Prilikom osnivanja u Statutu KROHEM-a zapisano je sljedeće:

Ciljevi Udruge su unaprjeđenje liječenja te poboljšanje istraživačkih programa.

Područje djelovanja sukladno ciljevima je obrazovanje, znanost i istraživanje.

Svoje ciljeve Udruga ostvaruje kroz sljedeće djelatnosti:

- prikupljanje stručne, financijske i materijalne pomoći kojom se podupiru programi istraživanja na području dijagnostike i/ili liječenja
- predlaganje programa te davanje inicijativa nadležnim zdravstvenim ustanovama u vezi poboljšanja istraživačkog rada na području etiologije, terapije i/ili liječenja
- organizacija stručnih seminara, predavanja, simpozija radi promicanja znanja o najnovijim dostignućima na području dijagnostike i liječenja hematoloških bolesti
- predlaganje promjena zakonskih propisa nadležnim državnim tijelima vezanih za problematiku hematoloških bolesti
- izdavanje prigodnih publikacija, časopisa te radova članova Udruge iz područja svoje djelatnosti sukladno zakonu.

RAZVOJ KROHEM-a

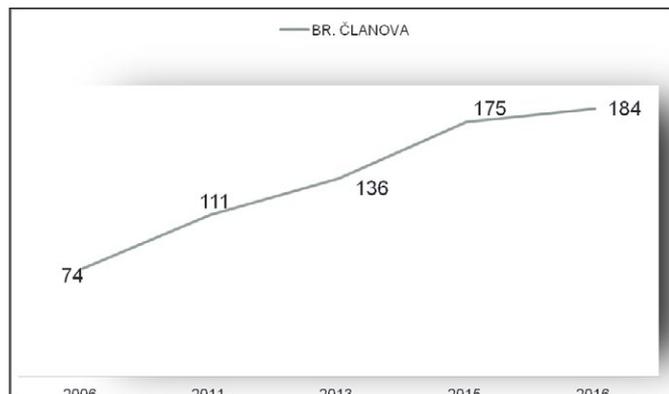
Tako je Statutom KROHEM odredio osnovne ciljeve svojeg rada i djelovanja što se u dobroj mjeri postepeno nastojalo i realizirati. KROHEM se u početku sređuje administrativno, izabire Upravni odbor, Nadzorni odbor, voditelje prvih radnih skupina, tajništvo, te definira Skupštinu. Udruga iste godine broji 74 člana. Najvažniji dio aktivnosti bili su redoviti proljetni i jesenski sastanci Udruge gdje su ključnu ulogu u organizaciji često imali kolege domaćini u gradu u kojem se sastanak održavao. Kasnije, porastom broja sudionika sastanka, organizaciju je u cjelini preuzelo rukovodstvo i administracija KROHEM-a. Kako se KROHEM razvijao u svojoj aktivnosti pojavila se potreba za stalnim profesionalnim kadrom koji će obavljati administrativne poslove te poslove ostvarivanja projekata KROHEM-a kao što je Registar hematoloških bolesti. Tako Upravni odbor KROHEM-a 2009. godine zapošljava gospođu Dijanu Perčin kao tajnicu Udruge te dvije godine kasnije dva informatičara. Od 2013. u Udruzi radi samo jedan informatičar Robert Kufner. Formiranjem administracije, računovodstva, informatičkog centra (formiranje web stranice i pronalazak načina gdje će se smjestiti server KROHEM-a za buduće registre) KROHEM počinje sa znatno većom i sadržajnijom aktivnošću.

2010. Skupština KROHEM-a izabire budućeg predsjednika KROHEM-a prof. dr. Damira Nemeta, koji preuzima predsjedanje Udrugom 2012. nakon odlaska prof. dr. Borisa Labara. Na izbornoj Skupštini u jesen 2015. (koja je održana zbog potrebe prilagođavanja Statuta novom Zakonu o udrugama) ponovno je za predsjednika KROHEM-a na mandat od četiri godine izabran prof. dr. Damir Nemet, a za sljedećeg predsjednika izabran je prof. dr. Igor Aurer.

Kako zbog zakonske obveze tako i zbog boljeg funkcioniranja KROHEM-a osnovan je Registar članova u kojem se mogu pratiti aktivnosti članova te je definiran način primanja novih članova. Također je reguliran dio aktivnosti koji se odnosi na edukaciju članova KROHEM-a. Usvojen je Pravilnik o stručnom usavršavanju članova KROHEM-a koji je regulirao sponzoriranje edukacije od strane farmaceutskih kompanija. S istim ciljem osnovano je Povjerenstvo za stručno usavršavanje KROHEM-a koje ima zadatak da odobrava i regulira stručno usavršavanje članova. U tijeku je izrada Pravilnika o autorstvu pri objavljivanju studija KROHEM-a što vodi prof. dr. Branimir Jakšić. 2015. je donesen novi Statut KROHEM-a što je bilo nužno zbog usklađivanja s novim Zakonom o udrugama.

U dosadašnjem radu uočena je potreba za snažnijom potporom edukaciji članova KROHEM-a, kao i za unaprjeđenje rada stručnih skupina unutar KROHEM-a. Zbog toga je pokrenuta inicijativa za osnivanjem Zaklade koja bi pružala financijsku potporu edukaciji članova KROHEM-a, potporu stručnim i znanstvenim projektima kao i nagrađivanje najboljih stručnih i znanstvenih postignuća u području hematologije. Započet je postupak izrade potrebne dokumentacije prema Ministarstvu uprave za osnivanje Zaklade.

BROJ ČLANOVA KROHEM-a 2006. – 2016.



RADNE SKUPINE

Stručni i znanstveni dio rada KROHEM-a odvija se kroz radne skupine. Već na početku osnivaju se prve radne skupine:

Kronična mijeloična leukemija koju vodi prof. dr. Boris Labar, a nakon njegova odlaska u mirovinu voditeljica je prim. dr. Dubravka Sertić;

Multipli mijelom, voditelj prof. dr. Damir Nemet;

Kronična limfocitna leukemija, voditelj prof. dr. Branimir Jakšić;

Limfomi, voditelj prof. dr. Igor Aurer.

Nakon toga slijedi osnivanje i ostalih radnih skupina:

Laboratorijska dijagnostika, voditelj prof. dr. Drago Batinić;

Hematopatologija, voditeljica prof. dr. Mara Dominis, nakon njenog odlaska u mirovinu voditelj je prof. dr. Slavko Gašparov;

Hemostaza i tromboza, voditeljica prof. dr. Silva Zupančić Šalek;

Potporna terapija, voditelj prof. dr. Radovan Vrhovac;

Pedijatrijska hematologija, voditeljica prof. dr. Ljubica Rajić;

Ph neg. mijeloproliferativne bolesti, voditelj prof. dr. Rajko Kušec;

Mijelodisplastični sindrom, voditeljica prof. dr. Slobodanka Ostojić-Kolonić;

Akutne leukemije, voditelj prof. dr. Boris Labar, a nakon njegova odlaska u mirovinu voditeljica je prim. dr. Ranka Serventi-Seiwerth;

Transplantacija krvotvornih matičnih stanica, voditelj prof. dr. Boris Labar, a nakon njegova odlaska u mirovinu voditelj je prof. dr. Damir Nemet.

URED KROHEM-a

2009. godine povećanjem obujma poslova, aktivnosti radnih skupina i značajnim povećanjem članstva stvara se potreba za trajnom i profesionalnom administracijom te se osniva Ured u kojem uz Predsjednika kao volontera radi zaposlena administrativna tajnica. Više godina Ured KROHEM-a dijeli prostorije s Hrvatskom udrugom leukemija i limfomi (HULL) na Trgu Hrvatskih velikana 2. 2015. godine KROHEM unajmljuje nove prostorije u kojima sada posluje samostalno, u poslovnom centru u Buzinu, Buzinski prilaz 10. Razlog za unajmljivanje vlastitog poslovnog prostora je jednostavnije i tran-

sparentnije gospodarenje prostorom. 2011. godine zapošljava se dva inženjera informatike radi održavanja registra bolesnika, web stranice te ostalih informatičkih zadaća. Nakon 2014. Ured posluje sa dva zaposlenika, koordinatoricom ureda Dijanom Perčin i voditeljem Registra Robertom Kufnerom.



SASTANCI I PROJEKTI KROHEM-a

Sastanci KROHEM-a postaju ključni element u funkcioniranju KROHEM-a, na sastancima se izmjenjuju saznanja i rezultati rada članova kroz godinu, donose se konsenzusi iz radnih skupina, postupnici i protokoli liječenja bolesnika s bolestima krvotvornog sustava, te se članovi međusobno upoznaju i druže.

Redoviti sastanci KROHEM-a održavaju se sa sve većim brojem sudionika dva puta godišnje, početkom svibnja i početkom studenog. Većina radnih skupina održava i posebne radne sastanke u redovitim razmacima ili po potrebi gdje raspravljaju detaljnije novosti iz svog područja, provode edukaciju te donose preporuke i smjernice na redovite sastanke KROHEM-a: radne skupine za MM, limfome, KML, MDS, ALL, Ph- MPN, Laboratorijska hematologija, Potporna terapija, Pedijatrijska hematologija, Hematopatologija.

Mijelomska skupina već 10 godina održava redovite dvodnevne sastanke u veljači svake godine. Limfomska skupina pored redovitih sastanaka održala je i 3 sastanka gdje je formiran Hrvatski konsenzus o liječenju i dijagnostici limfoma. Radna skupina o potpunoj terapiji u formiranju registra invazivnih gljivičnih infekcija surađuje s češkom i slovačkom skupinom na projektu FIND.

KROHEM je bio jedna od suradnih ustanova u međunarodnom projektu Unity Through Knowledge Fund (UKF) o kroničnom GVHD (2013.-2015.) u suradnji s National Cancer Institute iz SAD-a kojeg su voditelji bili prof. dr. Steven Živko Pavletić i prof.

dr. Damir Nemet. Projekt je bio financiran od Svjetske banke i Ministarstva znanosti RH. U sklopu tog projekta organizirana su 3 međunarodna simpozija u Zagrebu o kroničnom GVHD (2013., 2015. i 2016. godine). Također su podnijeti prijedlozi i za nove projekte financirane od EU.

KROHEM je također djelomično sudjelovao i u organizaciji međunarodnog kongresa u Dubrovniku: Leukemia and Lymphoma - East and West together 2011. i 2015. godine u suradnji s MD Anderson Cancer Center iz SAD-a.

Suradnja s farmaceutskim firmama je bio važan dio aktivnosti KROHEM-a s ciljem dobivanja donacija za rad Registra i druge aktivnosti te za edukaciju članova KROHEM-a

KROHEM je svojim sredstvima omogućio stručno usavršavanje svojih, posebno mladih članova, boravkom u drugim ustanovama u inozemstvu ili na domaćim i stranim stručnim i znanstvenim sastancima.

REGISTAR KROHEM-a

Prvi registar koji je djelovao samostalno, organiziran za „on line“ upisivanje podataka bio je Registar bolesnika oboljelih od multiplog mijeloma. Osnivanje ostalih registara, u početku prvenstveno za limfome, započeto je 2009. godine, a 2011. godine zaposleni su informatičari radi održavanja Registra i opću informatičku podršku članovima KROHEM-a. 2009. godine je dr. Alen Ostojić izabran za voditelja Centra za automatsku obradu podataka KROHEM-a. Obzirom da početni oblik i funkcioniranje Registra nije zadovoljavalo svojom formom i operativnošću, 2012. je u suradnji s drugom informatičkom firmom pokrenuta izrada novog, poboljšanog registra bolesnika s hematološkim bolestima, koji vrlo dobro funkcionira. Uspješnost rada na Registru sada ovisi samo o članovima KROHEM-a u unošenju podataka u Registar. U Registar je do sada upisano preko 6600 bolesnika u 9 registara bolesti:

Limfomi;

Multipli mijelom;

Akutne leukemije;

Kronična mijeloična leukemija;

Kronična limfocitna leukemija;

Mijelodisplazije;

Ph negativne mijeloproliferativne neoplazme.

Registar gljivičnih infekcija preuzet je iz suradnje s Češkom i Slovačkom grupom za invazivne gljivične infekcije.

Registar, odnosno baza podataka bolesnika s cGVHD-om izrađena je i financirana u sklopu pro-

jekta UKF-a.

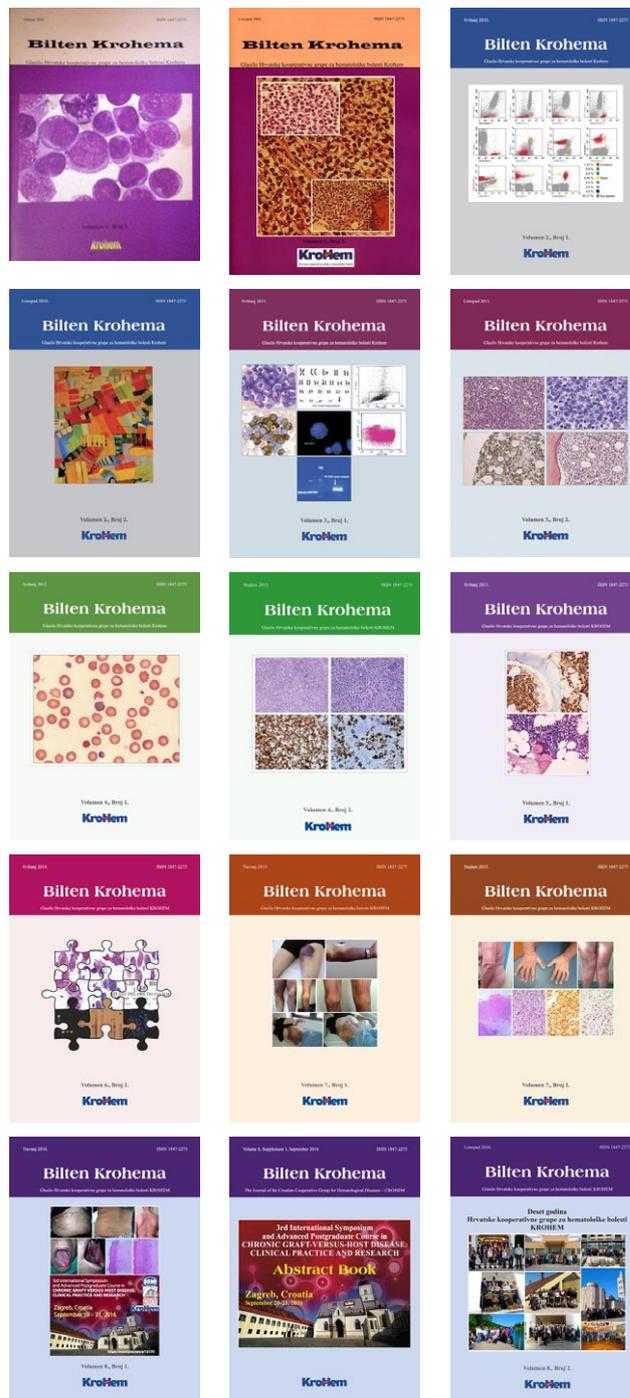
Kao što je očekivano najveći broj bolesnika nalazi se u registru limfoma i multiplog mijeloma. Unatoč ovom napretku, rad Registra je daleko od zadovoljavajućeg i potrebnog za adekvatne epidemiološke, stručne i znanstvene analize, prvenstveno zbog neredovitog upisivanja podataka o bolesnicima u registre pojedinih bolesti. Na tome treba još mnogo poraditi i iznaći djelotvornije načine upisa podataka.

BILTEN KROHEM-a

Časopis „Bilten KROHEM-a“ – glasilo Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti KROHEM pokrenut je 2009., a glavni urednik od prvog broja 2009. godine do danas je doc. dr. Dražen Pulačić. 2012. godine je doc. dr. Dražen Pulačić imenovan znanstvenim tajnikom KROHEM-a.

Od studenoga 2012. (8. broj časopisa) formirano je uredništvo Biltena Krohema s tajnicom uredništva dr. sc. Lanom Desnicom (djevojački Grković) i istaknutim članovima KROHEM-a iz različitih centara kao članovima Uredništva. Angažiran je lektor i korektor. Bilten izlazi dva puta godišnje, uglavnom vezan uz sastanke KROHEM-a.

Do sada je izašlo 14 redovnih brojeva Biltena Krohema te jedan suplement Biltena KROHEM-a na engleskom jeziku – Abstract Book 3. simpozija o kroničnom GVHD (rujan 2016.)



NEKI SASTANCI KROHEM-a U SLICI

Brijuni 2006.

Ovako je počelo...



KROHEM Đurđevac 2009.



KROHEM Osijek 2009.



KROHEM Šibenik – Vodice 2010.



KROHEM Tuhelj 2011.



Radni sastanci



*Pula
studenj 2011.*



KROHEM Biograd 2012.



KROHEM Plitvice 2015.



KROHEM Zadar 2015.



KROHEM Osijek, travanj 2016.**UMJESTO ZAKLJUČKA**

KROHEM je stvarnost, KROHEM je središnje mjesto svih zbivanja u hrvatskoj hematologiji, u nje ga je proteklih desetak i više godina utkan entuzijizam i energija brojnih članova, ne samo hematologa nego i brojnih drugih struka koje se bave dijagnostikom i liječenjem hematoloških bolesti. Time je ostvaren prvi i osnovni cilj osnivanja Udruge. Stvoren je djelotvoran okvir za funkcioniranje i napredak struke, ostvarena je sinergija svih članova naše he-

matološke zajednice, atmosfera suradnje i spoznaja da samo zajedničkim trudom i prenošenjem znanja i ideja možemo krenuti dalje i ostvariti suvremenu i visokorazvijenu hematologiju kako u tehničkom tako i u intelektualnom smislu. To je zadatak kojeg treba predano i razumno slijediti kako bi KROHEM postao prava kooperativna skupina sposobna za najzahtjevnije stručne i znanstvene zadatke.

