

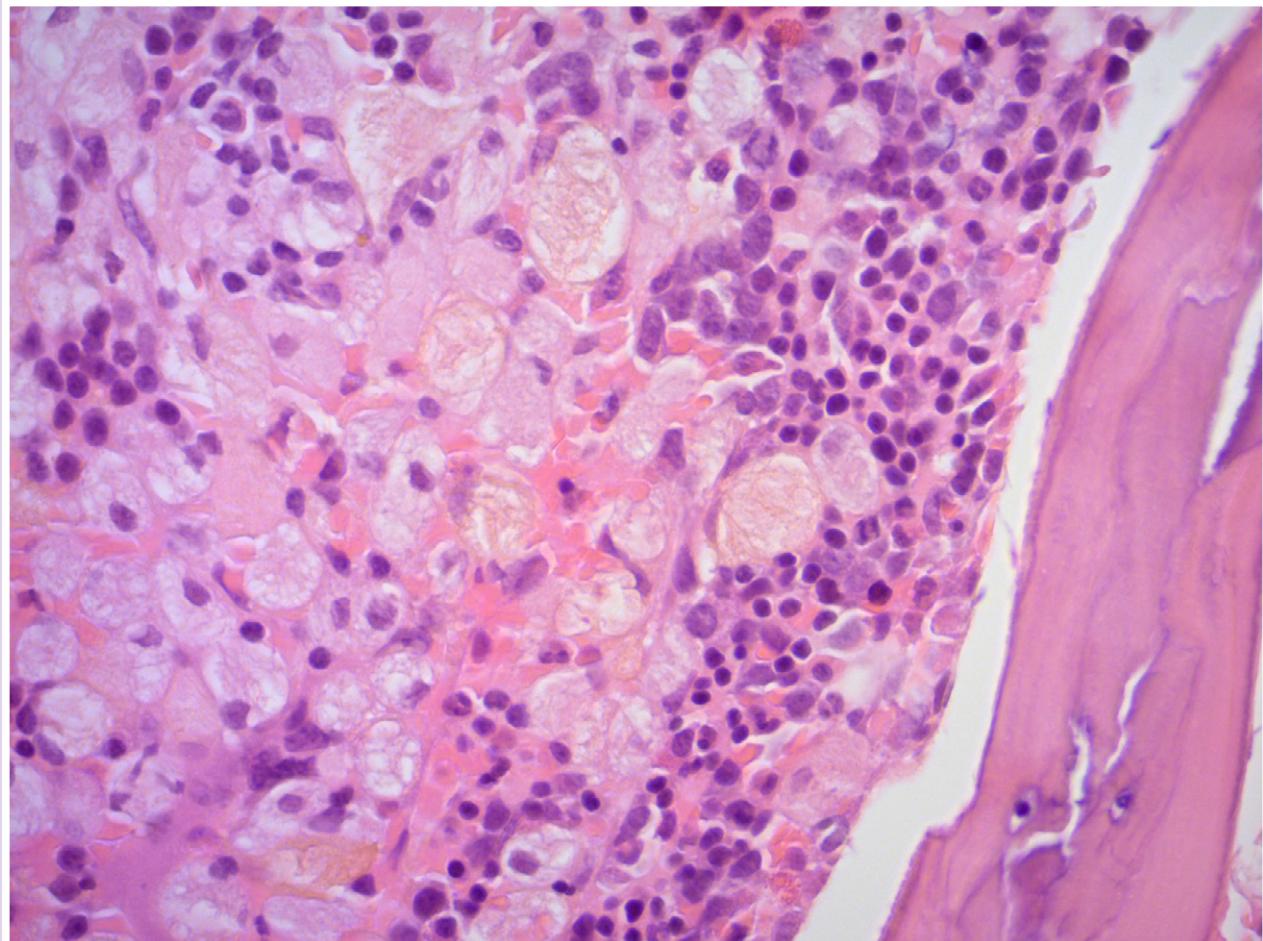
Studeni 2019.

ISSN 1847-2273 (tiskana inačica)

ISSN 2584-7244 (mrežna inačica)

Bilten Krohema

Glasilo Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti KroHem



Volumen 11., Broj 2.

KroHem

Impresum

Bilten Krohema

Glasilo Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti KroHem

Volumen 11., Broj 2., Studeni 2019.

ISSN 1847-2273 (tiskana inačica)

ISSN 2584-7244 (mrežna inačica, on-line)

Nakladnik:

Hrvatska kooperativna grupa za hematološke bolesti KroHem

Za nakladnika:

Igor Aurer

Glavni urednik:

Dražen Pulanić

Tajnica Uredništva:

Lana Desnica

Uredništvo:

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

Tajnica KroHem-a:

Dijana Perčin

Autori tekstova:

Igor Aurer

Marija Lukić

Ivo Radman

Renata Babok-Flegarić

Martina Marjanović

Mirela Raos

Sandra Bašić Kinda

Marija Miloš

Pavle Rončević

Ana Boban

Zdravko Mitrović

Dubravka Sertić

Desiree Coen Herak

Stefan Mrđenović

Ranka Serventi-Seiwerth

Lana Desnica

Damir Nemet

Marijo Vodanović

Branka Golubić Ćepulić

Steven Živko Pavletić

Radovan Vrhovac

Hrvoje Holik

Vlatko Pejša

Matea Vinković

Ivan Krečak

Zinaida Perić

Ante Vulić

Rajko Kušec

Vlatka Periša

Renata Zadro

Antonela Lelas

Dražen Pulanić

Silva Zupančić Šalek

Marko Lucijanić

Uputa suradnicima:

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

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

Svi dosadašnji brojevi Biltena Krohema u potpunosti su dostupni su na web stranicama KroHema: www.krohem.hr

Opis slika na naslovnici:

Patohistološka slika biopsije kosti bolesnika s Gaucherovom bolesti, ustupljene su i priređene ljubaznošću doc. dr. sc. Ivane Ilić, Klinički zavod za patologiju i citologiju, KBC Zagreb.

Sadržaj

Igor Aurer:	
Uvodnik	2
Damir Nemet:	
Dodjela Godišnje nagrade Zaklade KroHem-a	3
Igor Aurer:	
Novosti u Konsenzusu o dijagnostici i liječenju Hodgkinovog limfoma	8
Pavle Rončević, Ante Vulić, Alen Ostojić, Ivo Radman, Ranka Serventi-Seiwerth, Dubravka Sertić, Sandra Bašić Kinda, Zdravko Mitrović, Marko Lucijanić, Stefan Mrdenović, Vlatko Pejša, Rajko Kušec:	
Rezultati liječenja inferferonom alfa 2a (konvencionalna i pegilirana inačica) u kroničnim mijeloproliferativnim neoplazmama – iskustvo KBC Zagreb, KB Dubrava, KBC Osijek	9
Dražen Pulanić:	
Novosti iz Radne skupine za benigne hematološke bolesti KroHem-a	12
Dražen Pulanić, Marijo Vodanović:	
Patogeneza i liječenje sideropenične anemije – najčešće anemije u općoj populaciji i posebnim skupinama bolesnika	13
Marijo Vodanović, Hrvoje Holik, Ivan Krečak, Renata Babok-Flegarić, Martina Marjanović, Dražen Pulanić:	
Prvi rezultati presečne studije KroHem-a o prvim pregledima anemija u hematološkim ambulantama	22
Lana Desnica:	
Aplastična anemija - liječenje	24
Mirela Raos, Dražen Pulanić, Marija Lukić, Matea Vinković, Branka Golubić Ćepulić:	
Klasifikacija autoimunosnih hemolitičkih anemija	29
Nadira Duraković:	
Gaucherova bolest	31
Marijo Vodanović, Silva Zupančić Šalek, Dražen Pulanić, Ana Boban, Renata Zadro, Desiree Coen Herak, Marija Miloš, Igor Aurer:	
Prijedlog registra KroHem-a za stečenu hemofiliju	33
Renata Zadro:	
Sofisticirana laboratorijska dijagnostika	36
Katarina Štingl Janković, Zorana Grubić:	
Haploidentična transplantacija krvotvornih matičnih stanica - povrat bolesti s gubitkom nepodudarnog haplotipa HLA	37
Dražen Pulanić, Lana Desnica, Antonela Lelas, Zinaida Perić, Nadira Duraković, Ranka Serventi Seiwerth, Radovan Vrhovac, Steven Živko Pavletić:	
Kronična bolest presatka protiv primatelja – aktivnosti zagrebačkog Multidisciplinarnog tima	40
Vlatka Periša:	
Kalendar predstojećih hematoloških skupova	41

Uvodnik

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

Siguran sam da se svi veselite našem jesenskom sastanku koji će se po prvi puta održati u Vinkovcima. Tako nastavljamo s lijepim običajem da, osim što unapređujemo znanja, i bolje upoznajemo našu domovinu.

Na ovaj sastanak dolazimo s, po mom dubokom uvjerenju, do sada najboljom situacijom glede odbrenih posebno skupih lijekova. Trenutno zaista ima malo toga što bismo našim bolesnicima trebali dati, a da za to nemamo mogućnosti! To je uvelike i naša zasluga i možemo se i trebamo time ponsiti, no HZZO time pred nas stavlja i obavezu da lijekove koristimo racionalno i razumno, u skladu s dokazima i medicinskim znanjem. U tome nam pomažu dobro promišljene i redovito obnavljane preporuke, još jedna svjetla točka naše aktivnosti. Izvrsne terapijske mogućnosti za sada u potpunosti ne prate i dijagnostičke, no čini se da se zalaganjem prvenstveno naše Radne skupine za laboratorijsku hematologiju i tu postižu određeni pomaci i da će u budućnosti određivanje mutiranosti teškog lanca za imunoglobuline, sekpcioniranje slijedeće generacije i određivanje minimalne ostatne bolesti protočnom citometrijom biti dostupne i našim bolesnicima kojima je to potrebno.

KroHem-ovi posteri o liječenju limfoma plaštenih stanica i podnošljivosti viših doza klorambucila u kombinacijom s obinutuzumabom u KLL prikaza-

ni su na ovogodišnjem kongresu EHA-e u Amsterdamu i iwCLL-a u Edinburghu. To doprinosi našem međunarodnom pozicioniranju, no ni izdaleka nije dovoljno i moramo više raditi na unapređenju naše znanstvene produkcije! Bliže se kraju aktivnosti na reaktivaciji upisivanja bolesnika u naš Registar koji će biti usklađen s novim zakonima i propisima. KroHem je osigurao sredstva za honoriranje upisivanja što će, nadam se, potaknuti potpuno i pravovremeno unošenje podataka. Iskustva drugih zemalja pokazuju da su takvi registri vrlo važni stručno i znanstveno, ali i isplativi jer su farmaceutske tvrtke nerijetko zainteresirane za podatke.

Što se organizacijskih pitanja tiče, prof. dr. Dragi Batinić se na vlastiti zahtjev povukao s mjesta voditelja Radne skupine za laboratorijsku hematologiju, a zamijenila ga je prof. dr. Renata Zadro. U Nadzornom odboru je dr. Njetočku Gredelj, koja je otišla raditi u inozemstvo, zamijenila doc. dr. Delfa Radić-Krišto. Objema želim dobrodošlicu i siguran sam da će odlično i odlučno ispunjavati svoje dužnosti, a prof. Batiniću i dr. Gredelj se zahvaljujem na dosadašnjem radu.

Na kraju, molim vas da u svojim kalendarima zapišete da će se proljetni sastanak održati od 7. do 9.5.2020. u Novom Vinodolskom.

U očekivanju skorog viđenja u Vinkovcima puno Vas pozdravlja

Vaš predsjednik
Prof. dr. sc. Igor Aurer

Dodjela Godišnje nagrade Zaklade KroHem-a



Starigrad Paklenica, 16. svibnja 2019.

Damir Nemet
Upravitelj Zaklade KroHem-a

Zaklada KroHem-a je i ove godine dodijelila Godišnju nagradu za izvrsnost i najbolja postignuća u znanstvenom i stručnom radu u području hematologije u Hrvatskoj u prošloj 2018. godini.

Zaklada je također ponovno raspisala **Natječaj za dodjelu stipendija za doktorske studije te Natječaj za znanstvena istraživanja** u području hematologije. Oba natječaja su trenutno u fazi razmatranja prijava.

ZAHVALA DONATORIMA PODUPIRATELJIMA ZAKLADE

Bez podrške donatora podupiratelja Zaklade ne bi bilo moguće realizirati ciljeve Zaklade u obrazovanju liječnika i drugih stručnjaka koji djeluju u području dijagnostike i liječenja hematoloških bolesti te poticanju bazičnih i kliničkih istraživanja i izvrsnosti u području hematologije. Zaklada se zahvaljuje farmaceutskim firmama:



Također se zahvaljujemo pojedincima, članovima KroHem-a Dragi Batiniću, Karli Mišura Jakobac te stipendistima Zaklade Petri Bubalo, Idi Hude Dragičević i Ivani Horvat koji su donirali sredstva Zakladi.

Zaklada KroHem-a je 19. ožujka 2019. raspisala natječaj za dodjelu **GODIŠNJE NAGRADE ZA ZAKLADE** za izvrsnost i postignuća u znanstvenom i stručnom radu u području hematologije u 2018. godini

Nagrada se dodjeljuje u obliku:

- Plakete i diplome
- Novčanog iznosa od **30.000,00 kn**

Na natječaj su u zadanom roku pristigla tri prijedloga za nagradu:

1. Nadira Duraković i Ines Bojanić, Klinički bolnički centar Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

za projekt - Akreditacija Zavoda za hematologiju i Kliničkog zavoda za transfuzijsku medicinu i transplantacijsku biologiju KBC Zagreb prema FACT-JACIE akreditacijskom standardu (International Standards for Haematopoietic Cellular Therapy Product Collection, Processing and Administration, The Joint Accreditation Committee of ISCT EBMT)

OBRAZLOŽENJE

U 2018. uspješno je završen proces akreditacije Kliničkog zavoda za transfuzijsku medicinu i transplantacijsku biologiju i Zavoda za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC Zagreb za kliničko područje liječenja transplantacijom alogenih i autolognih krvotornih matičnih stanica (KMS) odralih bolesnika te za prikupljanje, obradu i pohranu KMS iz koštane srži i periferne krvi.

- Proces akreditacije u KBC Zagreb proveden je prema FACT-JACIE (International Standards for Haematopoietic Cellular Therapy Product Collection, Processing and Administration, The Joint Accreditation Committee of ISCT EBMT) akreditacijskom standardu što je najveća svjetska akreditacijska institucija u području transplantacije KMS.
- Proces dobivanja akreditacije zahtijeva

je kompletno sagledavanje svih procesa u postupku sakupljanja, obrade, skladištenja KMS i kliničkog liječenja bolesnika, njihovu reviziju i poboljšanje kvalitete u skladu s trenutnim svjetskim standardima. To je zahtijevalo višegodišnji sustavni i organizirani rad kako voditeljica projekta tako i cijelog transplantacijskog tima.

- Potaknuto je i redovito prikupljanje rezultata liječenja koji su prezentirani na domaćim i međunarodnim skupovima i u znanstvenim radovima.
- Ovakav sustav omogućava i stalno uvođenje novih kompleksnih metoda liječenja te edukaciju i diseminaciju znanja u druge centre.
- Dobivanje akreditacije predstavlja nepobitan dokaz kvalitete liječenja i ujednačavanja sa svjetskim standardima što je rezultat velikog znanja te upornog, osmišljenog i organiziranog rada koji je trajao više godina.
- Nositeljice i koordinatorice projekta akreditacije i unaprijeđenja kvalitete bile su doc. dr. sc. Nadira Duraković u Zavodu za hematologiju i doc. prim. dr. sc. Ines Bojanic u Kliničkom zavodu za transfuzijsku medicinu i transplantacijsku biologiju.
- Dobivanje akreditacije garancija je vrhunske laboratorijske prakse u sakupljanju, obradi i pohrani KMS te visoke kvalitete kliničkog liječenja bolesnika. Akreditacija transplantacijskog programa KBC Zagreb prema JACIE standardima ima velik stručni i znanstveni doprinos.
- Ovaj projekt je od velikog značenja za hrvatsku hematologiju, kao primjer utječe na opću atmosferu težnje za kvalitetom u hrvatskoj hematologiji, a također ima iznimian utjecaj na status hrvatske hematologije i doprinosi njenoj afirmaciji u svijetu.

2. Marko Lucijanić, Klinička bolnica Dubrava

za iznimnu aktivnost i rezultate u znanstvenom i stručnom radu u području hematologije

OBRAZLOŽENJE

- Dr. sc. Marko Lucijanić je specijalist hematologije u Zavodu za hematologiju Kliničke bolnice Dubrava.
- U proteklom periodu i posebno u 2018. godini ostvario je iznimne rezultate u znanstvenom i stručnom radu u području hematologije što je dokumentirano velikim brojem objavljenih

znanstvenih radova. To ga čini jednim od znanstveno najproduktivnijih i najaktivnijih mladih znanstvenika u području hematologije u Hrvatskoj.

- U 2018. godini objavio je 16 znanstvenih radova (10 u području hematologije) u časopisima indeksiranim u Current Contents, od kojih je u osam radova prvi autor. Također je aktivno sudjelovao s poster prezentacijama i oralnom prezentacijom na međunarodnim kongresima.
- Radovi su uglavnom fokusirani na translaciju s opažanja u bazičnoj i laboratorijskoj medicini na kliničku praksu te na radove iz područja medicinske statistike i analize preživljjenja. Većina objavljenih radova su primarne publikacije i predstavljaju originalni doprinos znanosti. Radovi doprinose boljem poznavanju biologije hematoloških bolesti te boljem poznavanju osobitosti podgrupa bolesnika u pojedinim bolestima.
- Pristupnik je kontinuirano aktivan u znanstvenom radu, istražuje i objavljuje svoja istraživanja u priznatim svjetskim časopisima. Time promovira sebe kao vrsnog mladog znanstvenika, a i hrvatsku hematologiju te služi kao primjer drugim mladim kolegama u predanosti i rezultatima koje postiže u znanstvenom i stručnom radu.
- Cjelokupna znanstvena aktivnost dr. Lucijanića ima potencijala za dugoročni učinak na poboljšanje znanstvene i stručne hematološke prakse te predstavlja vrijedan doprinos hrvatskoj i svjetskoj hematologiji.

3. Toni Matić, Klinički bolnički centar Zagreb

- za inovativna rješenja u području transplantacije krvotvornih matičnih stanica u djece

OBRAZLOŽENJE

- Dr. sc. Toni Matić je specijalist pedijatar s užom specijalizacijom iz intenzivne medicine te pedijatrijske hematologije i onkologije.
- Prijedlog se odnosi na inovativnu metodu mini ekstrakorporalne fotofereze (mini-ECP) u liječenju refraktorne akutne bolesti presatka protiv primatelja (engl. Graft-versus-Host Disease, GvHD) objavljenu kao istraživački rad u časopisu Journal of Clinical Apheresis.
- Ova metoda je prvi puta primjenjena u Hrvatskoj u djeteta male tjelesne težine nakon transplantacije KMS u kojeg nije bilo moguće provesti standardnu metodu fotofereze. U djeteta

je ukupno provedeno 28 procedura modificirane mini-ECP u tromjesečnom periodu s vidljivim kliničkim poboljšanjem.

- U ovom slučaju korištena je alternativna, još do sada neopisana "off-line" metoda pomoći automatiziranog Sepax separatora stanica.
- Postupak i uspješni rezultati liječenja ovom metodom predloženi su za nagradu zbog toga što je mini-ECP prvi puta provedena u Hrvatskoj te jer je po prvi puta u svijetu uspješno primjenjena alternativna metoda mini-ECP.
- Doprinos je što je iskustvo stečeno na prvoj primjeni mini-ECP omogućava liječenje druge djece niske tjelesne težine s GvHD nakon transplantacije kao i u odraslih u kojih je standardna metoda kontraindicirana.
- Doprinos je i na svjetskoj razini jer će drugi transplantacijski centri koji posjeduju odgovarajuću tehnologiju imati primjer i poticaj da ovom novom metodom mini-ECP sigurno i uspješno liječe svoje, prvenstveno pedijatrijske bolesnike.

POVJERENSTVO ZA IZRADU PRIJEDLOGA GODIŠNJE NAGRADE ZAKLADE

Prema Pravilniku Povjerenstvo se sastoji od pet članova i čine ga:

- Upravitelj Zaklade
- dva člana Upravnog vijeća Zaklade i
- dva člana Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti KroHem koji nisu članovi Upravnog vijeća niti Nadzornog odbora Zaklade

Upravno vijeće Zaklade je imenovalo Povjerenstvo za izradu prijedloga za dodjelu Godišnje nagrade Zaklade u sastavu:

- Prof. dr. sc. Antica Duletić Načinović
- Prof. dr. sc. Branimir Jakšić
- Prof. dr. sc. Nives Jonjić
- Prof. dr. sc. Damir Nemet
- Prof. dr. sc. Slobodanka Ostojić Kolonić

KRITERIJI DODJELE GODIŠNJE NAGRADE

Osnovni opći kriteriji su:

- kvaliteta postignutih rezultata
- utjecaj na razvoj hrvatske hematologije i
- afirmacija hrvatske hematologije u svijetu

Detaljniji opis kriterija naveden je u članku 9. Pravilnika o dodjeli sredstava.

RAZMATRANI KRITERIJI I METODOLOGIJA RADA POVJERENSTVA

- Publicistička aktivnost
 - scijentometrijska analiza
 - ukupni broj radova s područja hematologije
 - ukupni čimbenik odjela (engl. impact factor) svih radova pristupnika
 - WoS – citati hematoloških radova i kongresnih sažetaka pristupnika
- Voditeljstvo znanstvenog projekta i rezultati
- Edukativne aktivnosti koje proizlaze iz djelokruga rada
- Međunarodna suradnja
- Stručni doprinos u vidljivom unaprjeđenju skrbi o bolesnicima.

Iz prethodnog je učinjena procjena:

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

Nakon detaljnog razmatranja postignuća pojedinih kandidata, procjenom općeg doprinosa kandidata hrvatskoj hematologiji i njenoj afirmaciji u svijetu Povjerenstvo je preporuku za dodjelu Nagrade donijelo jednoglasno te je Upravno vijeće Zaklade na prijedlog Povjerenstva donijelo odluku da se dodjele **DVIJE** Godišnje nagrade Zaklade i to:

1. NAGRADA 20.000 kn NADIRI DURAKOVIĆ i INES BOJANIĆ



2. NAGRADA 10.000 kn MARKU LUCIJANIĆU



Zaklada odaje **PRIZNANJE** dr.sc. Tonju Matiću na izvanrednom doprinosu hrvatskoj i svjetskoj hematologiji svojim inovativnim rješenjem liječenja djece s bolesti presatka protiv primatelja (GvHD) nakon transplantacije krvotvornih matičnih stanica.



DODJELA GODIŠNJE NAGRADE

Svečana dodjela Godišnje nagrade obavljena je na proljetnom sastanku KroHem-a u Starigradu, Paklenica, 16. svibnja 2019.



Slika 1. Upravitelj Zaklade KroHem-a prof.dr.sc. Damir Nemet predstavlja kandidate za Godišnju nagradu Zaklade.



Slika 2. Doc. dr. sc. Nadira Duraković prima prvu nagradu Zaklade u svoje ime i u ime doc. prim. dr. sc. Ines Bojanić za projekt - Akreditacija Zavoda za hematologiju i Kliničkog zavoda za transfuzijsku medicinu i transplantacijsku biologiju KBC Zagreb prema FACT-JACIE akreditacijskom standardu.



Slika 3. Dr. sc. Marko Lucijanić prima drugu nagradu Zaklade za iznimnu aktivnost i rezultate u znanstvenom i stručnom radu u području hematologije.



Slika 4. Upravitelj Zaklade KroHem-a prof. dr. sc. Damir Nemet s dobitnicima Godišnje nagrade doc. dr. sc. Nadirom Duraković i dr. sc. Markom Lucijanićem.

Upravno vijeće Zaklade čestita dobitnicima Godišnje nagrade KroHem-a na postignućima kojima su unaprijedili hrvatsku hematologiju i pokazali kvalitetu usporedivu europskim standardima. Također

pozivamo sve članove KroHem-a, druge stručnjake čiji je stručni i znanstveni rad povezan s hematologijom te farmaceutske firme da poduprnu rad Zaklade s ciljem unaprjeđenja hrvatske hematologije.

Novosti u konsenzusu o dijagnostici i liječenju klasičnog Hodgkinovog limfoma

Igor Aurer

Zavod za hematologiju

Klinika za unutarnje bolesti KBC Zagreb

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Na proljetnom sastanku KroHem-a u Starigradu usvojene su promjene u dijagnostici i liječenju NHL, o čemu ste mogli čitati u prošlom broju Biltena, ali i klasičnog Hodgkinovog limfoma (cHL), o čemu u Biltenu nije bilo riječi. Te se promjene tiču korištenja brentuximab vedotina (BV) u 1. liniji. Velika randomizirana studija¹ je pokazala da AVD+BV rezultira boljim preživljavanjem bez progresije bolesti, nego ABVD uz izraženiju toksičnost i bez razlike u ukupnom preživljavanju. Na temelju toga je u konsenzus za 1. liniju liječenja bolesnika s cHL mlađih od 60 godina st. III-IV kao alternativa eBEACOPP-u i ABVD-u dodana opcija 6 ciklusa AVD+BV. Uz ovu terapiju je potrebna primarna profilaksa G-CSF-om, dok se interim PET nije pokazao korisnim. Stariji bolesnici su slabo podnosili AVD+BV, no manja studija faze II² je pokazala da se u ovoj skupini bolesnika sekvenčnom primjenom istih lijekova mogu postići odlični rezultati, usporedivi s onima u mlađih bolesnika. Zbog toga smo za ovu skupinu bolesnika uz ABVD, odnosno ABVD+AVD, u konsenzus dodali opciju sekvenčnog protokola: 2x BV, 6xAVD, 4x BV. U oba slučaja predložene opcije zbog cijene BVa imaju oznaku * što znači da ih se zbog finansijskih razloga u većini slučajeva ne može primjenjivati dok se lijek za ovu indikaciju ne bude mogao davati na teret fonda PSL HZZO-a.

EMA razmatra još jednu potencijalnu indikaciju za BV, a to je 1. linija liječenja CD30+ T-NHL. Randomizirana studija³ je pokazala da je kombinacija CHP+BV efikasnija od CHOP-a, no razlika je uglavnom posljedica povoljnog učinka u bolesnika s anaplastičnim velikostaničnim limfomom, a nema ni podataka o usporedbi nove kombinacije s CHOEP-om, tako da je to pitanje za sada još uvijek otvoreno.

Literatura:

- Connors JM, Jurczak W, Straus DJ i sur. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2018; 378:331-44.
- Evens AM, Advani RH, Helenowski IB i sur. Multicenter phase II study of sequential brentuximab vedotin and doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine chemotherapy for older patients with untreated classical Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol 2018; 36:3015-22.
- Horwitz S, O'Connor OA, Pro B i sur. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet 2019; 393:229-40.

Rezultati liječenja interferonom alfa 2a (konvencionalna i pegilirana inačica) u kroničnim mijeloproliferativnim neoplazmama – iskustvo KBC Zagreb, KB Dubrava, KBC Osijek

Pavle Rončević¹, Ante Vulić¹, Alen Ostojić¹, Ivo Radman¹, Ranka Serventi-Seiwerth¹,
Dubravka Sertić¹, Sandra Bašić Kinda¹, Zdravko Mitrović², Marko Lucijanić², Stefan Mrđenović³,
Vlatko Pejša², Rajko Kušec²

¹Klinički bolnički centar Zagreb,

²Klinička bolnica Dubrava,

³Klinički bolnički centar Osijek

1. Uvod

Kronične mijeloproliferacije (MPN) obuhvaćaju heterogenu skupinu bolesti koja nastaje na razini hematopoetske matične stanice (ili stanice ranog progenitora) nakon razvijanja somatske (stečene) mutacije u genu ili kromosomske promjene s preuredbom gena. Navedeno rezultira selekcijskom prednosti mutirane stanice pred nemutiranom stanicom i rezultira brojčano i fenotipski nedakvatnom mijeloproliferacijom¹. Razlikujemo poremećaje s jasno izraženom kromosomskom aberacijom (npr. CML) te poremećaje gdje može (ili ne mora) postojati jedna od somatskih (stečenih) mutacija (npr. PRV). Somatske mutacije koje možemo dokazati uključuju mutacije u genu na JAK2 ekson 14 i 12, kalretikulin ekson 9 te MPL ekson 10. Dok određene bolesti kao PRV imaju visoku razinu mutiranih genskih alela (do 98%), drugi klinički entiteti, ET i MF, u jednom dijelu (do oko 10%) ne moraju imati prisutne standardne pokretačke mutacije. Dijagnoza tada obuhvaća kliničku sliku, laboratorijske nalaze te patohistološku analizu². Liječenje navedenih poremećaja također nije jednoznačno, u određenim slučajevima dostaju primjena venepunkcija te antiagregacija dok je u drugim slučajevima potrebna primjena diferen-tne, citoreduktivne terapije³. To uključuje primjenu oralnog citostatika hidroksigure, inhibitora megakariopoeze - anagrelid, čime se načelno dobro kontroliraju krvni brojevi dok se kod mlađe populacije ili žena generativne dobi može primijeniti i terapija alfa interferonom. Prednosti iste uključuju mogućnost primjene za vrijeme trudnoće te dugotrajnu primjenu bez podizanja rizika od sekundarnih malignih alteracija^{4,5}. Liječenje pegiliranim inačicom za vrijeme trudnoće se ne preporučuje od strane proizvođača, međutim postoje izvještaji na razini prikaza slučajeva (engl. case reports) pa čak i manje serije bolesnika koje su provele navedeno liječenje bez većih tegoba po pacijentu ili plod⁶.

2. Iskustvo KBC Zagreb, KB Dubrava, KBC Osijek u liječenju bolesnika s MPN primjenom alfa interferona

2.1 Metode

S obzirom na navedeno, odlučili smo analizirati podatke o bolesnicima iz tri centra (KBC Zagreb, Klinička bolnica Dubrava, KBC Osijek) koji su liječenje Interferonom alfa 2a ili pegiliranom inačicom istog započeli u periodu između godine 2014. i 2018. godine. Retrospektivno su prikupljeni i analizirani podaci bolesnika s MPN-om liječenim interferonom alfa 2a (konvencionalna ili pegilirana inačica). Koristiene su metode deskriptivne statistike.

2.2 Karakteristike bolesnika i terapija

Identificirali smo 35 bolesnika u navedenom periodu (2014.-2018.), uz gotovo trostruko više bolesnika ženskog spola. Dijagnoza Ph-negativne MPN postavljena je sukladno kriterijima WHO klasifikacije. Dio bolesnika prije IFN-a liječen je drugih modalitetima. U KBC Zagreb su liječena 23 pacijenta, u Kliničkoj bolnici Dubrava 11 te jedan pacijent u KBC Osijek. Najzastupljenija kronična mijeloproliferativna neoplazma bila je esencijalna trombocitemija (16), a potom policitemija vera (15). Zabilježen je i po jedan slučaj PMF, MDS/MPN te dvije sekundarna mijelofibroze iz PV. Citogenetskom analizom verificiran je uredan kariogram u 26 bolesnika (74%) dok u 22% bolesnika citogenetska obrada nije učinjena. Analizom molekularnih markera verificira se mutacija V617F u genu JAK2 u 32 bolesnika (92%) dok je u jednog bolesnika verificirana mutacija u eksonu 9 kalretikulin gena. Jedan bolesnik nije imao dokazanu mutaciju V617F u genu za JAK2 (druge mutacije nisu ispitivane) dok je jedan bio „triple negative“, odnosno nisu dokazane tri osnovne pokretačke mutacije (JAK2, CALR1 ili MPL). Mutacija V617F u genu za JAK2 je bila ravnomjerno raspodijeljena između PV te ET (po 14 bolesnika u svakoj grupi). Patohistološki status fibroze je bio gradusa

„0“ u 14 bolesnika (7 ET, 7 PRV), gradusa „1“ u 7 bolesnika (1 ET, 4 PRV, 2 PMF) dok u 12 bolesnika nije procjenjivan. Medijan vrijednosti LDH bio je povišen u skupinama bolesnika s ET i PRV (276 mmol/L i 260 mmol/L), medijan vrijednosti Hb bio je očekivano najviši u PV grupi (169 g/l), a medijan vrijednosti Trc u ET grupi ($800 \times 10^9/l$). Dvadeset devet bolesnika nije imalo konstitucijskih simptoma, dok je njih 16 zahtijevalo venepunkcije u nekom trenutku. Po pitanju prijašnje terapije, polovica bolesnika je liječenja primjenom hidroksireje, medijan trajanja terapije 25 mjeseci. Ostatak bolesnika je liječen anagrelidom, epizodama primjene interferona alfa, dok oko 30% pacijenata nije primalo prethodnu terapiju za svoj MPN.

2.3 Rezultati

Bolesnici liječeni interferonom alfa primali su terapiju u 41 navratu (6 bolesnika je primalo peg-IFN alfa 2a u dva navrata nakon ne-pegiliranog IFN). Roferon (interferon alfa 2a) je primijenjen u 31 bolesnika u početnoj dozi od 9 MU tjedno. Pegasys (pegilirani interferon alfa 2a) je primijenjen u 10 bolesnika u dozi od 135 mcg, od čega u njih 4 kao terapija prve linije (i bez prethodne primjene konvencionalnog interferona). Medijan redukcije vrijednosti Hb bio je za 35 g/L nakon 3 mjeseca, a 29,5 g/L nakon 6 mjeseci. Redukcija broja Trc bila je na $248 \times 10^9/l$ nakon 3 mj te $328 \times 10^9/l$ nakon 6 mjeseci terapije. Normalizaciju krvnih brojeva postigla su 23 (65,7%) bolesnika (ET 9, PV 13, PMF 1), medijan postizanja odgovora 6 mjeseci. Jedan je bolesnik progredirao u sekundarnu MF, dok su ostali bolesnici imali ili parcijalan odgovor ili stabilnu bolest. Nismo primijetili trombotske/embolijiske događaje za vrijeme ili nakon primjene pegiliranog interferona, dok se za vrijeme terapije konvencionalnim interferonom bilježi jedan infarkt slezene, jedna tromboza vene porte te dvije komplikacije za vrijeme trudnoće (spontani pobačaj, mrtvorodođeno dijete). Najčešći razlog za prekid liječenja bile su nuspojave odnosno slaba tolerancija lijeka, napose uz primjenu konvencionalnog interferona. Od nuspojava su najčešće bile „flu-like“ sindrom te otpadanje kose. Nuspojave su bile slabije izražene u bolesnika koji su primali pegiliranu inačicu. Konvencionalni je interferon u jednom navratu zamijenjen pegiliranom inačicom zbog neučinkovitosti.

3. Zaključak

Terapija interferonom se pokazala kao dobar izbor u bolesnika koji su bili dugo na hidroksireji/anagrelidu te bolesnica kod kojih se planirala trudnoća. Obje su se inačice interferona dobro tolerirale, iako je konvencionalni interferon imao nešto više nuspojava, međutim iste su se javljale na početku liječenja. Ukoliko bi se uspostavila tolerancija lijeka, nije bilo značajnijih razlika između konvencionalne i pegilirane inačice po pitanju podnošljivosti lijeka. Kao što smo ranije napomenuli, pegilirana inačica, za sada još, nema dozvolu proizvođača za primjenu u trudnoći. Učinci liječenja su bili usporedivi s konvencionalnom terapijom. Također moramo napomenuti još jedan aspekt koji je vidljiv iz navedenog istraživanja, a to je nužnost adekvatne dijagnostičke obrade za MPN. Značajan dio bolesnika nije imao određenu razinu eritropoetina, citogenetsku obradu kao niti patohistološku analizu bioptata tkiva koštane srži. Iako postoji proporcija bolesnika s blagim proliferacijskim kapacitetom tijekom bolesti (najčešće se radi o bolesnicima s pravom ET) te kojima bi optat koštane srži neće otkriti nove informacije o bolesti, moramo imati na umu da se radi o „major“ kriteriju kod postavljanja dijagnoze MPN, a eventualna detekcija retikulinske fibroze može uputiti na blisko praćenje radi mogućeg stanja rane mijelofibroze. U posljednje je vrijeme dostupan i proširen panel analiza genskih mutacija, a ne samo mutacija V617F u genu za JAK2. Zaključno možemo reći da je terapija interferonom alfa adekvatan i vrijedan modalitet liječenja bolesnika s Ph-negativnim MPN, prvenstveno PV i ET, koji dovodi do kontrole krvne slike te ublažavanja konstitucijskih simptoma. Noviji radovi izvještaju o redukciji klonalne populacije pa i klonalnoj remisiji uz terapiju pegiliranim oblicima alfa interferona, a ističe se da je za optimalne učinke potrebno određeno vrijeme, katkada i više mjeseci te da tada doze mogu biti smanjene uz održani terapijski učinak⁷.

Literatura:

1. Mead A, Mullaly A. Myeloproliferative neoplasm stem cells. Blood 2017; 129: 1607-1616.
2. Busque I, Porwit A, Day R et al. Laboratory investigation of MPNs, Am J Clin Pathol. 2016;146:408-422.
3. Sachacki AL, Fischer M, Savona M. Therapeutic approaches in MF and MDS/MPN overlap syndromes. Onco Targets Ther 2016;9:2273-2286.
4. Best PJM, Petitt RM. Multiple skin cancers associated with HU therapy. Mayo Clin Proc 1998;73(10):961-963.
5. Steinberg MH McCarthy WF, Castro O et al. The Risks and Benefits of Long-term Use of HU in Sickle Cell Anaemia, A 17.5 Year Follow-up. A J Hematol 2010;85:403-408.
6. Beauverd Y, Radia D, Cargo C et al. Pegylated interferon alpha 2a for essential thrombocythemia during pregnancy: outcome and safety. A case series. Haematologica 2016;101:e182-e184
7. Hasselbalch H, Holstrom M. Perspectives o IFN alpha in the treatment of PV and related MPNs: MRD and cure? Semin immunopathol 2019;41:5-19.

Naknadna bilješka

Nakon prezentacije gornjih rezultata na sastanku KroHem-a u svibnju 2019., dr. Marin Kursar je priredio rezultate liječenja alfa interferonom za KB Merkur te je analizirano pet bolesnika (2 PV, 1 mastocitoza, 1 ET, 1 MPN/MDS-U). Dvoje bolesnika je tek započelo liječenje, a troje je u liječenju oko godine dana i kliničko-hematološki je postignuto zadovoljavajuće stabilno stanje.

Novosti iz Radne skupine za benigne hematološke bolesti KroHem-a

Dražen Pulanić

Zavod za hematologiju

Klinika za unutarnje bolesti KBC Zagreb

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

S obzirom da su anemije među najučestalijim problemima ne samo u hematologiji već u medicini općenito, aktivnosti najmlađe radne skupine KroHem-a – Radne skupine za benigne hematološke bolesti – fokusirane su u dosadašnjem radu upravo na anemije.

Na posljednjem sastanku KroHem-a u Starigradu u svibnju 2019. Radna skupina za benigne hematološke bolesti aktivno je sudjelovala u stručnom dijelu sastanka sa sljedećim izlaganjima: a) Dražen Pulanić: Aktivnosti Radne skupine za benigne hematološke bolesti KroHem-a, b) Lana Desnica: Liječenje aplastične anemije, c) Mirela Raos: Istraživanje autoimunosnih hemolitičkih anemija.

Ostale aktivnosti te Radne skupine u 2019. bile su sljedeće: D. Pulanić i suradnici su nastavili prikupljati podatke o liječenju aplastične anemije agonistima trombopoetinskih receptora u Hrvatskoj. U planu je izrada smjernica za liječenje i dijagnostiku aplastične anemije u Hrvatskoj. Marijo Vodanović i suradnici su započeli studiju KroHem-a o prvim pregledima anemija u hematološkim ambulantama/dnevnim bolnicama, o čemu možete detaljnije čitati u zasebnom tekstu u ovom broju Biltena. Dražen Pulanić, Mirela Raos i suradnici su započeli prospективnu studiju KroHem-a o autoimunosnim hemolitičkim anemijama (AIHA) u više hematoloških centara Hrvatske, a učinjena je i retrospektivna analiza AIHA u KBC Zagreb.

Objavljen je tematski broj časopisa Medix (Medix broj 136/137, lipanj-srpanj 2019.) „Novosti u liječenju anemija“ (gost urednik Dražen Pulanić), gdje su svi autori bili hematolozi, članovi KroHem-a. U posebnim poglavljima obrađene su novosti o pojedinim specifičnim oblicima anemija, od najčešćih anemija, kao što su sideropenična anemija (s posebnim osvrtom na anemiju u dječjoj dobi, u trudnoći, u kardiovaskularnih bolesnika i u perioperacijskom razdoblju) i anemija kronične bolesti, preko megaloblastične anemije, autoimunosnih hemolitičkih anemija, talasemija i drugih hemoglobinopatija, do rijetke, no potencijalno fatalne aplastične anemije, a posebno je poglavje posvećeno utjecaju anemije na kvalitetu života. Tekstove su pratila i pitanja u

sklopu dopisnoga testa znanja, vrednovana bodoćima Hrvatske liječničke komore za obnovu licence. Objavljeni tekstovi u tematskom broju Medixa o anemijama su sljedeći: 1) Dražen Pulanić, Marijo Vodanović: Patogeneza i liječenje sideropenične anemije – najčešće anemije u općoj populaciji i posebnim skupinama bolesnika; 2) Inga Mandac Rogulj: Anemija kronične bolesti; 3) Zdravko Mitrović, Željko Jonjić: Autoimunosne hemolitičke anemije; 4) Vlatka Periša: Hemoglobinopatije; 5) Toni Valković: Megaloblastična anemija; 6) Dražen Pulanić, Lana Desnica: Aplastična anemija – dijagnostika i liječenje te složene bolesti; 7) Duška Petranović, Andrej Belančić: Utjecaj anemije na kvalitetu života. U ovom broju Biltena prenosimo tekst iz Medixa o sideropeničnoj anemiji dopuštenjem i uz suglasnost uredništva časopisa Medix.

Na novom sastanku KroHem-a u Vinkovcima u studenome 2019. Radna skupina za benigne hematološke bolesti će ponovno aktivno sudjelovati u stručnom dijelu sastanka.

Patogeneza i liječenje sideropenične anemije – najčešće anemije u općoj populaciji i posebnim skupinama bolesnika*

Dražen Pulanić^{1,2,3}, Marijo Vodanović^{1,4}

¹ Zavod za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC Zagreb

² Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

³ Medicinski fakultet Osijek Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

⁴ Zdravstveno veleučilište Zagreb

*Tekst je preuzet uz odobrenje i suglasnost uredništva časopisa Medix (Medix. 2019 Jun/Jul;24(136/137):112-19).

Sažetak

Anemija zbog manjka željeza ili sideropenična anemija najčešća je anemija u općoj populaciji. Nedostatak željeza s razvojem sideropenične anemije posebno imaju predškolska djeca, trudnice i žene u generativnoj dobi. Sideropenična anemija može nastati uslijed gastrointestinalnih, ginekoloških i drugih kroničnih krvarenja, može doprinijeti srčanom zatajenju u kardiološkim bolesnika te biti dio kliničke slike drugih bolesti i stanja. Liječenje sideropenične anemije zahtijeva timski rad jer je važno pravodobno otkriti i liječiti uzrok koji je doveo do gubitka željeza, te liječiti anemiju nadoknadom željeza. U liječenju sideropenične anemije koriste se oralni i parenteralni pripravci željeza.

Ključne riječi: sideropenična anemija, dijagnostika, liječenje željezom

Nedostatak željeza (sideropenija) je najčešći prehrambeni manjak u svijetu, a sideropenična anemija koja nastaje kao posljedica nedostatka željeza u organizmu najčešći je oblik anemije i predstavlja značajni javnozdravstveni problem.¹

Procjenjuje se da više od 2 milijarde osoba ima manjak željeza (sideropeniju) povezan s anemijom ili bez nje. Primjerice, manjak željeza javlja se u oko 40% predškolske djece, 30% žena reproduktivne dobi i 38% trudnica.^{2,3} U nerazvijenijim zemljama sideropenija i sideropenična anemija nastaju ponajprije zbog nedovoljnog unosa željeza hranom, gubitka krvi i parazitoza, dok je u razvijenim zemljama najčešći uzrok kronično krvarenje, vegetarijanska prehrana i malapsorpcija.^{3,4}

Općenito, brojni su uzroci nedostatka željeza u organizmu, a mogu se podijeliti u tri skupine: 1) nedovoljan unos željeza u organizam; 2) povećana potreba organizma za željezom; te 3) povećani gubitak željeza kroničnim krvarenjem (tablica 1).¹

Tablica 1. Uzroci deficitia željeza

Smanjeni unos u organizam	<ul style="list-style-type: none"> • Neadekvatna prehrana • Poremećaj apsorpcije željeza: antacidi, H2 blokatori, inhibitori protonskih pumpa, resekcija želuca ili crijeva, celijakija, upalne bolesti crijeva
Povećane potrebe organizma	<ul style="list-style-type: none"> • Djeca, trudnoća, dojenje
Povećani gubitak-kronična krvarenja	<ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinalni trakt: varikoziteti jednjaka, gastritis, ulkus, rak, parazitoze, upalne bolesti crijeva, divertikuloza, angiodisplazije, hemeroidi • Genitourinarni trakt: menstruacije, rak, kronična infekcija, kronična bubrežna insuficijencija • Respiratorični trakt: karcinom, infekcije, epistaksia, plućna hemosideroza • Druga krvarenja: trauma, flebotomije, koagulopatije

prema Pulanić D, Včev A. Sideropenična anemija. U: Anemija – jedna od najčešćih bolesti ili znakova bolesti u medicini. Pulanić D, Včev A. (ur.). 2014:29-36.

Sideropenična anemija nastaje najčešće u djece koja rastu, u žena generativne dobi (uslijed kroničnog gubitka krvi menstruacijom), te prilikom povećanih potreba u trudnoći i dojenju. Kod muškaraca i žena koje više nisu u generativnoj dobi uzrok sideropenične anemije je najčešće okultno krvarenje iz gastrointestinalnog trakta.¹ Stoga je u takvih bolesnika nužno učiniti gastroenterološki pregled probavnog trakta (kod žena i ginekološki pregled), kako bi se što ranije otkrio uzrok krvarenja, koji može biti i maligna bolest probavne cijevi.¹

Sideropenična anemija može biti dio kliničke slike različitih bolesti i stanja, i u pravilu pogoršava druge bolesti i stanja. Bolesnici sa sideropeničnom anemijom često prvo dolaze liječnicima obiteljske medicine, a daljnja dijagnostika i liječenje često zahtijeva timski rad različitih specijalista.

Fiziologija željeza

Željezo je metal koji se prirodno nalazi u hrani kao dvovalentni ili trovalentni kation ili vezan u

kompleksne s organskim spojevima. Važno je u staničnom disanju, prijenosu elektrona, proliferaciji i diferencijaciji stanica, u regulaciji ekspresije gena, a neophodno je za sintezu hemoglobina, mioglobinu i drugih spojeva poput citokroma, peroksidaza i katalaza.^{1,3,4}

U ljudskom organizmu željeza ima najviše u hemoglobinu, zatim u mioglobinu/enzimima, te u zalihamu jetre i mononuklearno-makrofagnog sustava.¹ Organizam ne stvara željezo već se ono treba unositi hranom. U hrani se željezo nalazi kao anorgansko željezo u biljkama ili kao organsko željezo u obliku hema u mesu i ribi (hemoglobin i mioglobin) koje se bolje apsorbira. Najbolji izvori željeza iz hrane su jetra i crveno meso (hem željezo). U biljkama se željezo nalazi u obliku metaloproteina, topivog željeza ili različitih kelata koji otežavaju apsorpciju željeza jer stvaraju teškotopljive komplekse.¹

Željezo se najbolje apsorbira natašte. Apsorpcija željeza počinje u želucu gdje se željezo iz hrane reducira iz trovalentnog u dvovalentni oblik, dok se najviše željeza apsorbira u dvanaesniku.¹⁻⁵ Transportnim mehanizmom željezo prolazi epitelom probavne cijevi i u krvi se veže za transferin, glavni prijenosnik željeza u organizmu. Laboratorijski pokazatelj količine transferina u krvi je TIBC (engl. *Total Iron Binding Capacity*). UIBC (engl. *Unsaturated Iron Binding Capacity*) je nezasićeni dio kapaciteta vezanja željeza, odnosno slobodni transferin u serumu za kojega nije vezano željezo.

U normalnim uvjetima je samo oko trećina transferina u plazmi zasićena željezom. U sideropeničnoj anemiji su tipično povišeni i TIBC i UIBC. Feritin je multimerni protein koji služi kao tkivno skladište željeza, a koncentracija feritina (toplji kompleks željeza i proteina) u serumu je dobar neinvazivni pokazatelj količine zaliha željeza u organizmu. Međutim, feritin može biti povišen u raznim akutnim i kroničnim upalnim zbivanjima, te kod maligne bolesti, što može otežati interpretaciju nalaza feritina kao pokazatelja zaliha željeza. Glavni negativni regulator metabolizma željeza je hepcidin, protein iz jetre, koji blokira apsorpciju željeza iz crijeva i otpuštanje željeza iz makrofaga.¹⁻⁵

Patogeneza sideropenične anemije

Sideropenična anemija se razvija postupno.¹ Prvo nastaje prelatentni stadij kada se smanjuju zalihe rezerve željeza u organizmu (u jetri, slezeni i koštanoj srži). Tada još nema anemije, nema smanjenja željeza u serumu, TIBC i UIBC su u granicama normale, ali je snižen feritin u serumu. Organizam nastoji po-

većati apsorpciju željeza. Nakon toga nastupa latentni stadij sa sideropenijom ali još uvijek bez anemije; u serumu je željezo sniženo, povećava se TIBC i UIBC, a feritin je snižen. Nakon toga slijedi anemija (snižena koncentracija hemoglobina - Hb < 130 g/L za muškarce, odnosno Hb < 120 g/L za žene), odnosno sideropenična anemija: u ranoj fazi je normocitna ili mikrocitna, a u kasnoj fazi mikrocitna (smanjeni MCV), hipokromna anemija s anizocitozom u perifernoj krvi. Koncentracija željeza je niska, feritin je izrazito snižen, a UIBC i TIBC povišeni.¹

Važno je razlikovati sideropeničnu anemiju od anemije kronične bolesti. Navedeno je pojašnjeno u tekstu o anemiji kronične bolesti u ovom broju Medixa, gdje je opisano i liječenje pripravcima željeza (u anemiji kronične bolesti i u anemiji u kroničnoj bubrežnoj insuficijenciji) ako je istovremeno prisutan i funkcionalni nedostatak željeza. Već je naglašena nužnost gastroenterološke i ginekološke (za žene) detaljne evaluacije u bolesnika sa sideropeničnom anemijom, a slijedi prikaz drugih kliničkih entiteta u kojima se javljaju sideropenija i sideropenična anemija.

Sideropenična anemija u dječjoj dobi

Globalna prevalencija anemije kod djece u dobi od 6 mjeseci do 5 godina iznosi 43%, od čega je oko pola anemija uzrokovan manjkom željeza.⁶ Prevalencija sideropenične anemije kod djece do navršenih 5 godina razlikuje se među pojedinim zemljopisnim područjima; primjerice, u Africi je 64,6% a u Sjevernoj Americi 3,6%.

Uzroci manjka željeza i anemije mogu biti perinatalni: 1. anemija majke tijekom trudnoće; 2. veći gubitak krvi tijekom poroda te krvarenje iz pupkovine; 3. sindrom blizanačke transfuzije; 4. prematuritet novorođenčeta; 5. perinatalno krvarenje.^{7,8}

Najčešći uzrok sideropenije kod djece jest nedovoljan unos željeza hranom a s druge strane je pojačana potreba za željezom radi intenzivnog rasta i razvoja svih sustava. Drugi uzroci sideropenije su smanjena crijevna apsorpcija željeza, prehrana kravljem mlijekom prije navršenih 12 mjeseci života (može se javiti okultni intestinalni gubitak krvi radi alergijskog kolitisa na proteine kravljeg mlijeka), druge gastrointestinalne bolesti (celijakija, kronična upalna bolest crijeva, operativni zahvati) i infestacije parazitima u nerazvijenim zemljama. U adolescenciji je sideropenična anemija češća u adolescencijskoj s menometroragijom, sportaša, vegetarijanaca i kroničnih bolesnika.^{8,9}

Klinička slika ovisi o stupnju i uzroku anemije

te dobi djeteta. U manje djece česta su odstupanja u psihomotornom/mentalnom razvoju, promjene po-našanja/razdražljivost, sniženi imunitet i povećana sklonost infekcijama.^{8,9}

Probir za sideropeničnu anemiju preporučuje se provesti kod sve djece u dobi od 6 do 24 mjeseca. Procjena čimbenika rizika preporučuje se u 4., 15., 18., 24., 30. mjesecu života, s 3 godine i nakon toga jednom godišnje, a usmjerava se na prehrambene navike. Minimalni laboratorijski test probira je kompletna krvna slika s hemoglobinom. Dijagnostički test izbora je feritin u serumu.

Vrijednosti serumskog feritina < 12 µg/L u djece do 5 godina i < 15 µg/L u djece iznad 5 godina u odsustvu stanja koja mogu utjecati na vrijednosti feritina (upala, infekcija, bolesti jetre), uz razinu koncentracije hemoglobina ispod referentnih vrijednosti za dob, potvrđuju dijagnozu sideropenične anemije. Kod djece s mikrocitnom anemijom potrebno je isključiti i hemoglobinopatiju (npr. talasemija). Dodatna evaluacija (retikulociti, citološki razmaz periferne krvi; Fe, UIBC TIBC; stolica na okultno krvarenje) potrebna je prije uvođenja supstitucijske terapije ako je dijete u dobi > 24 mjeseca ili ako ima tešku anemiju (Hb < 70 g/L).

U djece do 24 mjeseca života s blagom sideropeničnom anemijom prva linija liječenja je peroralna primjena željeza, doza 3 mg/kg elementarnog željeza 1-2x dnevno, najčešće oralna suspenzija/sirup, a kod odrasle djece u tabletama. Najbolja je apsorpcija ako se uzima 30-45 minuta prije ili 2 sata nakon obroka. Djeca sa sideropeničnom anemijom najčešće imaju brz i dobar odgovor na peroralno željezo.⁷ Intravensko željezo se primjenjuje u bolničkim uvjetima kod djece s gastrointestinalnim bolestima, ako nije došlo do odgovora na peroralno željezo, ako ne podnose peroralne preparate ili nisu suradljiva.^{10,11}

Sideropenična anemija u trudnoći

Definicija anemije u trudnoći. U trudnice anemija je definirana koncentracijom hemoglobina manjom od 110 g/L u prvom i trećem tromjesečju trudnoće, i koncentracijom hemoglobina manjom od 105 g/L u drugom tromjesečju trudnoće.¹² Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji procjenjuje se da je u svijetu oko 42% trudnica anemično.¹² Umjerenia do teška anemija tijekom trudnoće povezana je s povećanim rizikom prijevremenog poroda, rođenja djeteta smanjene tjelesne težine, s povećanim rizikom majčinog i djetetovog mortaliteta, te infektivnih bolesti.

Fiziološke promjene krvi u trudnoći. U trud-

noći se fiziološki povećava volumen krvi za 40-50% iznad razine volumena krvi prije trudnoće. Tijekom trudnoće nastaje relativna hemodilucija jer se volumen plazme poveća više nego što se poveća masa eritrocita, što dovodi do normocitne i normokromne razine hemoglobina od oko 110 g/L već u prvom trimestru. Tijekom trudnoće se povećava razina eritropoetina kao i razina 2,3-difosfoglicerata u eritrocitima. Volumen plazme se vraća na normalu nekoliko tjedana nakon poroda.¹²

Patogeneza, dijagnostika i liječenje sideropenične anemije u trudnoći. Mnoge žene započinju trudnoću sa sideropenijom ili s već razvijenom sideropeničnom anemijom, što doprinosi nastanku ili progresiji sideropenične anemije u trudnoći. Potrebe za željezom mijenjaju se tijekom trudnoće: u prvom tromjesečju je početna potreba manja nego li prije trudnoće zbog izostanka menstrualnog krvarenja, da bi se potreba za željezom povećala u drugom i trećem tromjesečju trudnoće uslijed povećane potrošnje kisika i majke i djeteta. U porodu se krvarenjem gubi željezo, a nakon poroda se željezo također gubi dojenjem. Dijagnoza sideropenične anemije u trudnoći i perinatalnom razdoblju postavlja se analizom Fe, TIBC, UIBC i feritina, te krvne slike; takva anemija je mikrocitna i hipokromna, sa sniženim feritinom kao pokazateljem smanjenih rezervi željeza. Lijeći se u pravilu peroralnim pripravcima željeza, a po potrebi i parenteralnim željezom.¹²

Sideropenična anemija u kardiovaskularnih bolesnika

Sideropenija i sideropenična anemija su često prisutni u bolesnika s kardiološkim bolestima, najčešće uz srčano zatajivanje ali i u drugim kardiovaskularnim i valvularnim bolestima, jer bolesnici najčešće uzimaju antiagregacijsku i/ili antikoagulantnu terapiju, koja može dovoditi do krvarenja, posebno iz probavnog trakta.

Anemija bilo kojeg uzroka, pa tako i sideropenična anemija, u bolesnika sa srčanim zatajivanjem dovodi do lošijeg kliničkog ishoda.^{13,14} Prevalencija anemije u bolesnika sa srčanim zatajivanjem iznosi oko 30% za ambulantne bolesnike i čak oko 50% za hospitalizirane bolesnike. Anemični bolesnici u odnosu na ne-anemične bolesnike sa srčanim zatajivanjem su češće žene, osobe starije dobi, s dijabetesom, kroničnim bubrežnim zatajivanjem, lošijeg funkcionalnog statusa, smanjenog fizičkog kapaciteta, nižeg arterijskog tlaka, lošije kvalitete života, s češćim izraženim edemima i potrebotom intenzivnije diuretske terapije. Bolesnici se žale na umor neovi-

sno o težini anemije. Osim sideropenije, koja može biti apsolutna (feritin <30 µg/L i saturacija transferina ili Fe/TIBC <20%) i funkcionalna (feritin <100 µg/L ili feritin 100-300 µg/L ako je saturacija transferina <20%), treba isključiti i druge uzroke anemije.

Izostanak učinka eritropoetina u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti i anemijom upućuje na funkcionalni manjak željeza, a takva anemija se korigira tek dodatkom intravenskih pripravaka željeza. Također lijekovi poput ACE inhibitora ili blokatora angiotenzina mogu dovesti do smanjene sinteze hemoglobina.^{15,16} Nedostatak željeza, neovisno o vrijednosti hemoglobina predstavlja indikaciju za parenteralnu primjenu intravenskog željeza kod bolesnika sa simptomatskim srčanim zatajivanjem i sniženom ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke.¹⁵⁻¹⁷ Zbog povišenog hepcidina uslijed kronične upale i niza komorbiditeta te uzimanja drugih lijekova, peroralno željezo je neučinkovito.^{16,17} Feritin je pouzdan parametar rezerve željeza i u kroničnom srčanom zatajivanju vrijednost feritina <100 µg/L indikativna je za manjak željeza. U općoj populaciji (bez kronične bolesti ili stanja koja povisuju feritin) vrijednost feritina <30 µg/L govori u prilog sideropenije.^{4,18}

U hospitaliziranih bolesnika zbog akutnog srčanog zatajivanja, manjak željeza povećava rizik za ponovnu hospitalizaciju unutar prvih 30 dana nakon otpusta iz bolnice, povećava rizik od smrti, sveukupni ne-fatalni kardiovaskularni komorbiditet (srčano zatajivanje, akutni koronarni sindrom, aritmije, cerebrovaskularni inzult) te rizik od potrebe kasnije transplantacije srca.^{19,20}

Smjernice Europskog kardiološkog društva iz 2016. godine ukazuju na potrebu probira bolesnika sa srčanim popuštanjem na anemiju i sideropeniju.²¹ U takvih kardioloških bolesnika peroralno željezo nije prvi lijek izbora u liječenju sideropenije ili sideropenične anemije s obzirom na sve navedene čimbenike (apsolutni ili funkcionalni manjak željeza, popratna bubrežna bolest, smanjena proizvodnja eritropoetina, hemodilucija, uzimanje antiagregacijskih i/ili antikoagulantrnih lijekova, ACE-inhibitora, stanje kronične upale, malapsorpcija).²²

Primjena novih visokodoznih intravenskih pripravaka željeza dovodi do poboljšanja kvalitete života, smanjuje simptome anemije, smanjuje broj hospitalizacija i poboljšava funkcionalni kapacitet.²²

Sideropenična anemija i kirurški zahvati

Perioperativna anemija je svaka anemija utvrđena u tijeku perioperativnog razdoblja. Najčešća

anemija u općoj populaciji pa tako i kod bolesnika u tijeku perioperativnog razdoblja je sideropenična anemija.

Preoperativna anemija. Preoperativna anemija može značajno utjecati na ishod operativnog zahvata, a sama anemija je nezavisni prediktivni čimbenik za učestalije komplikacije tijekom i nakon operativnog zahvata, što dovodi do lošijeg ishoda i povećane smrtnosti u postoperativnom razdoblju.^{23,24}

Funkcionalni manjak željeza u kritično bolesnih pridružen je povećanom riziku sistemskog sindroma upalnog odgovora ali dovodi i do produženog boravka u jedinicama intenzivnog liječenja.

U velikoj seriji ne-kardiokirurških bolesnika (n=2115, 48% žena), prevalencija anemije iznosiла je 34%, a manjak željeza zabilježen je u 75% slučajeva.²⁵ Prije ortopedskih i abdominalnih operacija nizak feritin (feritin < 100 µg/L) pridružen je povećanoj stopi postoperativnih infekcija.²⁶

Bolesnici koji imaju preoperativno feritin < 100 µg/L nemaju dovoljno rezerve željeza da oporave postoperativni gubitak hemoglobina od 30-40 g/L. U kardijalnoj kirurgiji preoperativna snižena vrijednost hemoglobin za 10 g/L povećava zahtjeve za transfuzijskim liječenjem, trajanje bolničkog liječenja te mortalitet.²⁷

Anemija utvrđena tijekom preoperativne obrade može biti posljedica prethodno neprepoznate bolesti (npr. zločudne bolesti probavnog trakta) ali treba razmotriti i druge uzroke poput manjka vitamina B₁₂ i folne kiseline, eritropoetina u sklopu kronične bubrežne bolesti kao i druga kronična stanja koja povisuju hepcidin i dovode do smanjene apsorpcije željeza. Također treba razmišljati o svim uzrocima odnosno stanjima koja mogu dovoditi do gubitka ili smanjene apsorpcije željeza.^{23,24}

Adekvatnom perioperativnom pripremom može se izbjegći izlaganje bolesnika potencijalno štetnim učincima anemije ili riziku transfuzijskog liječenja. Preoperativna anemija, čak i u blagom obliku, neovisno je povezana s povećanim postoperativnim morbiditetom i mortalitetom unutar 30 dana.^{23,24} Svi bolesnici koji idu na elektivni kirurški zahvat trebaju učiniti probir na sideropeničnu anemiju (kompletna krvna slika, Fe, UIBC, feritin) kako bi se prepoznali bolesnici s anemijom odnosno sideropenijom te korigirala razina hemoglobina i zalihe željeza.

Preoperativno zbrinjavanje anemije ovisi o više različitim čimbenika: 1) uzroku i težini anemije; 2) predviđenom operativnom gubitku krvi; 3) vremenском razdoblju do planiranog operativnog zahvata;

4) mogućnosti odgađanja operacije kako bi se korigirala anemija.

Peroralni pripravci željeza mogu se dati za korekciju blage sideropenične anemije ili ako postoji samo manjak željeza. Potrebno je oko 2 mjeseca da bi se postigao terapijski učinak. Međutim, mnogi bolesnici neće odgovoriti na peroralno željezo u natoč podnošenju terapije (na primjer zbog kronične bolesti koja izravno onemogućuje apsorpciju željeza ili ako i dalje imaju kronično krvarenje iz gastrointestinalnog trakta).

U slučaju nepodnošljivosti peroralnih pripravaka i ako je 1-2 tjedna do operativnog zahvata, intravensko željezo ostaje kao prvi lijek izbora u liječenju preoperativne anemije ili sideropenije. Bolesnici se već nakon nekoliko dana od primjene intravenskog željeza osjećaju bolje, oporavak krvne slike slijedi unutar tjedan dana, a maksimalan učinak za tri tjedna od primjene visokodoznog željeza, smanjuje se trajanje hospitalnog liječenja i potreba za transfuzijskom terapijom.²⁶⁻²⁹

Postoperativna anemija. Postoperativna anemija javlja se u oko 90% bolesnika poslije operacije. Glavni uzroci su prisutnost preoperativne anemije, perioperativni gubitak krvi, smanjen unos nutrije-

nata hranom i česte venepunkcije. Povišen hepcidin u tijeku upalnog procesa smanjuje apsorpciju željeza tankim crijevom i smanjuje otpuštanje iz rezervi. Navedeno stanje traje oko 3 tjedna i može dodatno pogoršati anemiju. Primjena peroralnog željeza postoperativno se ne preporučuje. Primjena intravenskog željeza pokazala se uspješnom nakon ortopedskih operacija, zamjene umjetnih zglobova, gastrektomije, kardiokirurških operacija i postpartalnog krvarenja, smanjila je potrebu za transfuzijama i dužinu bolničkog liječenja, smanjila troškove liječenja, povećava kvalitetu života i uspješno korisira anemiju.^{23,30-33}

Pripravci željeza u liječenju sideropenične anemije

Bolesnici sa sideropeničnom anemijom trebaju primiti nadoknadu željeza. Glavni cilj liječenja sideropenične anemije jest utvrditi etiologiju i liječiti bolest koja je dovela do nedostatka željeza i anemije, normalizirati krvnu sliku i serumsko željezo, te popuniti rezerve željeza u organizmu.^{1,3,34} U liječenju se koriste peroralni i parenteralni pripravci željeza (tablica 2).

Tablica 2. Peroralni i parenteralni pripravci željeza

Nezaštićeno ime lijeka	Način primjene	Proizvođač	Zastićeno ime	Doza, pakiranje
željezov II –fumarat	Oralno	Alkaloid	Heferol	kap. 30x350 mg
željezov III-hidroksi polimaltozat	Oralno	Sandoz-Lek	Ferrum	boč. 1x100 ml (50 mg/5 ml)
željezov III-hidroksi polimaltozat	Oralno	Sandoz-Lek	Ferrum	tbl. 30x100 mg
željezo III- proteinsukcinat/	Oralno	Alkaloid	Legofer	otop. oral. 150 ml (40mg/15ml)
željezova karboksimaltoza	Parenteralno	Vifor France S.A.	Ferinject	otop. za inj. ili inf. boč. 1x10 ml (50 mg/ml)/
željezo III-oksid saharat	Parenteralno	Sandoz	Venofer	1x100 mg otop. za inj./inf. amp./boč
željezov (III) izomaltozid 1000	Parenteralno	Pharmacosmos A/S	Monofer	otop. za inj./inf., amp./boč. 5x1 ml (100 mg/ml))
željezov (III) izomaltozid 1000	Parenteralno	Pharmacosmos A/S	Monofer	otop. za inj./inf., amp./boč. 5x5 ml (100 mg/ml)

Peroralni pripravci željeza. Peroralni pripravci su i dalje najzastupljeniji u liječenju sideropenične anemije. Primjena peroralnih pripravaka željeza sva-kako je ugodnija, jeftina i učinkovita kod većine bolesnika sa sideropeničnom anemijom, posebno kod onih s hemoglobinom između 100-120 g/L u žena, odnosno 100-130 g/L u muškaraca.

Preporučena doza elementarnog željeza iznosi 100-200 mg/dan, kod djece 3-6 mg/kg oralne suspenzije željeza u obliku kapi ili sirupa. Dodatak vitamina C poboljšava apsorpciju. Liječenje prosječno traje od 3-6 mjeseci kako bi se osim oporavka krvne slike popunile rezerve željeza i normalizirao feritin.^{1,3,34} Najčešće nuspojave su mučnina, povraćanje,

konstipacija, metalni okus u ustima, tamna stolica. Većina žena reproduktivne dobi može postići terapijski učinak s peroralnim pripravcima željeza ako ne postoji drugi komorbiditet.

Razlozi neuspjeha peroralne terapije željezom su gastrointestinalne nuspojave (proljev, konstipacija, metalni okus u ustima, žgaravica), prekratko trajanje liječenja ili nesuradljivost bolesnika, ali i protrahirano krvarenje, refraktornost na liječenje, funkcionalni manjak željeza, kronični atrofični gastritis, upalne bolesti crijeva, stanje nakon opsežnih operativnih zahvata u abdomenu. Uspjehu terapiji željezom može pripomoći eradikacija H. pylori i bezglutenska dijeta u celijakiji (jer se povećava kapacitet apsorpcije željeza).^{3,35,36} Bolesnici koji bolje odgovaraju na peroralnu terapiju su oni s niskim hepcidinom, a ako boluju od kroničnih bolesti (uredan ili visok hepcidin) slabije odgovaraju na peroralno željezo. Međutim, određivanje hepcidina u svakodnevnoj praksi nije moguće.³

Parenteralni pripravci željeza. Parenteralni pripravci željeza primjenjuju se kod težih stupnjeva anemija ako je Hb < 80g/L, ali i u blažim stupnjevima anemije uz npr. kroničnu bolest.³⁷ Kroz povijest su se primjenjivali s posebnim oprezom zbog reakcija preosjetljivosti (uključujući anafilaksiju)

koje su nastajale zbog pojačanog otpuštanja željeza na mjestu primjene lijeka. Nuspojave, odnosno reakcije preosjetljivosti događale su se zbog oslobođanja slobodnih atoma željeza na mjestu primjene koje je toksično za stanice.³⁸ Raniji intravenski pripravci željeza s monosaharidnim ili disaharidnim nosačem (željezov glukonat (Ferrlecit) ili željezova sukroza (Venofer)) primjenjuju se nakon testne doze u maksimalnoj dozi 125 – 200 mg/dan. Ovi pripravci mogu se primjenjivati svakodnevno, te je za potrebnu korekciju anemije i feritina potrebno više aplikacija. Novi pripravci željeza (željezova karboksimaltoza (Ferinject) i željezov izomaltozid (Monofer)) primjenjuju se bez testne doze jednokratno ili u dvije primjene što smanjuje broj provedenih dana na odjelu ili dnevnoj bolnici. Primjenjuju se jednokratno u dozi od 1000 mg ili 15-20 mg/kg tjelesne težine. Novi pripravci željeza pokazuju svoju učinkovitost zahvaljujući čvrsto vezanom željezu za ugljikohidratni nosač, čime se smanjuju neželjene reakcije, omogućuje se jednokratna primjena velike doze. Kontrolirano i kontinuirano otpuštanje željeza ne dovodi do visokog skoka hepcidina i u konačnici rezultira visokim iskorištavanjem ovih preparata željeza u sideropeničnoj anemiji (95-99%).³⁸⁻⁴¹

Tablica 3. Karakteristike parenteralnih pripravaka željeza

Naziv	Godina odobrenja	Molekularna težina (kDa)	Maksimalna dopuštena jednokratna doza	Vrijeme primjene/min	Testna doza
Željezo-dextran LMW* (INFeD)	1991	165	100 mg	2	Da, 25 mg Pratiti 15-30 min
Željezo-dextran HMW** (Dexferrum)	1996	265	100 mg	1-2	Da, 25 mg Pratiti 15-30 min
Natrij-željezo-glukonat (Ferrlecit)	1999	289-444	125 mg i.v.	10-60	Ne
Željezo sukroza (Venofer)	2000	34-60	200 mg i.v.	2-90	Ne
NOVI PRIPRAVCI PARENTERALNOG ŽELJEZA					
Željezo oksitol/ (Feraheme)	2009	750	510 mg i.v.	15-60	Ne
Željezova karboksimaltoza (Injectafer u SAD, Ferinject u Europi)	2013	150	750-1000 mg	15-30	Ne
Željezov izomaltozid (Monofer u Europi, nije odobren u SAD)	2009	150	20 mg/kg ili 1000 mg	15	Ne

*niska molekularna masa (engl. *low molecular weight*)

**visoka molekularna masa (*high molecular weight*)

Prilagođeno prema 38

Za intravensku nadoknadu željeza potrebno je izračunati ukupnu dozu željeza koja je potrebna bolesniku temeljem sljedeće formule: ukupna količina potrebnog Fe (mg) = tjelesna masa (kg) x deficit hemoglobina (g/L) x 0.22 + količina Fe za popunjavanje zaliha (mg)

Deficit hemoglobina (Hb) (g/L) = željena vrijednost Hb (g/L) – izmjerena vrijednost Hb (g/L). Količina Fe za popunjavanje zaliha (mg) = 1000 mg za muškarce, 600 mg za žene.¹

Međutim, postoji pojednostavljena shema prema vrijednostima hemoglobina (g/L) i tjelesnoj masi (kg) bolesnika (tablica 4).⁴²

Tablica 4. Shema procjene potrebe intravenske nadoknade manjka željeza

Hemoglobin (g/L)	Tjelesna masa <70 kg i doza željeza	Tjelesna masa >70 kg i doza željeza
100-120 žene	1000 mg	1500 mg
100-130 muškarci	1000 mg	1500 mg
70-100	1500 mg	2000 mg

Novi pripravci željeza mogu se koristiti u korekciji/liječenju preoperativne anemije, kroničnih krvaranja (poput nasljedne hemoragijske teleangiekazije) i tako smanjiti potrebu primanja transfuzija koncentrata eritrocita, dok su nove indikacije peroperativna anemija, veći gubitak krvi postpartalno, liječenje funkcionalnog manjka željeza uz anemiju ili bez anemije u kroničnim bolestima (poput autoimunih bolesti, upalnih bolesti crijeva, kronične bubrežne bolesti, srčanog popuštanja, malignih bolesti). Naime, u tim stanjima je razina hepcidina često povišena, a peroralno željezo je neučinkovito ali i potencijalno štetno.^{38,42,43}

Intravenski pripravci željeza nisu preporučljivi u prvom trimestru trudnoće.^{38,43} U kroničnom srčanom popuštanju primjena parenteralnog željeza dovela je do poboljšanja funkcionalnog statusa, povećala snagu i fizičku izdržljivost bolesnika, smanjila broj hospitalizacija te povećala prezivljenje.^{21,44-45} U velikim studijama kod bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti na hemodializi ili bez hemodialize te bolesnika s kroničnim srčanim popuštanjem noviji pripravci parenteralnog željeza pokazali su bolju učinkovitost u odnosu na ranije pripravke, manju potrošnju drugih pripravaka poput eritropoetina i transfuzija te smanjen broj hospitalizacija. Bolesnici s kroničnom bubrežnom bolesti i feritinom < 100 µg/L te bolesnici s feritinom < 300 µg/L na kroničnoj hemodializzi imaju dobar odgovor na primjenu

intravenskog željeza.⁴⁶⁻⁴⁸

Najčešće nuspojave novih pripravaka intravenskog željeza su mučnina, povraćanje, svrbež kože, bolovi u mišićima, zglobovima i leđima koji prestaju nakon 48 sati od primjene, a od metaboličkih nuspojava hipofosfatemija koja je najčešće prolazna i samoograničavajuća.^{38,43}

Transfuzija koncentrata eritrocita u sideropeničnoj anemiji se rijetko primjenjuje jer je u pravilu rijec o kroničnoj anemiji s postupnim razvojem i s već razvijenim kompenzatornim mehanizmima; indikacija za transfuzijsko liječenja nije vrijednost hemoglobina već kliničko stanje, odnosno teška simptomatska anemija.^{1,37}

Tablica 5. Indikacije za primjenu parenteralnog željeza

Osnovne indikacije
Intolerancija (nepodnošljivost) peroralnog željeza Neučinkovitost terapije peroralnim željezom (na primjer stanje nakon gastrektomije, duodenalne premosnice, celijakija, atrofični gastritis, upalne bolesti crijeva, malapsorpcijski sindrom)
Potreba za brzim oporavkom (kronična krvarenja, Rendu-Osler-Weberova bolest, nasljedni i stечeni poremećaji koagulacije)
Zamjena za transfuzije eritrocita kod bolesnika koji iz religijskih razloga ne žele primiti transfuzije krvnih pripravaka
Potencijalne indikacije
Anemija kronične bolesti bez odgovora na stimulatore eritropoeze Kronična bubrežna bolest bez liječenja stimulatorima eritropoeze (eritropoetin) Perzistirajuća anemija u bolesnika s malignim bolestima (nakon ili bez primjene stimulatora eritropoeze) Peroperativna priprema (priprema umjesto transfuzija) Nedostatak željeza s ili bez anemije u bolesnika s kroničnim srčanim popuštanjem Trudnice i dojilje

Prilagođeno prema 3

Zaključak

Sideropenična anemija najčešća je anemija u općoj populaciji, i može biti dio kliničke slike različitih bolesti i stanja. Bolesnici sa sideropeničnom anemijom često se prvo javljaju liječnicima obiteljske medicine, a daljnja dijagnostika i liječenje često zahtijeva timski rad različitih specijalista. Najvažnije je provesti etiološko liječenje, odnosno dijagnosticirati i liječiti *uzrok* manjka željeza, uz peroralnu ili parenteralnu nadoknadu željeza.

Literatura:

1. Pulanić D, Včev A. Sideropenična anemija. U: Anemija – jedna od najčešćih bolesti ili znakova bolesti u medicini. Pulanić D, Včev A. (ur.). Osijek: Medicinski fakultet Osijek Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Studio HS internet d.o.o., 2014, str. 29-36.
2. Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C, et al. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *Br J Haematol.* 2013;161:639-48.
3. Camaschella C. Iron-Deficiency Anemia. *N Engl J Med.* 2015;372(19):1832-43.
4. Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood.* 2010;116(23):4754-4761.
5. Wish JB. Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferrin saturation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1:S4-S8.
6. McLean E, Cogswell M, Egli I, Voydila D, de Benoit B. World wide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public Health Nutr* 2009;12:444-54.
7. Nathan DG, Orkin SH. Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. 8th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014.
8. Powers JM, Mahoney DH. Iron deficiency in infants and children <12 years: Screening, prevention, clinical manifestations, and diagnosis. Hoppin AG, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com/contents/iron-deficiency-in-infants-and-children-1>
9. Roganović J, Starinac K. Iron Deficiency Anemia in Children, Current Topics in Anemia, Dr. Jesmine Khan (Ed.), InTech, 2018. DOI: 10.5772/intechopen.69774. Available from: <https://www.intechopen.com/books/current-topics-in-anemia/iron-deficiency-anemia-in-children>.
10. Mantadakis E, Roganovic J. Safety and efficacy of ferric carboxymaltose in children and adolescents with iron deficiency anemia. *J Pediatr.* 2017;184:241.
11. Roganovic J, Brgodac E. Parenteral iron therapy in children with iron deficiency anemia. *Paediatrics Today.* 2015;11(1):24.
12. Pulanić D, Včev A. Anemija u trudnoći i perinatalnom razdoblju. U: Anemija – jedna od najčešćih bolesti ili znakova bolesti u medicini. Pulanić D, Včev A. (ur.). Osijek: Medicinski fakultet Osijek Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Studio HS internet d.o.o., 2014, str. 51-54.
13. Anand IS, Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure. *Circulation.* 2018;138:80-98.
14. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the ACC/AHA Task Force on Clinical Practice Guidelines and the HFSA. *Circulation.* 2017;136:137-161.
15. Anand IS. Anemia and chronic heart failure implications and treatment options. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:501-11.
16. Goodnough LT, Schrier SL. Evaluation and management of anemia in the elderly. *Am J Haematol.* 2014;89:88-96.
17. Jankowska EA, Kasztura M, Sokolski M, et al. Iron deficiency defined as depleted iron stores accompanied by unmet cellular requirements identifies patients at the highest risk of death after an episode of acute heart failure. *Eur Heart J.* 2014;35(36): 2468-76.
18. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, et al. Guidelines for the management of iron deficiency anemia. *Gut.* 2011;60(10):1309-16.
19. Nunez J, Comin-Colet J, Minana G, et al. Iron deficiency and risk of early readmission following a hospitalization for acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(7):798-802.
20. Rangel I, Goncalves A, de Sousa C, et al. Iron deficiency status irrespective of anemia: a predictor of unfavourable outcome in chronic heart failure patients. *Cardiology.* 2014;128(4):320-6.
21. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-2000.
22. Qaseem A, Humphrey LL, Fitterman N, et al. Treatment of Anemia in Patients With Heart Disease: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2013;159:770-79
23. Munoz M, Acheson A, Auerbach M, et al. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesth.* 2017;72(2):233-247.
24. Kotzé A, Harris A, Baker C, et al. British Committee for Standards in Haematology Guidelines on the Identification and Management of Pre-Operative Anaemia. *Br J Haematol.* 2015;171(3):322-31.
25. Garcia-Erce JA, Laso-Morales MJ, Gomez-Ramirez S. Analysis of the prevalence and causes of low preoperative haemoglobin levels in a large multicentre cohort of patients undergoing major non-cardiac surgery. *Transfus Med.* 2016;26(1):48.
26. Waters JH, Johnson P, Yazer MH. Prevalence of iron deficiency in a total joint surgery population. *Hematology.* 2018;23(8): 537-541
27. Klein AA, Collier TJ, Brar MS, et al. Ther incidence and importance of anaemia in patients undergoing cardiac surgery in the UK – the first Association of Cardiothoracic Anaesthetists national audit. *Anaesth.* 2016;71:627-35.
28. Elhenawy AM, Meyer SR, Bagshaw SM, MacArthur RG, Carroll LJ. Role of preoperative intravenous iron therapy to correct anemia before major surgery: study protocol for systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2015;15:4-29.
29. Laso-Morales MJ, Gomez-Ramirez S, Pontes- Garcia C, et al. Intravenous versus oral iron for treating iron deficiency anemia in colorectal cancer patients: a single-centre, observational cohort study. *Transfus Med.* 2016;26 (1):53.
30. Calleja JL, Delgado S, del Val A, et al. Colon Cancer Study Group. Ferric carboxymaltose reduces transfusions and hospital stay in patients with colon cancer and anemia. *Int J Colorectal Dis.* 2016;31:543-51.
31. Johansson PI, Rasmussen AS, Thomsen LL. Intravenous iron isomaltoside 1000 reduces postoperative anemia in preoperatively non-anaemic patients undergoing elective or subacute coronary artery bypass graft, valve replacement or a combination thereof: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial (the PROTECT trial). *Vox Sang.* 2015;109:257-66.
32. Bisbe E, Molto L, Arroyo R, et al. Randomised trial comparing ferric carboxymaltose vs oral ferrous glycine sulphate for postoperative anaemia after total knee arthroplasty. *Br J Anaesth.* 2014;113:402-9.
33. Khallafallah AA, Yan C, Al-Badri R, et al. Intravenous ferric carboxymaltose versus standard care in the management of postoperative anaemia: a prospective, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Haematol.* 2016;3:415-25.
34. Radman I, Vodanović M, Mandac-Rogulj I, et al. Smjernice Hrvatskog društva za hematologiju HLZ-a i KROHEM-a za zbrinjavanje anemije uzrokovane manjkom željeza. *Liječ Vjesn* 2019;141:1-13.

35. Hershko C, Camaschella C. How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia. *Blood* 2014; 123(26-33).
36. van Santen S, De Mast Q, Oosting JD, van Ede A, Swinkels DW, van der Ven AJ. Hematologic parameters predicting a response to oral iron therapy in chronic inflammation. *Haematologica* 2014;99(9):171-73.
37. Girelli D, Ugolini S, Busti F, Marchi G, Castagna A. Modern iron replacement therapy: clinical and pathophysiological insights. *Int J Hematol* 2018;107:16-30.
38. Auerbach M, Ballard H. Clinical use of intravenous iron: administration, efficacy and safety. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010;2010:338-47.
39. Macdougall IC, Bock AH, Carrera F 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.
40. Bager P, Dahlerup JF. The health care cost of intravenous iron treatment in IBD patients depends on the economic evaluation perspective. *J Crohns Colitis* 2010;4:427-30.
41. Onken JE, Bregman DB, Harrington RA, et al.. A multicenter, randomized, active-controlled study to investigate the efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia. *Transfusion* 2014;54:306-15.
42. Reinisch W, Chowers Y, Danese S, et al.. The management of iron deficiency in inflammatory bowel disease – an online tool developed by the RAND/UCLA appropriateness method. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:1109-18.
43. Rampton D, Folkersen J, Fishbane S, et al.. Hypersensitivity reactions to intravenous iron: guidance for risk minimization and management. *Haematologica* 2014;99:1671-76.
44. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, 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;36:657-68.
45. Vodanović M, Radman I, Zupančić Šalek S. Nove indikacije primjene parenteralnog željeza, peroralno ili intravensko? *Bilten Krohema* 2016;8(2):49-52.
46. Onken JE, Bregman DB, Harrington RA, 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.
47. Bhandari S, Kalra PA, Kothari J, 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.
48. Derman R, Roman E, Modiano MR, et al. A randomized trial of iron isomaltoside versus iron sucrose in patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematol* 2017;92(3):286-91.

Prvi rezultati presječne studije KroHem-a o prvim pregledima anemija u hematološkim ambulantama

**Marijo Vodanović^{1,2}, Hrvoje Holik³, Ivan Krečak⁴, Renata Babok-Flegarić⁵,
Martina Marjanović⁶, Dražen Pulanić^{1,7}**

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

² Zdravstveno veleučilište Zagreb

³ Odjel za hematologiju i onkologiju, Opća bolnica „Josip Benčević“, Slavonski Brod.

⁴ Odjel za hematologiju, OB Šibenik

⁵ Odjel za hematologiju, onkologiju i kliničku imunologiju, OB Varaždin

⁶ Opća bolnica Bjelovar

⁷ Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Anemije su veliki javnozdravstveni problem, i u sadašnjem su fokusu rada Radne skupine za benigne hematološke bolesti KroHem-a. Anemija zbog manjka željeza zadire u područja različitih kliničkih struka. Sideropenična anemija jest najčešća anemija, i bolesnici s takvom anemijom javljaju se i u druge specijalističke ambulante, a funkcionalni manjak željeza se liječi u sklopu liječenja osnovne bolesti.^{1,2,3} Anemije različite etiologije su među najučestalijim razlozima dolazaka u hematološku ambulantu ali i hitnu službu.

Ideja se za ovu studiju razvila se u sklopu Radne skupine za benigne hematološke bolesti KroHem-a na čelu s doc. dr. sc. Draženom Pulanićem. Kao glavni ispitivač/voditelj istraživanja predložen je dr. Marijo Vodanović (internist-hematolog) iz KBC Zagreb, uz ostale kolege hematologe iz drugih centara koji su odlučili sudjelovati u studiji. Inicijalni prijedlog ove neintervencijske studije o prvim pregledima anemija u hematološkim ambulantama prikazan je na jesenskom sastanku KroHem-a u Tuheju 15.11-17.11.2018.

Primarni cilj istraživanja jest utvrditi zastupljenost svih anemija u odnosu na sve prve preglede u hematološkim ambulantama (poliklinika i dnevna bolnica), te zastupljenost pojedinih vrsta anemija u zadanom vremenu ispitivanja. Sekundarni ciljevi su utvrditi tko od specijalista upućuje bolesnike s anemijom u hematološku ambulantu te odgovara li konačna dijagnoza uputnoj dijagnozi. Također ako su bolesnici liječeni zbog anemije, cilj je utvrditi standardnu terapiju za pojedinu vrstu anemija (npr. privravci željeza, vitamin B12, folna, liječenje osnovne bolesti, ili npr. eritropoetin). Obrada anemije kod prvog pregleda u hematološkoj ambulanti odvija se u nadležnosti svakog pojedinog hematologa i prema standardu centra koji sudjeluje u istraživanju. Gastroenterološka, ginekološka ili druga obrada ovisi o

indikacije nadležnog ordinariusa/hematologa.

Studija je uključila sve bolesnike koji su dolazili na prve preglede u hematološku ambulantu ili polikliniku u trajanju od 4 mjeseca (01.03-01.07.2019) s preporučenim praćenjem bolesnika u trajanju od 6 mjeseci.

Za jesenski sastanak KroHem-a u Vinkovcima u studenome 2019. cilj nam je pokazati preliminarne rezultate, odnosno osnovne demografske pokazatelle ove studije. Za sada aktivno sudjeluju ispitivači iz 5 hrvatskih centara. Osim KBC Zagreb, do sada su se aktivno uključili OB Šibenik (dr. I. Krečak, dr. V. Gverić Krečak), OB Slavonski Brod (dr. H. Holik), OB Bjelovar (dr. M. Marjanović), OB Varaždin (dr. R. Babok-Flegarić).

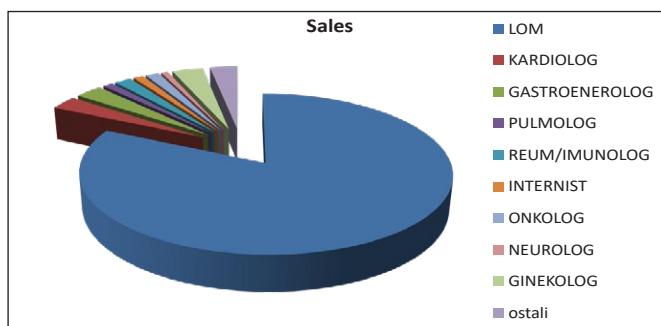
U dosadašnjem tijeku istraživanja ukupno su 3 centra (KBC Zagreb, OB Šibenik, OB Bjelovar) poslala podatke o ukupnom broju bolesnika koji su došli na prvi pregled u navedenom razdoblju, s ukupno 786 bolesnika u ta tri centra. Od toga je broj bolesnika s uputnom dijagnozom anemije prema MKB klasifikaciji iznosio 224, što čini zastupljenost anemije među prvim pregledima od 28,6%.

Između ova tri centra nije bilo značajnije razlike u zastupljenosti bolesnika s anemijom među prvim pregledima (KBC Zagreb 28,4%, OB Šibenik 29,9%, OB Bjelovar 27,6%). Preostala dva centra su poslala podatke o bolesnicima s uputnom dijagnozom anemije (OB Slavonski Brod 30 bolesnika, te OB Varaždin 26 bolesnika) uključujući i rezultate obrade te liječenja bolesnika.

Dakle, u 4 mjeseca u presječnom ispitivanju uključeno je ukupno 280 bolesnika s uputnom dijagnozom anemije na prvi pregled u hematološku ambulanti, a prvotni cilj je bio uključiti barem 200 bolesnika. U ispitivanju je sudjelovalo 25,7% muškaraca (N=72) i 74,3% žena (N=208). Medijan dobi bolesnika uključenih u ovo ispitivanje iznosio je 51,5 godina (raspon

18-89 godina). Veća je zastupljenost žena u životnoj dobi <50 godina, dok se ta razlika s porastom dobi smanjuje (ali je i dalje prisutan veći udio žena u studiji starijih od 50 godina u odnosu na muške vršnjake). Najčešće su bolesnici upućivani na prvi pregled radi anemije od strane izabranog obiteljskog liječnika/liječnika primarne zdravstvene zaštite u 82,1% slučaja. Drugi prema zastupljenosti upućivanja bolesnika na prvi pregled hematologu radi anemije su specijalisti drugih internističkih struka (kardiolozi, gastroenterolozi, imunolozi), zatim ginekolozi, onkolozi i druge specijalnosti (slika 1).

Slika 1. Distribucija bolesnika prema specijalizaciji liječnika koji ih upućuje na prvi pregled hematologu.



Do kraja godine završava se praćenje bolesnika, te postoji mogućnost da se još 1-2 centra uključe s prikupljenim podacima, što bi dalo potpuniju sliku. Tek slijedi detaljna analiza svih podataka i rezultata, što bi u konačnici moglo realizirati i publikacijom u indeksiranom časopisu uz zajednički trud i angažman kolega iz svih uključenih centara, na čemu se još jednom zahvaljujemo.

Literatura:

1. Radman I, Vodanović M, Mandac-Rogulj I, et al. Smjernice Hrvatskog društva za hematologiju HLZ-a i KROHEM-a za zbrinjavanje anemije uzrokovane manjkom željeza. Liječ Vjesn 2019;141:1-13.
2. Camaschella C. Iron deficiency:new insights into diagnosis and treatment. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2015;2015:8-13.
3. Hershko C, Camschella C. How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia. Blood 2014;123(3):326-33.

Aplastična anemija – liječenje

Lana Desnica

Zavod za hematologiju

Klinika za unutarnje bolesti KBC Zagreb

Aplastična anemija (AA) dijeli se na “ne tešku” aplastičnu anemiju (engl. non severe aplastic anemia; NSAA) koju karakterizira smanjena celularnost koštane srži (<30%) i citopenija periferne krvi, no bez kriterija za tešku aplastičnu anemiju (engl. severe aplastic anemia; SAA) (koju karakterizira celularnost koštane srži <25%, i najmanje dva kriterija od sljedećega: ANC < $0,5 \times 10^9/L$, trombociti < $20 \times 10^9/L$, Rtc < $20 \times 10^9/L$), i bez kriterija za vrlo tešku aplastičnu anemiju (engl. very severe aplastic anemia; VSAA) (koju karakteriziraju kriteriji za SAA, te neutrofili < $0,2 \times 10^9/L$).¹

Vrlo važno za naglasiti je da će otprilike 15% bolesnika s AA koji su liječeni imunosupresivnim terapijom (IST) razviti MDS ili AML, otprilike 10% (3-26%) razviti će citogenetske promjene u tijeku bolesti (najčešće monosomiju 7/del 7 (7q), trisomiju 8, del (13q), te trisomiju kromosoma 6, 15 i 21). Monosomija 7 korelira s lošijom prognozom, kao i lošijim odgovorom na IST i većom šansom progresije u MDS, a trisomija 8 i del (13q) su povezane s boljom prognozom i boljim odgovorom na IST.² Većina AA bolesnika i više od 60% djece s AA razviju klonalne genetske promjene; najčešće je to razvoj PNH klona (50%), povezan s dobrim odgovorom na IST.³ Somatske mutacije u *MDS-associated* genima (skoro treći na odraslih AA bolesnika): *ASXL1*, *BCOR/BCORL1*, *DNMT3A*-prognostički značaj nije posve jasan, ali neki podaci sugeriraju da su *BCOR* i *BCORL1* povezani s boljim odgovorom na IST i zajedno s *PIGA* mutacijama čine grupu “povoljne” prognoze.⁴

Sportivno liječenje

Transfuzije se trebaju primjenjivati restrikтивno ako je Hb <70 g/L, odnosno individualno, te ako su trombociti < $10 \times 10^9/L$, zbog aloimunizacije i opterećenja željezom. Preporučuje se primjenjivati ozračene pripravke, te trombocite od jednog donora. Nužna je i antifungalna profilaksa zbog visokog mortaliteta invazivnih gljivičnih infekcija – pljesni, osobito *Aspergillus spp.*; preporučuje se vorikonazol ili posakonazol ako su neutrofili < $500 \times 10^9/L$. Također je potrebna *Pneumocystis jiroveci* profilaksa u periodu limfopenije nakon terapije ATG-om (anti timocitnim globulinom), bolje alternativa sulfametoksazolu+trimetoprimu ako je moguće, zbog

mijelosupresije. Profilaksa kinolonima kod VSAA može smanjiti rizik gram negativne sepse, a G-CSF ne poboljšava sveukupno preživljjenje kada se doda IST. Rutinska primjena G-CSF-a se ne preporučuje, već samo kod epizoda febrilne neutropenije.⁵

Liječenje NSAA

Smjernice preporučuju liječenje ako postoji ovisnost o transfuzijama i neutropenija⁵. Prospektivna randomizirana studija uspoređivala je konjski ATG (engl. Horse ATG; hATG) i ciklosporin (CSP) u odnosu na samo CSP, te je nađen bolji ukupni odgovor (engl. Overall response, OR), 74% versus 46% u hATG + CSP skupini. Neovisnost o transfuziji postignuta je u 90% u hATG/CSP skupini, 67% u CSP skupini, dok je petogodošnje sveukupno preživljjenje bilo isto u obje skupine.⁶

Japanska studija pokazala je da 95 bolesnika liječenih hATG plus CSP (medijan do početka liječenja 47 dana) da je ranija terapijska intervencija poželjna, iako smjernice preporučuju opservaciju u slučaju NSAA neovisnu o transfuzijama.⁷

Od ostalih lijekova primjenjuje se daclizumab (anti IL-2 protutijelo) te levamisole u NSAA. Niti jedan od spomenutih lijekova nije superioran standarnoj IST.

Standard liječenja (SAA, VSAA):

Mlađi od 40 godina: *aloTKS (podudaran srodnji donor)*

Stariji od 40 godina: *IST*

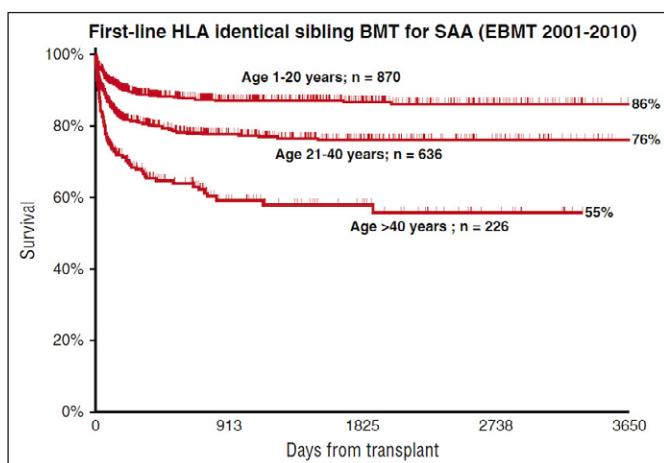
Transplantacija alogeničnih krvotvornih matičnih stanica (aloTKS) jedina je metoda izlječenja za tešku aplastičnu anemiju. “Up-front” transplantacija od HLA-identičnog srodnog standard je liječenja aplastične anemije za bolesnike mlađe od 40 godina, a po nekim radovima i 50 godina starosti.^{8,9}

Za starije bolesnike alogenična transplantacija je metoda izbora nakon neuspjeha liječenja imunosupresivnom terapijom. Trenutno peto godišnje preživljjenje nakon alogenične transplantacije kao prve linije liječenja iznosi oko 80%, te doseže 90% u mlađih pacijenata.^{9,10,11}

Kod bolesnika koji su liječeni transplantacijom koštane srži od HLA identičnog srodnog donora, postoji snažni utjecaj godina - preživljjenje iznosi 82%, 72%, te 53% za bolesnike u dobi 1-20 godina, 21-40,

i više od 40 godina kao rezultat visoke incidencije odbacivanja transplantata i GVHD-a^{11,12} (slika 1.).

Slika 1.



Prema: Bacigalupo A. How I treat aplastic anaemia. Blood. 2017;129(11):1428-1436.

Ishod liječenja teške aplastične anemije znatno se poboljšao u zadnjih desetljeća zbog poboljšanja svih aspekata potporne terapije i zbog uvođenja HLA tipizacije visoke rezolucije kod nesrodnih aloTKS.⁸ Razlika u preživljjenju između aloTKS i liječenja imunosupresivnom terapijom polako se povećava u korist aloTKS.

Danas većina transplantacijskih centara nudi aloTKS za bolesnike koji boluju od teške aplastične anemije, a imaju manje od 50 godina i HLA-podudarnog srodnog donora, te za odabrane bolesnike starije od 50 godina koji su u dobrom kliničkom stanju sa znakovima bolesti koje ukazuju na vjerojatni loš odgovor na imunosupresivnu terapiju (neutrofili ispod $0,2 \times 10^9/L$).⁹

Koje je najbolje vrijeme za transplantaciju? Mnoge studije su pokazale da se najbolji rezultati postižu ako se transplantacija izvede u prva dva mjeseca nakon dijagnoze. Također je pokazano da što je kraće vrijeme do transplantacije to je bolje preživljjenje. Zbog toga, potrebno je što prije pokrenuti pretraživanje za nesrodnog donora, odnosno identificirati potencijalnog haplo-donora.⁸

Kondicioniranje

S obzirom na to da je aplastična anemija nemaligna bolest glavni cilj transplantacije je uspješna funkcija transplantata bez pojave GVHD-a. Nažalost odbacivanje transplantata ostaje i dalje veliki problem u ovoj populaciji bolesnika, pogotovo politransfundiranih zbog čega je iznimno bitna ta limfo- i imunoablativna komponenta kondicioniranja.⁹

Standardni protokol kondicioniranja kod srodnih transplantacija sastoji se od primjene ciklofosfamida 200 mg/kg i ATG-a kod srodnih transplantacija u

mlađih bolesnika.¹³

Kod starijih bolesnika trebaju se primjenjivati protokoli smanjena intenziteta koji uključuju fludarabin i manje doze ciklofosfamida u kombinaciji se ATG-om ili alemtuzumabom. Alemtuzumab u ukupnoj dozi 0,75–1 mg/kg postiže značajnu T-staničnu depresiju uz dobar “engraftment” i prevenciju GVHD-a. Međutim, posljedica mogu biti značajne infektivne komplikacije kao što je viša stopa CMV reaktivacije i teži slučajevi EBV i adenovirusne infekcije. Trenutne preporuke za kondicioniranje glase: Cy u dozi od 50-100 mg/kg (ukupna doza), TBI između 2 i 4 Gy i fludarabin 100-150 mg/m².⁸

Izvor krvotvornih matičnih stanica (koštana srž ili periferna krv)

Krvotvorne matične stanice koštane srži trebale bi se koristiti kao izvor kod svih transplantacija bolesnika koju boluju od aplastične anemije, jer je primjena PBSC (engl. peripheral blood stem cell) povezana s većom indicacijom kroničnog GVHD-a. Studije su pokazale prednost koštane srži u usporedbi s perifernom krvi u srodnih transplantacija zbog veće incidencije kroničnog i manje incidencije akutnog GVHD-a.¹⁴

Trenutno su preporuke da je koštana srž jedini prihvatljiv izvor transplantata za HLA identične srodne transplantacije za SAA. Najmanja doza iznosi 3×10^8 mononuklearnih stanica po kilogramu tjelesne težine, a 2×10^6 CD34+ stanica kao najmanja doza povećava rizik od odbacivanja transplantata.⁹

Za nesrodne transplantacije također koštana srž ima prednost u preživljjenju u odnosu na perifernu krv^{15,16} a u nedavno objavljenoj EMBT studiji periferna krv je najjači negativni čimbenik za preživljjenje u multivarijatnim analizama.¹⁵

U nedavno objavljenom radu pokazani su jednakci rezultati između mlađih od 40 godina i starijih (>40 godina) bolesnika nakon HLA-podudarne srodne transplantacije alogeničnih krvotvornih matičnih stanica koristeći fludarabin u sklopu kondicioniranja.¹⁷

Uspješne transplantacije s pupkovinom kao izvorom transplantata učinjene su najviše kod djece, sveukupno preživljjenje je iznosilo 90%, a stopa GVHD-a bila je niska. Loše strane pupkovine kao izvora transplantata su kasni “engraftment” i prologirana neutropenija.¹⁸

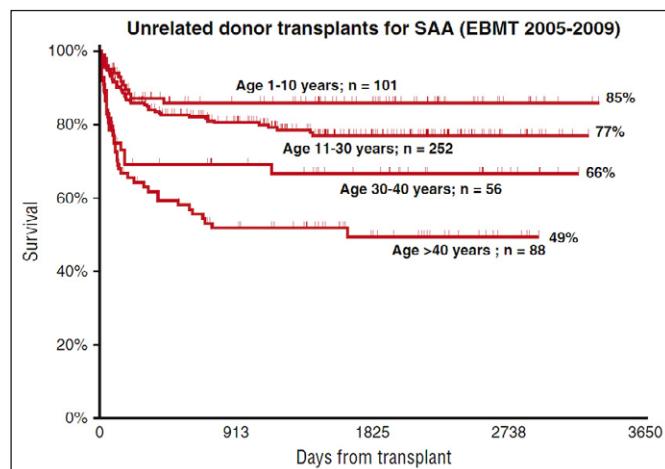
Izbor donora

Idealni nesrodnji donor je muškarac, mlađi od 30 godina, HLA podudaran na lokusima A, B, C, DRB1 te CMV statusa podudarnim s primateljem.

Alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica (aloTKS) u prvoj liniji liječenja za bolesnike mlađe od 40 godina bila je ograničena na srodne transplantacije. Retrospektivna studija na 1450 bolesnika (2005.-2009.) pokazala je da nema značajnije razlike u sveukupnom preživljjenju između transplantacije košrane srži od podudarnog srodnog donora (engl. matched sibling donor, MSD) i nesrodnog donora (engl. matched unrelated donor, MUD), iako je više akutnog i kroničnog GVHD-a bilo u MUD grupi.¹⁹

Pedijatrijska populacija od 29 bolesnika koji su transplantirani od podudarnog nesrodnog donora pokazuje sveukupno preživljjenje i preživljjenje do porgresije bolesti usporedivo s MSD kontrolama, te bolje rezultate u odnosu na IST iz čega proizlazi da se može razmatrati za prvu liniju terapije u pojedinim bolesnika ispod 20 godina²⁰ (slika 2.).

Slika 2.



Prema: Bacigalupo A. How I treat aplastic anaemia. Blood. 2017;129(11):1428-1436.

Mlađi bolesnici koji nemaju podudarnog nesrodnog donora i kod kojih je neuspjela barem jedna linija IST ili su odbacili transplantat kandidati su za haploidentičnu transplantaciju. U literaturi se uglavnom opisuju male serije bolesnika s različitim protokolima kondicioniranja koji uključuju post-transplantacijski ciklofosfamid. Haplo transplantacije treba razmatrati nakon neadekvatnog odgovora na barem jednu liniju imunosupresivne terapije u odsutnosti podudarnog nesrodnog donora.¹¹ Kineska prospektivna multicentrična studija pokazala je 94% uspešan "engraftment" i trogodišnje ukupno preživljjenje od 89% kod 101 bolesnika koji su transplantirani od haploidentičnog donora.²¹ DeZern i suradnici pokazali su vrlo ohrabrujuće rezultate s post-transplantacijskim ciklofosfamidom u 16 bolesnika (13 haploidentičnih i 3 MUD transplantacije); 100% "engraftment" i bez GVHD-a grade 3 ili više.²²

U Europi haploidentične transplantacije koriste se u drugoj liniji s 1-godišnjim preživljjenjem od oko 74%.¹¹

Izbor anti-timocitnog globulina (ATG)

AloTKS kao modalitet liječenja za tešku aplastičnu anemiju uvijek mora uključivati *in vivo* T-staničnu depleciju neovisno o dobi, tipu donora ili izvoru matičnih stanica. Čini se da zečji ATG (Thymoglobulin) bolje štiti od GVHD-a nego konjski.²³

Alemtuzumab, također lijek za *in vivo* T-staničnu depleciju, pokazuje jednak, ako ne i bolji učinak u prevenciji akutnog i kroničnog GVHD-a u usporedbi s Thymoglobulinom u aloTKS za tešku aplastičnu anemiju.²⁴

Imunosupresija nakon transplantacije

Adekvatna imunosupresija nakon transplantacije alogeničnih krvotvornih matičnih stanica potrebna je ne samo zbog prevencije GVHD-a nego i da se osigura i adekvatna supresija domaćina i spriječi odbacivanje transplantata.⁹

Kombinacija ciklosporina i pulsnih doza metotreksata smatra se standardnom post transplantacijskom imunosupresijom. U prospektivnom randomiziranom istraživanju gdje su se uspoređivali ciklosporin+metotreksat i sam ciklosporin u odnosu na mortalitet povezan s transplantacijom iznosio je 3% i 15%. Petogodišnje preživljjenje iznosilo je 94% u CsA/MTX grupi, te 78% u CsA grupi.²⁵

Odbacivanje transplantata predstavlja važan problem; može se javiti i više godina nakon transplantacije, stoga je potrebna dugotrajna provjera kimerizma. CSP treba primjenjivati u dozi oko 300 mcg/L najmanje 9 mjeseci; postupno snižavanje doze do 12 mjeseci.

Imunosupresivna terapija

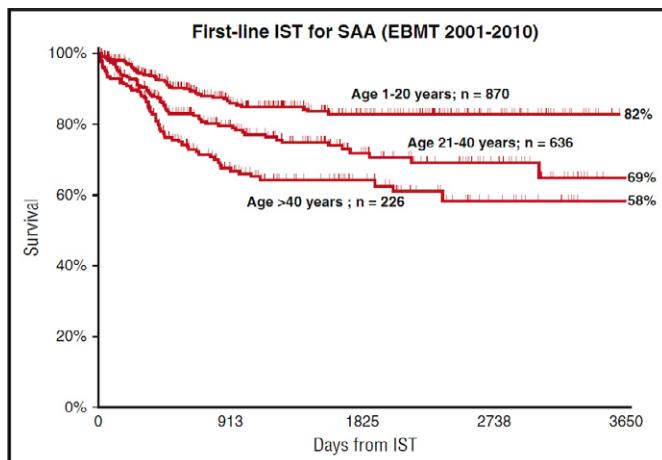
Imunosupresivna terapija (IST) predstavlja prvu liniju liječenja kod NSAA koja zahtijeva liječenje, kod SAA i VSAA kada nema srodnog podudarnog davatelja i u bolesnika od 35-50 godina: konjski ATG (ATGAM, Pfizer) u kombinaciji s ciklosporinom. Preživljjenje prema dobnim skupinama u bolesnika koji su primali IST u prvoj liniji prikazano je na slici 3.

Drugi ciklus se primjenjuje u slučaju lošeg odgovora na prvi ciklus ako bolesnik nije kandidat za MUD ili u slučaju relapsa bolesti. Prospektivne studije pokazale su značajno bolji odgovor nakon 3 i 6 mjeseci i sveukupno preživljjenje u bolesnika liječenih konjskim ATG-om (ATGAM, Pfizer) versus kunićji ATG-om u prvoj liniji terapije.²⁶ Kunićji ATG uzrokuje dužu i dublju limfopeniju nego h-ATG. h-ATG daje se u dozi od 40 mg/kg/dan kroz 4 dana iv kroz 12-18 sati nakon premedikacije (metil-

prednizolon 1mg/kg, antihistaminik). Trombociti trebaju biti između 20-30 x109/l. Ciklosporin se počinje u dozi od 5-15 mg/kg/d podijeljeno u dvije doze kroz 12 mjeseci; postupno smanjivati (25 mg svaka 2-3 mjeseca) kroz 12 mjeseci. Nema gornje dobne granice za primjenu ATG-a, međutim povišen je mortalitet kod bolesnika > 60 god.²⁷

Problemi s imunosupresijom su sljedeći: kod nekih bolesnika nema odgovora, postoji rizik relapsa i klonalne evolucije. Ako ne dođe do odgovora ili nastane relaps (30%) ili ako bolesnik nije kandidat za nesrodnu transplantaciju može se ponoviti drugi ciklus ATG-a (konjski ili kunićji) +-eltrombopag. Klonska evolucija, odnosno citogenetske promjene ili MDS predstavljaju najveći problem zbog čega su potrebne morfološke i citogenetske pretrage nakon IST, poželjno jedanput godišnje.

Slika 3.



Prema: Bacigalupo A. How I treat aplastic anaemia. Blood. 2017;129(11):1428-1436.

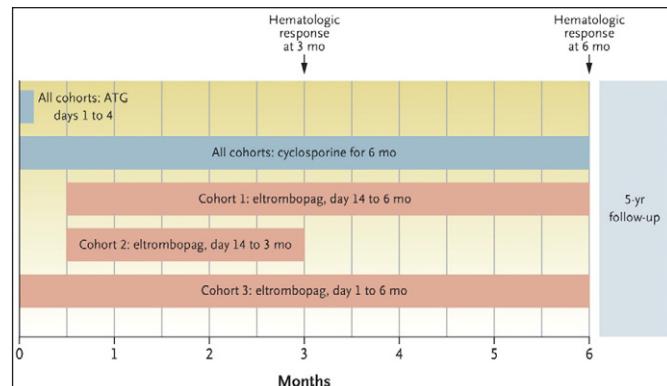
Eltrombopag

Eltrombopag je trenutno velika zvijezda u području netransplantacijskog liječenja aplastične anemije. Eltrombopag je agonist trombopoetinskih receptora, uzima se oralno, selektivno se veže na c-mpl, mjesto vezanja razlikuje se od mjesta vezanja endogenog trombopoetina. Eltrombopag pojačava multilinijsku hematopoezu. Dobri rezultati postižu se u refraktornih bolesnika. U studiji provedenoj na 43 bolesnika početna doza bila je 50 mg uz povećanje doze svaka 2 tjedna za 25 mg do maksimuma od 150 mg. Primarni cilj bio je hematološki odgovor nakon 3 do 4 mjeseca; 17 (40%) bolesnika postiglo je hematološki odgovor. Većina koja je ostala na eltrombopagu nastavila je s poboljšanjem vrijednosti krvne slike. Kod 7 bolesnika došlo je do trilinijskog odgovora, a samo su početne vrijednosti retikulocita bile prediktor odgovora.²⁸

Eltrombopag se počinje koristiti zajedno s CSP i

ATG kao prva linija liječenja - u fazi 1-2 prospективnog istraživanja primarni cilj bio je kompletan hematološki odgovor, normalne ili skoro normalne vrijednosti nakon 6 mjeseci (slika 4).²⁹

Slika 4.



Prema: Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T. Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia. N Engl J Med. 2017;376(16):1540-1550.

U zaključku, HLA podudarna srodna transplantacija alogeničnih krvotvornih matičnih stanica je metoda izbora kod bolesnika mlađih od 40 (50) godina, a imunosupresivna terapija kod starijih. HLA podudarna nesrodnja transplantacija može biti prva linija liječenja za djecu i adolescente zbog boljeg odabira donora i protokola kondicioniranja. Koštana srž je idealan izvor transplantata, ali periferne matične stanice se mogu prihvati kod bolesnika s visokim rizikom zatajenja presatka, te infektivnih komplikacija. Genske mutacije mogu predviđjeti odgovor na IST i pomoći u boljem odabiru pacijenata za aloTKS. Agonisti trombopoetinskih receptora predstavljaju novu obećavajuću terapiju. I dalje postoje značajne "prepreke" u liječenju teške aplastične anemije: mnogi bolesnici nisu kandidati za aloTKS, nastanak relapsa nakon IST ili refraktornost na IST, dugoročno potporno liječenje, te progresija bolesti u MDS ili AML (slika 5.).

Slika 5.

"Unmet needs" u liječenju SAA

AloTKS i IST su trenutne opcije liječenja ali imaju svoja ograničenja¹

- Manje od 30% pacijenata ima HLA-identičnog srodnog donora²
- Alo TKS je komplikirana metoda liječenja s puno komplikacija, uključujući GVHD²

Nakon IST može doći do relapsa¹

- Druga linija liječenja s ATG i CSP ima varijabilne stopne odgovora od 27-77% u refraktornih pacijenata, i odgovor je često puno lošiji^{3,4}

Dugoročno potporno liječenje uključuje brojne komplikacije⁵

- Preopterećenje željezom
- Aloimunizacija⁶

Progresija s razvojem citogenetskih promjena - MDS, AML⁷ javlja se u 10-15% /10 godina^{7,8}

1. Townsley DM, et al. Int J Hematol 2013;98:48-55; 2. Brodsky RA, et al. Lancet 2005;365:1647-1656; 3. Scheinberg P, et al. Br J Haematol 2006;133:622-627; 4. LeBlanc ED, et al. Blood 2012;120:1185-1196; 5. Scheinberg P, et al. Leuk Lymphoma 2004;45:433-440; 6. Dutch Blood Transfusion Guideline. Available from: <http://www.sanguinenrepositorydocumenten/ned/prod-en-dmhs/28724/blood-transfusion-guideline.pdf>. Accessed April 2016; 7. Scheinberg P, et al. Blood 2012;120:1185-1196; 8. Maciejewski JP, et al. Leuk Lymphoma 2004;45:433-440.

Literatura:

1. Camitta BM, Rappeport JM, Parkman R, Nathan DG. Selection of patients for bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. *Blood*. 1975;45(3):355-363.8.
2. Holbro A, Jotterand M, Passweg JR, Buser A, Tichelli A, Rovó A. *Haematologica*. 2013 Apr;98(4):e46-7.; Comment to "Favorable outcome of patients who have 13q deletion: a suggestion for revision of the WHO 'MDS-U' designation" *Haematologica*. 2012;97(12):1845-9.
3. Sugimori C, Chuhjo T, Feng X, Yamazaki H, Takami A, Teramura M, Mizoguchi H, Omine M, Nakao S. Minor population of CD55-CD59- blood cells predicts response to immunosuppressive therapy and prognosis in patients with aplastic anemia.; *Blood*. 2006 Feb 15;107(4):1308-14
4. Yoshizato T, Dumitriu B, Hosokawa K, Makishima H, Yoshida K, Townsley D, Sato-Otsubo A, Sato Y, Liu D, Suzuki H, Wu CO, Shiraishi Y, Clemente MJ, Kataoka K, Shiozawa Y, Okuno Y, Chiba K, Tanaka H, Nagata Y, Katagiri T, Kon A, Sanada M, Scheinberg P, Miyano S, Maciejewski JP, Nakao S, Young NS, Ogawa S. Somatic Mutations and Clonal Hematopoiesis in Aplastic Anemia; *N Engl J Med*. 2015 Jul 2;373(1):35-47.
5. Killick SB, Bown N, Cavenagh J et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia; *Br J Haematol*. 2016 Jan;172(2):187-207.
6. Marsh, J., Schrezenmeier, H., Marin, P., Ilhan, O., Ljungman, P., McCann, S., Socie, G., Tichelli, A., Passweg, J., Hows, J., Raghavachar, A., Locasciulli, A., Bacigalupo, A. (1999) Prospective randomized multicenter study comparing cyclosporin alone versus the combination of antithymocyte globulin and cyclosporin for treatment of patients with non severe aplastic anemia: a report from the European Blood and Marrow Transplant (EBMT) Severe Aplastic Anaemia Working Party; *Blood*, 93, 2191–2195.
7. Nishikawa E, Yagasaki H, Hama A, Yabe H, Ohara A, Kosaka Y, Kudo K, Kobayashi R, Ohga S, Morimoto A, Watanabe KI, Yoshida N, Muramatsu H, Takahashi Y, Kojima S.; Long-term outcomes of 95 children with moderate aplastic anemia treated with horse antithymocyte globulin and cyclosporine. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 May;64(5).
8. Meyers G, Maziarz RT. Is it time for a change? The case for early application of unrelated allo-SCT for severe aplastic anemia; *Bone Marrow Transplant*. 2010 Oct;45(10):1479-88.
9. M Aljurf, H Al-Zahrani, MT Van Lint, JR Passweg; Standard treatment of acquired SAA in adult patients 18–40 years old with an HLA-identical sibling donor; *Bone Marrow Transplantation* (2013) 48, 178–179
10. Armand P, Antin J. Allogeneic stem cell transplantation for aplastic anemia; *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 505–516.
11. Bacigalupo A, How I treat aplastic anaemia *Blood*. 2017 Mar 16;129(11):1428-1436.
12. Gupta V, Eapen M, Brazauskas R, et al. Impact of age on outcomes after bone marrow transplantation for acquired aplastic anemia using HLA-matched sibling donors.; *Haematologica*. 2010;95(12):2119-2125
13. Storb R, Etzioni R, Anasetti C, et al. Cyclophosphamide combined with antithymocyte globulin in preparation for allogeneic marrow transplants in patients with aplastic anemia; *Blood*. 1994;84(3):941-949.
14. Bacigalupo A, Socié G, Schrezenmeier H et al. Bone marrow versus peripheral blood as the stem cell source for sibling transplants in acquired aplastic anemia: survival advantage for bone marrow in all age groups; *Haematologica*. 2012 Aug;97(8):1142-8.
15. Bacigalupo A, Socié G, Hamadji RM, Aljurf M. Current outcome of HLA identical sibling versus unrelated donor transplants in severe aplastic anemia: an EBMT analysis.; *Haematologica*. 2015 May;100(5):696-702.
16. Eapen M, Le Rademacher J, Antin JH, et al. Effect of stem cell source on outcomes after unrelated donor transplantation in severe aplastic anemia; *Blood*. 2011 Sep 1;118(9):2618-21.
17. Shin SH, Jeon YW, Yoon JH, Comparable outcomes between younger (>40 years) and older (>40 years) adult patients with severe aplastic anemia after HLA-matched sibling stem cell transplantation using fludarabine-based conditioning.; *Bone Marrow Transplant*. 2016 Nov;51(11):1456-1463.
18. Pagliuca S, Peffault de Latour R, Volt F et. al. Long-Term Outcomes of Cord Blood Transplantation from an HLA-Identical Sibling for Patients with Bone Marrow Failure Syndromes: A Report From Eurocord, Cord Blood Committee and Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation.; *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017 Nov;23(11):1939-1948.
19. Bacigalupo A, Socié G, Hamadji RM, Current outcome of HLA identical sibling versus unrelated donor transplants in severe aplastic anemia: an EBMT analysis.; *Haematologica*. 2015 May;100(5):696-702.
20. Dufour C, Veys P, Carraro E et al. Similar outcome of upfront unrelated and matched sibling stem cell transplantation in idiopathic paediatric aplastic anaemia. A study on behalf of the UK Paediatric BMT Working Party, Paediatric Diseases Working Party and Severe Aplastic Anaemia Working Party of EBMT.; *Br J Haematol*. 2015 Nov;171(4):585-94.
21. Xu LP, Wang SQ, Wu DP et al. Haplotype-identical transplantation for acquired severe aplastic anaemia in a multicentre prospective study; *Br J Haematol*. 2016 Oct;175(2):265-274.
22. DeZern AE, Zahirak M, Symons H et al. Alternative Donor Transplantation with High-Dose Post-Transplantation Cyclophosphamide for Refractory Severe Aplastic Anemia; *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017 Mar;23(3):498-504.
23. Andrea Bacigalupo. Antithymocyte Globulin And Transplants For Aplastic Anemia; *Haematologica* July 2017 102: 1137-1138.
24. Marsh JC, Gupta V, Lim Z, et al. Alemtuzumab with fludarabine and cyclophosphamide reduces chronic graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation for acquired aplastic anemia; *Blood*. 2011;118(8):2351-2357.
25. Locatelli F, Bruno B, Zecca M, Van-Lint MT, McCann S, Arcese W et al. Cyclosporin A and short-term methotrexate versus cyclosporin A as graft versus host disease prophylaxis in patients with severe aplastic anemia given allogeneic bone marrow transplantation from an HLA-identical sibling: results of a GITMO/EBMT randomized trial; *Blood* 2000; 96: 1690–1697.
26. Marsh JC, Bacigalupo A, Schrezenmeier H et al. Prospective study of rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for aplastic anemia from the EBMT Severe Aplastic Anaemia Working Party; *Blood*. 2012 Jun 7;119(23):5391-6.
27. Miano M, Dufour C. The diagnosis and treatment of aplastic anemia: a review; *Int J Hematol*. 2015 Jun;101(6):527-35.
28. Desmond R, Townsley DM, Dumitriu B. Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug; *Blood*. 2014 Mar 20;123(12):1818-25.
29. Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T. Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia; *N Engl J Med*. 2017 Apr 20;376(16):1540-1550.

Klasifikacija autoimunosnih hemolitičkih anemija

Mirela Raos¹, Dražen Pulanić^{2,3}, Marija Lukić¹, Matea Vinković⁴, Branka Golubić Ćepulić^{1,3}

¹Klinički zavod za transfuzijsku medicinu i transplantacijsku biologiju, KBC Zagreb

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

³Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

⁴Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu

Autoimunosna hemolitička anemija (AIHA) je rijetka autoimunosna bolest karakterizirana hemolizom povezanim s prisustvom imunoglobulina (IgG, IgM ili IgA) i/ili komponenata komplementa sustava na eritrocitima, a obično se dokazuje pozitivnim direktnim antiglobulinskim testom (DAT). Slobodna autoprotutijela nisu nužno prisutna u serumu bolesnika s AIHA, ali kada količina autoprotutijela premaši vezna mjesta na eritrocitima, otkrivaju se pozitivnim indirektnim antiglobulinskim testom (IAT).

Učestalost AIHA-e procjenjuje se od 1 do 3 na 100 000 stanovnika godišnje¹. U patogenezi postoji disregulacija imunološkog sustava s nemogućnošću razlikovanja vlastitog od tuđeg. Mehanizmi koji su uključeni u razvoj AIHA nisu u potpunosti poznati. Općenito, postoji blokada središnje tolerancije tijekom rane diferencijacije T i B stanica, ili periferne tolerancije regulirane CD4+/CD25+T stanicama (T_{regs}) i CD8+ supresorskim T limfocitima. Ostali mehanizmi uključuju poliklonalnu aktivaciju limfocita virusnim infekcijama, molekularnu mimikriju između vlastitih i stranih antigena ili pojavu 'zabranjenih' klonova, kao što je to kod limfoproliferativnih bolesti².

Prije postavljanja dijagnoze AIHA-e, potrebno je isključiti druge moguće uzroke hemolize, kao što su nasljedne i stečene hemolitičke bolesti koje mogu biti imune (uzorkovane aloprotutijelima, nekim lijekovima) i neimune (npr. kod infekcija, paroksizmalne noćne hemoglobinurije, hipersplenizma, disseminirane intravaskularne koagulacije, trombotske mikroangiopatije, itd.).

Pozitivan polispecifični DAT dokazuje prisutnost IgG i/ili C3d komponente komplementa vezanih na eritrocite. Ako je DAT negativan, a prisutni su znaci hemolize, AIHA se ne smije isključiti. Negativan DAT može se objasniti vrlo malom količinom IgG vezanog na eritrocite ili vezanim IgA ili IgM. Pozitivan DAT nije specifičan test i povezan je s drugim bolestima s aktivacijom imunosnog sustava ili povišenom razinom globulina, kao npr. kod malignih bolesti, autoimunosnih bolesti, infekcija, bolesti jetre, bolesti bubrega ili primjene imunoglobulina (intravenskih imunoglobulina, RhD hiperimunog gamaglobulina, antitimocitnog ili antilimfocitnog

gamaglobulina) i raznih drugih lijekova.

Stopa hemolize i težina anemije ovise o serološkim karakteristikama autoprotutijela, kao što su razred protutijela (IgG, IgM, IgA), podrazred IgG protutijela (IgG_1 , IgG_2 , IgG_3 , IgG_4) i sposobnosti aktivacije komplementa. Kada su uključena IgG autoprotutijela hemoliza je ekstravaskularna, a ovisno o podrazredu IgG protutijela (IgG_1 jače aktivira komplement od IgG_1 , dok IgG_2 i IgG_4 podrazredi nisu značajni), aktiviran je komplement do C3b komponente. Kada su uključena IgM autoprotutijela hemoliza može biti ekstravaskularna ili intravaskularna. IgM jako aktivira komplement do C3b komponente, a aktivacija se može nastaviti i rezultirati intravaskularnom hemolizom stvaranjem MAC kompleksa (eng. membrane attack complex).

Seroški se AIHA, prema temperaturnom rasponu autoprotutijela, može podijeliti na toplu (65% do 70%), hladnu (20% do 25%) ili miješanu (8%)³. Hladna AIHA dijeli se na bolest hladnih aglutinina (eng. Cold agglutinin disease, CAD), posredovanu hladnim aglutininima i paroksizmalnu hladnu hemoglobinuriju (eng. Paroxysmal cold hemoglobinuria, PCH), posredovanu hladnim hemolizinima. CAD treba razlikovati od sekundarnog sindroma hladnih aglutinina (eng. Cold agglutinin syndrome, CAS), sličnog, ali neuobičajenog poremećaja koji komplicira osnovnu bolest⁴. Slučajevi hladne AIHA-e uzrokovani IgG hladnim autoprotutijelima (PCH) smatraju se vrlo rijetkim. Međutim, sve je više dokaza o atipičnim slučajevima koji se teško dijagnosticiraju, uglavnom se radi o DAT negativnim AIHA-ama (5%), koji su teški i relapsirajući s mogućim smrtnim ishodom, kao npr. kod tople AIHA uzrokovane toplim IgM autoprotutijelima⁵. U tipičnim slučajevima, toplu AIHA-u karakterizira prisustvo IgG na eritrocitima bolesnika i/ili u serumu koji reagira u IAT-u, hladnu AIHA-u karakterizira prisutnost C3d na eritrocitima bolesnika i IgM autoprotutijela s visokim titrom na 4°C (> 64) i/ili temperaturnim rasponom od 30°C ili većim u serumu, dok je miješana AIHA kombinacija toplih IgG i hladnih IgM autoprotutijela. Međutim svi slučajevi AIHA-e se ne uklapaju u ove kategorije. IgG-om posredovanu

hladnu AIHA-u (PCH) karakterizira prisutnost C3d na eritrocitima bolesnika i IgG hladno autoprotofijelo u serumu otkriveno Donath-Landsteiner testom, a atipične slučajeve IgM tople AIHA-e karakterizira prisutnost C3d (i IgM) na eritrocitima bolesnika i aglutinin u serumu reaktiviran na 37°C. Serološke karakteristike autoprotofijela prema vrsti AIHA-e prikazane su u tablici 1.

Tablica 1. Serološke karakteristike autoprotofijela u bolesnika s autoimunom hemolitičkom anemijom

	Topla AIHA	CAD CAS	PCH	Miješana AIHA
Ig	IgG	IgM	IgG	IgG+IgM
DAT poly	+	+	+	+
DAT mono anti-IgG	+	-	-	+
DAT mono anti-C3d	+ ili -	+	+	+
IAT	+	-	-	+
Eluat	+	-	-	+
Specifičnost prototijela	Polispecifično Rh/ostali	I/i	P	Polispecifično Rh/ostali, I/i

CAD (eng. Cold Agglutinin Disease), bolest hladnih aglutinina; CAS (eng. Cold Agglutinin Syndrome), sindrom hladnih aglutinina; PCH (eng. Paroxysmal Cold Haemoglobinuria), parkosizmalna hladna hemolobinurija; Ig, immunoglobulin; DAT poly, polispecifični direktni antiglobulinski test; DAT mono, monospecifični direktni antiglobulinski test, IAT, indirektni antiglobulinski test

Tablica 2. Podjela autoimunosnih hemolitičkih anemija

Toplo reaktivno autoprotofijelo
- Primarna topla AIHA
- Sekundarna topla AIHA
- maligna bolest (CLL, limfom, solidni organ), infekcija (HCV, HIV, CMV, VZV), autoimmune bolesti (SLE, RA, PBC, ulcerozni kolitis), imunodeficiencije (CVID), stanje nakon transplantacije
Hladno reaktivno autoprotofijelo
a) Posredovano hladnim aglutininima
- Primarna bolest hladnih aglutinina (Cold Agglutinin Disease, CAD)
- Sekundarni sindrom hladnih aglutinina (Cold Agglutinin Syndrome, CAS)
- maligna bolest (CLL, limfom, solidni organ), infekcija (<i>Mycoplasma pneumoniae</i> , virusne infekcije - IM, EBV, CMV, HCV, HIV, VZV, Rubella virus, Parvo B19), autoimmune bolesti
a) Posredovano hladnim hemolizinima
- Primarna paroksizmalna hladna hemoglobinurija (Paroxysmal Cold Haemoglobinuria, PCH)
- Sekundarna paroksizmalna hladna hemoglobinurija (Paroxysmal Cold Haemoglobinuria, PCH)
- infekcija (Influenza, CMV, IM, Adenovirus, VZV, Morbilli virus, Mumps virus, <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>E. coli</i>)
Miješana hladno i toplo reaktivna autoprotofijela
- Primarna miješana AIHA
- Sekundarna miješana AIHA
- maligna bolest (limfom), autoimmune bolesti (SLE), infekcija

CLL, kronična limfocitna leukemija; CMV, citomegalovirus; CVID, obična varijabilna imunodeficiencija; EBV, Epstein Barr virus;

HCV, virus hepatitis C; HIV, virus humane imunodeficiencije; VZV, varicella zoster virus; IM, infekcionalna mononukleosa, PBC, primarna biljarna ciroza; RA, reumatoidni artritis; SLE, sistemski lupus eritematodes

Klinički, AIHA može biti primarna (50%) ili sekundarna u sklopu limfoproliferativnih poremećaja (20%), autoimune bolesti (20%), tumora i infekcija⁶. Klasifikacija AIHA prikazana je u tablici 2. Međutim, zanimljivo je da su u bolesnika s primarnim CAD-om dokazani klonski limfoproliferativni poremećaji koštane srži, u većini slučajeva morfološki se radi o limfomu⁷. Također, sve je više dokaza da AIHA može biti komplikacija transplantacije matičnih hematopoetskih stanica⁸. U sklopu Radne skupine za benigne hematološke bolesti Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti KroHem u tijeku je studija o AIHA-ama u više hematoloških centara u Hrvatskoj za razdoblje 2019. do 2020. godine, temeljem čega će se utvrditi karakteristike AIHA, standardi liječenja i ishodi liječenja bolesnika s AIHA-ama u Hrvatskoj.

Literatura:

1. Petz LD, Garratty C. Immune hemolytic anemia. 2nd ed. 2004. Churchill Livingstone.
2. Barcellini W. New Insights in the Pathogenesis of Autoimmune Hemolytic Anemia. Transfus Med Hemother. 2015;42(5):287-93.
3. Liebman HA, Weitz IC. Autoimmune Hemolytic Anemia. Med Clin North Am. 2017;101(2):351-59.
4. Berentsen S, Randen U, Tjønnfjord GE. Cold agglutinin-mediated autoimmune hemolytic anemia. Hematol Oncol Clin North Am. 2015;29(3):455-71.
5. Barcelini W, Fattizzo B, Zaninoni A, Radice T, Nichele I, Di Bona E, Lunghi M, Tassinari C, Alfinito F, Ferrari A, Leporace AP, Niscola P, Carpenedo M, Boschetti C, Revelli N, Villa MA, Consonni D, Scaramucci L, De Fabritiis P, Tagariello G, Gaidano G, Rodeghiero F, Cortelezzi A, Zanella A. Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: a GIMEMA study of 308 patients. Blood. 2014;124:2930-6.
6. Bass GF, Tuscano ET, Tuscano JM. Diagnosis and classification of autoimmune hemolytic anemia. Autoimm Rev. 2014;13(4-5):560-4.
7. Berentsen S, Ulvestad E, Langholm R, Beiske K, Hjorth-Hansen H, Ghanima W, Sørbo JH, Tjønnfjord GE. Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients. Haematologica. 2006;91(4):460-6.
8. Wang M, Wang W, Abeywardane A, Adikarama M, McLornan D, Raj K, de Lavallade H, Devereux S, Mufti GJ, Pagliuca A, Potter VT, Mijatovic A: Autoimmune hemolytic anemia after allogenic hematopoietic stem cell transplantation analysis of 533 adult patients who underwent transplantation at King's College Hospital. Biol Blood Marrow Transplant. 2015; 21(1):60-6.

Gaucherova bolest

Nadira Duraković

Zavod za hematologiju

Klinika za unutarnje bolesti KBC Zagreb

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Gaucherovu bolest prvi je put opisao Philippe Gaucher 1882. godine, kada je za temu svoje doktorske disertacije odabrao slučaj mlade žene s masivnom splenomegalijom, trombocitopenijom, anemijom te pojačanom sklonošću krvarenju. Gaucher je tada na obdukciji utvrdio da je slezena infiltrirana neobičnim velikim stanicama te (krivo) prepostavio da je bolest neki oblik maligne hematološke bolesti.

Danas znamo da su te stanice makrofazi u kojima se nakuplja supstrat deficijentnog enzima glukocerebrozidaze, glukozilceramid i glukozilsfingozin. U čast Philippeu Gaucheru, koji ih je prvi opisao, zovemo ih Gaucherove stanice, dok je bolest manjka enzima glukocerebrozidaze nazvana Gaucherova bolest. Iako je bolest opisana još davne 1882. godine tek je otkriće stanične organele lizozoma 1955. od strane belgijskog biologa Christiana de Duvea te kasnije identifikacija enzima odgovornog za nastanak bolesti 1966. godine od strane istraživača Roscoea Bradyja do kraja razjasnila patogenezu bolesti i omogućila razvoj terapije.

Gaucherova bolest rijetka je nasljedna metabolička bolest, jedna od lizozomskih bolesti nakupljanja vjerojatno najčešće pojavnosti među tom skupinom rijetkih bolesti, a svakako prototip svih sfingolipidoza. Gaucherova bolest bila je prva sfingolipidoza koja je uspješno liječena alogeničnom transplantacijom koštane srži i prva kod koje je uspješno primjenjena enzimska nadomjesna terapija, što je dovelo do znatnijeg interesa farmaceutske industrije za tu skupinu rijetkih bolesti i širenja koncepta enzimske nadomjesne terapije na druge lizozomske bolesti nakupljanja. Prva je bolest i kod koje se uspješno koristi terapija smanjenja supstrata, novi koncept liječenja lizozomskih bolesti nakupljanja gdje se one-mogućavanjem sinteze supstrata deficijentnog enzima smanjuje njegovo nakupljanje.

Gaucherova bolest je rijetka, prevalencije otprilike između 1 : 60.000 i 1 : 100.000 stanovnika, dok je godišnja incidencija Gaucherove bolesti u općoj populaciji 1 : 60.000 rođenih, a u populaciji aškenaskih židova je češća i javlja se u 1 : 1000 rođenih.

Bolest se tradicionalno dijeli u tri klinička fenotipa: tip 1, koji je najčešći i odlikuje ga izostanak

neuroloških simptoma te vrlo varijabilna težina kliničke prezentacije; tip 2 odnosno akutni neuropatski oblik kod kojeg je neurološka simptomatologija prisutna od rođenja te tip 3, kronični neuropatski oblik kod kojeg je prisutna neurološka simptomatologija a prezentira se u djetinjstvu i uglavnom ima nešto blaži tijek u odnosu na tip 2. Danas se smatra da se bolest ne treba dijeliti na fenotipove, već da je riječ samo o širokom spektru prezentacije ovisno o tome da li se nakuplja supstrat u središnjem živčanom sustavu i kojom brzinom.

Bolest je nasljedna, autosomno recesivna te je potrebno da oba roditelja budu nositelji promjene na genu za glukocerebrozidazu. Gen se nalazi na 1q21 kromosomu, a do sada je opisano više od 420 različitih mutacija koje mogu dovesti do manifestne bolesti.

Gaucherova bolest je multisistemska, progresivna bolest s vrlo varijabilnom kliničkom slikom. Manjak enzima glukocerebrozidaze dovodi do nakupljanja glukozilceramida i glukozilsfingozina u makrofazima. S obzirom na to da se makrofazi uglavnom nalaze u slezeni, jetri, koštanoj srži te dijelom u plućima posljedično dolazi do razvoja splenomagalije, hepatomegalije, trombocitopenije, anemije te koštanih manifestacija bolesti (osteoporoze, fraktura, osteonekroze te avaskularne nekroze zglobova).

Gaucherovu bolest u odrasloj dobi najčešće otkriju hematolozi, jer se zbog dva najčešće prisutna prezentirajuća znaka, trombocitopenije i splenomegalije, takvi bolesnici upravo njima upućuju na pregled. Trombocitopenija je prisutna u gotovo svih bolesnika kod dijagnoze a nastaje uglavnom kao posljedica splenomegalije, dok progresijom bolesti i infiltracija koštane srži doprinosi progresiji trombocitopenije. Liječniku oboljeli često dolaze i zbog poteškoća prouzročenih povećanom slezenom (povećanje abdomena, napetost abdomena, rana sitost i smanjenje tjelesne težine) te zbog sklonosti krvarenju zbog trombocitopenije (produženo krvarenje nakon zahvata, sklonost stvaranju modrica). Sklonost krvarenju je tim veća u ovih bolesnika jer uz trombocitopeniju imaju uobičajeno manjak aktivnosti faktora IX i XI čija etiologija za sada nije razjašnjena, no

doprinosi poremećaju zgrušavanja kod tih bolesnika. Nakupljeni supstrat također aktivira makrofage, a ta aktivacija dovodi do pojačanog lučenja upalnih citokina, koji zatim dovode do aktivacije B limfocita, razvoja proupatnog okoliša te učestali nalaz poliklonske, ali i monoklonske gamapatije u oboljelih od Gaucherove bolesti. Tako oboljeli od Gaucherove bolesti često imaju poliklonski porast gama-globulina a u toj je populaciji veća incidencija monoklonske gamapatije i multiplog mijeloma nego u općoj populaciji. U dječjoj dobi je uz navedene simptome prisutan i zastoj u rastu.

Iako je riječ o rijetkoj bolesti, simptomi bolesti nimalo neuobičajeni ni rijetki, osobito u hematološkoj ambulanti. Klinička slika ne mora biti snažno izražena, pa bi nas tako svaki slučaj nejasne trombocitopenije i/ili splenomegalije, osobito uz anamnestički podatak o bolovima u kostima, trebao nagnati da pomislimo na Gaucherovu bolest i testiramo. Zašto? Zato što postoji učinkovita i nama dostupna terapija ove bolesti.

Roscoe Brady i suradnici su, nakon identifikacije enzima čiji smanjeni rad uzrokuje Gaucherovu bolest, razvili su i prvi oblik enzimske nadomjesne terapije. Iz placenti je izdvajan enzim te primjenjivan s velikim uspjehom u oboljelih u okviru kliničkog ispitivanja, pa je 1991. taj oblik lijeka, placentalna algluceraza, dobila i odobrenje FDA za upotrebu u oboljelih od Gaucherove bolesti. Uskoro je placentalni oblik zamijenjen formulacijom lijeka dobivenim rekombinantnom DNA tehnologijom, a danas imamo nekoliko jednakovrijednih oblika enzimske nadomjesne terapije, od kojih su dva oblika, imigluceraza i velagluceraza alfa, dostupne za primjenu u RH. Enzimska nadomjesna terapija primjenjuje se svakih 14 dana, u infuziji tijekom 90 minuta. Postoji mogućnost i kućne primjene lijeka, no nepovoljni čimbenici u pokušaju organizacije takve primjene, koja bi sigurno bila ugodnija bolesnicima, manje interferirala s njihovom dnevnom rutinom, poslom, a i značajnije smanjila opterećenje zdravstvenog sustava, jest nemogućnost nabave lijeka putem lokalnih ljekarni i sigurne dopreme lijeka do bolesnika a da se ne prekine hladni lanac s obzirom na to da je riječ o iznimno osjetljivim pripravcima.

Osim enzimske nadomjesne terapije danas je dostupna i terapija smanjenja supstrata deficijentnog enzima. Naime, 2015. godine odobrena je primjena eliglustata, lijeka koji inhibira djelovanje glukozilceramid sintetaze, enzima odgovornog za sintezu glukozilceramida. Na taj se način deficijentno djelovanje enzima glukocerebrozidaze dovodi u rav-

notežu sa smanjenim stvaranjem njegova supstrata te tako onemogućava nakupljanje u makrofazima. Velika prednost tog načina liječenja je da je riječ o peroralnoj terapiji, što uvelike pomaže u kvaliteti života bolesnika, a i smanjuje opterećenje zdravstvenog sustava jer se ne troše resursi dnevnih bolnica u primjeni terapije. Nepovoljna je činjenica da se eliglustat gotovo u potpunosti metabolizira putem CYP2D6 citokroma te stoga ulazi u interakciju s mnogim lijekovima, a ultra-brzi metabolizatori ne mogu primati ovaj lijek budući da kod njih nije djelotvoran.

Uz primjerenu dozu i redovitu primjenu enzimske nadomjesne terapije ili terapije smanjenja supstrata značajno se unapređuje kvaliteta života bolesnika s Gaucherovom bolesti te produžuje očekivano trajanje života. Oni postaju sposobni za obavljanje svakodnevnih zadataka, sposobni za rad, dok su izgledi ženskih bolesnica za ostvarenjem trudnoće i urednim iznašanjem trudnoće uz primjereno liječenje znatno unaprijedjeni. Izrazito je bitno bolest otkriti na vrijeme, prije nego što se razviju oštećenja koja nisu reverzibilna, kao što su koštane lezije te avaskularne nekroze velikih zglobova koje čak ni uz adekvatnu terapiju nije moguće znatno unaprijediti. Gaucherova bolest je rijetka bolest koju karakteriziraju ne tako rijetki simptomi, i često godinama ostaje neprepoznata. Na svima nama je da to promijenimo.

Prijedlog registra KroHem-a za stečenu hemofiliju

Marijo Vodanović^{1,2}, Silva Zupančić Šalek^{1,3}, Dražen Pulanić^{1,4}, Ana Boban^{1,4}, Renata Zadro⁵, Desiree Coen Herak⁵, Marija Miloš⁵, Igor Aurer^{1,4}

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

² Zdravstveno veleničilište Zagreb

³ Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

⁴ Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

⁵ Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinički bolnički centar Zagreb

Epidemiologija i klinička slika stečene hemofilije

Stečena hemofilija (SH) je rijetki, stečeni poremećaj koagulacije s pojavom krvarenja koja mogu biti potencijalno smrtonosna ako se pravovremeno ne prepozna i ne započne liječenje. Incidencija stečene hemofilije iznosi 1-2/milijun stanovnika.¹ Ovaj poremećaj koagulacije karakterizira pojava autoprotofijela na faktore zgrušavanja, najčešće na faktor VIII. Incidencija SH raste s dobi. Znatno je rjeđa prije 65 godine (incidencija 0.3/1.000.000) a iznad 85. godine znatno raste (15/1.000.000).

Medijan dobi bolesnika kod dijagnoze iznosi od 70-74 godine a podjednako zahvaća muškarce i žene.

SHA definiramo kao prisutnost neutralizirajućih FVIII inhibitora $\geq 0,6$ BU/ml i snižena aktivnost FVIII < 50%.^{2,7}

Fenotip krvarenja drukčiji nego kod nasljedne hemofilije. Najčešće su opsežna mukokutana krvarenja (ekhimoze, purpure), prisutna su i krvarenja u mišiću i unutrašnje šupljine (retroperitoneum, gastrointestinalno, medijastinum). Potrebno je izbjegavati sve invazivne postupke dok su hemartroze iznimno rijetke. Nema povezanosti između težine krvarenja i aktivnosti FVIII.⁶⁻⁸

Krvarenje u bolesnika sa stečenom hemofilijom u odnosu na nasljednu hemofiliju

Stečena hemofilija je najčešće idiopatska dok je u nešto manje od polovice slučajeva poznat uzrok. Najčešće su to autoimune i zločudne bolesti, zatim trudnoća, reakcije preosjetljivosti na lijekove, kožne bolesti i infekcije (slika 1).⁴⁻⁷

Slika 1. Hematomi po koži nogu, akutno očitovanje kod bolesnika oboljelog od stečene hemofilije.



Smrtnost od fatalnog krvarenja je najviša u prvih 30 dana(5-10%) usprkos uspješnom liječenju. Ipak je smrtnost dosta manja u odnosu na prva istraživanja kad je iznosila 22%, u GTH registru iznosi 2,9%, u SACHA registru 3,5% i u registru EACH2 4.5%.¹⁻⁷

Dijagnostički postupnik/algoritam u stečenoj hemofiliji

Na stečenu hemofiliju treba posumnjati kod pojave nepredviđenog spontanog krvarenja ili nakon manje traume (npr. postavljanje CVK, intramuskarne injekcije, endoskopski zahvati, nakon kirurških zahvata) i negativnom obiteljskom anamnezom za krvarenja.

Autoprotofijela u SH su poliklonska IgG1 i IgG4 klase (rjeđe IgM ili IgA), djeluju na iste domene kao aloprotoprotofijela (A2,A3 i C2) što dovodi do interakcije s FIX, fosfolipidima, vWF. Razina FVIII ne korelira s titrom protutijela zbog kompleksne kinetike inaktivacije drugog reda.^{9,10,11}

Glavni dijagnostički test kod sumnje na SH jest aPTV (aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme) koje se ne korigira dodavanjem normalne plazme u testu miješanja (eng. „mixing test“). Test miješanja bolesnikove plazme i normalne plazme u različitim razrjeđenjima mora se odrediti prije i nakon inkubacije na temperaturi od 37°C kroz 2 sata, jer inaktivacija FVIII protutijelima ovisi od temperaturi i vremenu. Treba se isključiti primjena heparina te prisutnost LAC (lupus antikoagulansa) inhibitora.^{12,13} Dijagnoza inhibitora potvrđuje se specifičnim testom određivanja faktora i titraciju inhibitora Bethesda metodom ili modificiranim Nijmegen testom. FVIII inhibitori posebno u visokom titru mogu nespecifično interferirati s drugim faktorima unutarnjeg puta, uzrokujući lažno snižene aktivnosti faktora FIX; FXI, FXII.^{14,15}

Liječenje stečene hemofilije

U liječenju stečene hemofilije važna su tri cilja, što je vidljivo u slici 2.

Slika2. Strategija i ciljevi liječenja u bolesnika sa stečenom hemofilijom.



Prvi cilj je zauštaviti krvarenje koje nosi neposredni najveći mortalitet. Drugi cilj je eradicacija autotutijela/inhibitora kako bi se uspostavila normalna hemostaza. Treći cilj je tražiti mogući uzrok, predležeću bolest ili stanje koje je moglo dovesti do stečene hemofilije.

U registrima UK I EACH2 liječeno je 70% bolesnika aPCC-om ili rFVIIa.¹⁻⁷ Uspješnost rFVIIa (aktivirani rekombinantni FVII) i aPCC (aktivirani koncentrat protrombinskog kompleksa) u zaustavljanju krvarenja bila je podjednaka (91,8% vs. 93,3%) a veća nego liječenje dezmpresinom (68%, $p=0.003$).⁵

Eradikacija inhibitora važan je dio liječenja i temelji se na imunosupresivnoj terapiji, najčešće u 1.liniji primjenjuju se najčešće kortikosteroidi (metil-prednizolon 1-2 mg/kg kroz 4-6 tjedana), ciklofamid (1-2 mg/kg). Sve je češća primjena rituksimaba u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim imunosupresivima, a sve češće nalazi mjesto i u prvoj liniji liječenja bolesnika nepovoljnije prognoze. Prognostički čimbenici koji upućuju na uspješnu eradicaciju inhibitora su nizak titar protutijela (<5 BIU/ml), kratko vrijeme od detekcije protutijela do početka eradicacijske terapije.^{5,6,7} Kombinirana terapija kortikosteroida uz ciklofamid uspješna je kod 80% bolesnika, dok su kortikosteroidi sami uspješni u manje od 60%.^{5,6,16-20} Najveća komplikacija eradicacijske terapije su sklonost infekcijama, što predstavlja glavni uzrok smrtnosti, posebno kod starijih bolesnika.^{5,6,7,17-20} Rituksimab je također pokazao učinkovitost u liječenju postpartalne SHA.²¹ Uspješan odgovor na terapiju predstavlja klinički zaustavljanje krvarenja uz rezoluciju hematoma te eradicacija inhibitora (<0,6 BU/ml) i normalizaciju aPTT te vrijednosti FVIII (>70%). Parcijalna remisija (PR) predstavlja FVIII>50%, prestanak krvarenja nakon prekida hemostatske terapije više od 24 sata. Kompletna remisija (KR) je PR + negativizacija inhibitora.^{7,22}

Stupanj relapsa iznosio je u velikim studijama 10-20%, najčešće unutar prve godine s medijanom 7.5

mjeseci.^{5,6,7,22} Važno je praćenje FVIII da se smanji rizik od tromboembolijskih incidenata, koji je povišen kod starije dobi, imobilizacije, komorbiditeta te liječenjem hemostatskih lijekovima).^{5-8,19} Rezultati njemačko-austrijske studije pokazali su da niska razina FVIII<1% utječe na značajno niži stupanj remisije i smanjeno preživljivanje.²²

Registar KroHem-a stečene hemofilije

Liječenje stečene hemofilije odvija se u centrima gdje postoje stručnjaci, najčešće hematolozi koji zbrinjavaju stečenu hemofiliju uz ostale daleko češće poremećaje hemostaze.

Temeljem dosadašnjeg iskustava, godišnje se u Republici Hrvatskoj javlja od 3 do 4 bolesnika sa stečenom hemofilijom, premda je za očekivati da bih trebalo biti od 6 do 8, zbog većeg udjela starijeg stanovništva. Iako stečena hemofilija jest iznimno rijetka bolest, postavlja se pitanje adekvatne pravovremene dijagnostike i početka liječenja, jer bilo kakvo odgađanje doprinosi lošijem ishodu liječenja.

Važno je istaknuti da ova bolest nije često prepoznata pravovremeno²³, može „maskirati“, diferencijalno dijagnostički i druga stanja poput akutnog abdomena, duboke venske tromboze itd. Sumnja na SH postavlja se ponajprije kod bolesnika s novonastalim krvarenjem, negativne obiteljske i osobne anamneze za krvarenja, bez uzimanja antitrombocitne ili anti-koagulantne terapije.

Kod sumnje na stečenu hemofiliju važno je javiti laboratoriju koji može brzo i pouzdano postaviti dijagnozu stečenu hemofilije te da se uzorci pohranjuju na jednom mjestu (Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku KBC Zagreb). Registar je važan kako bi svi bolesnici bili dijagnosticirani, liječeni i praćeni na podjednak način sukladan smjernicama koje će biti dogovorene konsenzusom Radne grupe za hemostazu i trombozu KroHem-a.

Ciljevi registra su ponajprije preciznije utvrditi incidenciju bolesti, uz dakako podatke o demografskim karakteristikama (distribucija prema dobi, spolu). U registar bi se unosili podaci o komorbiditetima, ali i o bolestima koje mogu biti uzrokom stečene hemofilije. Podaci o liječenju i laboratorijskom praćenju bolesnika te ishodi liječenja (parcijalna, kompletna remisija) ili smrtni ishod važno je bilježiti radi reevaluacije protokola liječenja i usporedbe s međunarodnim i velikim nacionalnim registrima. Registar bi trebao biti prvi korak koji će omogućiti da se bolesnici podjednako liječe u svim hrvatskim centrima te put prema nacionalnim smjernicama u liječenju bolesnika sa stečenom hemofilijom (tablica 1).

Podaci o bolesniku	Matični /registarski broj bolesnika/Naziv centra Demografski podaci (spol, datum rođenja, dob kod dijagnoze, komorbiditeti) Težina krvarenja prema WHO skali (0-4) Laboratorijski nalazi (Hb, aPTV, FVIII, inhibitori FVIII, ev. drugi patološki nalazi) Potreba za transfuzijskim liječenjem
Podaci o liječenju	Hemostatsko liječenje (naziv lijeka, dužina trajanja u danima i ukupna doza) Eradikacijska terapija (navesti shemu liječenja i dužina trajanja) Predležeća bolest ili uzrok stečenoj hemofiliji Lijekovi Procjena terapijskog učinka (kada dolazi do prestanka krvarenja, normalizacije koagulograma-aPTV-a; FVIII, negativizacija inhibitora Remisija (parcijalna/kompletna)
Podaci o praćenju	Kliničko i laboratorijsko praćenje (aPTV, FVIII, inhibitori) 30. dan, 60. dan, 90. dan, zatim nakon 6, 9, 12 mjeseci i nakon toga svakih 6 mjeseci.

Tablica 1. Podaci koji se unose u registar KroHem-a za stečenu hemofiliju.

Važno je praćenje bolesnika (kliničko i laboratorijsko) 30. dan liječenja te mjesечно jednom prva tri mjeseca praćenja, nakon toga svaka 3 mjeseca prvu godinu dana a potom svakih 6 mjeseci. Po potrebi odnosno kliničkoj slici i procjeni nadležnog ordinariusa mogu se provoditi i češće kontrole/praćenje.

Zaključak

Stečena hemofilija je vrlo rijetki, potencijalno fatalni poremećaj koagulacije bez podataka točne incidencije u Republici Hrvatskoj. Uvijek je potrebno razmišljati o ovom poremećaju kod bolesnika s krvarenjem i nejasnog anamnestičkog objašnjenja. Prvi korak je odrediti globalni koagulogram te poslati uzorke u laboratorij koji se bavi dijagnostikom koagulacijskih poremećaja što dovodi u prvi plan važnost pravovremene dijagnostike. Smrtnost je veća kod starijih u praćenju zbog komorbiditeta i posljedica imunosupresije nego od akutnog krvarenja. Registrar će svakako unaprijediti praćenje ovih bolesnika, s ciljem poboljšanja liječenja ali i kvalitetnog praćenja ovih bolesnika usporedivo i s većim evropskim registrima.

Literatura:

- Kruse Jarres R, Cempton CR; Baudo F, et al. A cquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. Am J Haematol 2017;92(7):695-705.
- Baudo F, de Cataldo F. Acquired hemophilia: a critical bleeding syndrome. Haematologica. 2004;89(1):96-100.
- Green D. The management of acquired haemophilia. Haemophilia 2006; 12 (suppl.5): 32-36.
- Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, Dolan G, Hanley J, Makris M et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. Blood. 2007;109(5):1870-1877.
- Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Levesque H, Marco P, Nemes L et al. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. Blood 2012;120(1):39-46.
- Borg JY, Guillet B, Le Cam-Duchez V, Goudemand J, Levesque H. Outcome of acquired haemophilia in France: the prospective SACHA (Surveillance des Auto antiCorps au cors de l'Hemophile Acquise) registry. Haemophilia 2013;19:564-570.
- Huth Kühne A, Baudo F, Collines P, Ingerslev H, Kessler GM, Levesque H, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. Haematologica, 2009; 94(4):566-575.
- Green D, Lechner K. A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to Factor VIII. Thromb Haemost. 1981;45(3):200-203.
- Collins P, Baudo F, Huth-Kühne A, Ingerslev J, Kessler CM, Castellano ME et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. BMC Research Notes 2010;3:161.
- Franchini M, Castaman G, Copppola A, Santoro C, Zanon E, Di Minno G et al. Acquired inhibitors of clotting factors: AICE recommendations for diagnosis and management. Blood Transfus 2015;13:498-513.
- Collins PW. Management of acquired haemophilia A. Thromb Haemost. 2011;9(suppl.1):226-235.
- Favaloro E et al. Identification of factor inhibitors by diagnostic haemostatic laboratories: a large multicentre evaluation. Thromb Haemost 2006;96:73-78.
- Franchini M, Lippi G. Acquired factor VIII inhibitors. Blood 2008;112:250-255.
- Sborov DW, Rodgers GM. Acquired Hemophilia A: A Current Rewiev of Autoantibody Disease. Clinical Advances in Hematology & Oncology. 2012;10(1):19-27.
- Baudo F, Mostarda G, de Cataldo F. Acquired factor VIII and factor IX inhibitors: survey of Italian haemophilia centres (AICE). Haematologica 2003;88(Suppl 12):93-99.
- Knobl P, Marco P, Baudo F, Collins P, Huth Kühne A, Nemes L et al. Demographics and clinical data in acquired haemophilia A: results of the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry. Thromb Haemost, 2012;10:622-31.
- Franchini M, Mannucci PM. Acquired haemophilia A: A 2013 update Thromb Haemost 2013;(110):1114-1120.
- Baudo F, Collins PW, Huth-Kuhne A, et al. EACH2 registry contributors. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. Blood 2012;120:39-46.
- Collins PW, Chalmers E, Hart D et al. United Kingdom Haemophilia Centre Doctor's Organisation. Diagnosis and management of acquired haemophilia and inhibitors: a guideline from UKHCD. Br J Haematol 2013;162: 758-73
- Delgado J, Jimenez Yuste V, Demers C, Hernandez-Navarro F, Villar A. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. British Journal of Haematology 2003;121:21-35.
- Nemes L, Tengborg L, Collins P, Baudo F, Huth Kuehne A, Knoebel P, Marco P, Levesque H. Acquired Haemophilia A and pregnancy/postpartum – a report from a European registry. Blood, 2010;116:117.
- Tiede A, Klamroth R, Scharf RE, Trappe RU, Holstein K, Huth-Kuhne A, et al. Prognostic factors for remission of and survival in acquired hemophilia A (AHA): results from the GTH-AH 01/2010 study. Blood 2015;125(7):1091-1097.
- Arokiszallasi A, Ilonczai P, Raszo K, Olah Z, Bereczky Z, Boda Z, Schlamadinger A. Acquired haemophilia: an often overlooked cause of bleeding – experience from a Hungarian tertiary care centre. Blood Coagul Fibrinolysis, 2012;23(7):584-9.

Sofisticirana laboratorijska dijagnostika

Renata Zadro

Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Zagreb

Radni sastanak o sofisticiranoj hematološkoj laboratorijskoj dijagnostici koji je održan u Edukacijskom centru KBC-a Zagreb 5. i 6. travnja 2019. rezultirao je zaključcima radnih skupina za citogenetiku, imunofenotipizaciju i molekularnu dijagnostiku koji su prikazani na sastanku KroHem-a u Starigradu od 16.-18.05.2019. Dobiven je uvid u:

1. trenutno stanje što se tiče mogućnosti sofisticirane dijagnostike u centrima u Republici Hrvatskoj:
 - cijelokupnu citogenetičku dijagnostiku provode samo 2 centra u Republici Hrvatskoj (KBC Zagreb i KBC Split);
 - KBC Zagreb i KB Merkur jedini imaju opremu s mogućnošću uporabe 10 boja u protočnom citometru;
 - molekularna dijagnostika izvodi se u nekoliko centara u RH ali je dogovoren da se određeni specifični molekularni biljezi analiziraju samo u 1-2 centra (npr. mutacijski status IgHV, MYD88, JAK2 ekson12, MPL).

2. probleme s manjkom kadrova, neadekvatnog prostora te nedostatnim financijskim sredstvima (oprema i potrošni materijal – reagensi) za ovu vrstu sofisticirane dijagnostike. To se naročito odnosi na nove metodološke postupke kao što je npr. sekvenciranje sljedeće generacije za koje već postoje paneli gena za pojedine hematološke neoplazme koji se u drugim europskim centrima koriste u rutini. Prijedlog radne skupine je da se uvedu analize panela s barem minimalnim brojem gena.

S tim u vezi zaključeno je da se zajedničkim naporima laboratorijskih eksperata iz navedenih područja i kliničara (hematologa) pronađe način financiranja ove vrste dijagnostike dogоворима s upravama bolnica, farmaceutskim tvrtkama ili drugim vrstama sponzorstva.

U okviru Radne skupine za laboratorijsko-dijagnostičku hematologiju predloženi su sastanci na kojima će se dogovarati laboratorijski dijagnostički postupci, standardizacija i harmonizacija metodologije u svim centrima Republike Hrvatske te izrada pisanog materijala - uputa za korisnike (ambulante, odjeli). Poseban naglasak je na laboratorijskoj obradi pri postavljanju dijagnoze kad je potrebno dijagnostiku napraviti prema važećim smjernicama kako bi pacijent odlaskom na liječenje u drugu ustanovu imao sve potrebne nalaze, a prema potrebi i dijagnostičke uzorke potrebne za daljnje praćenje bolesti.

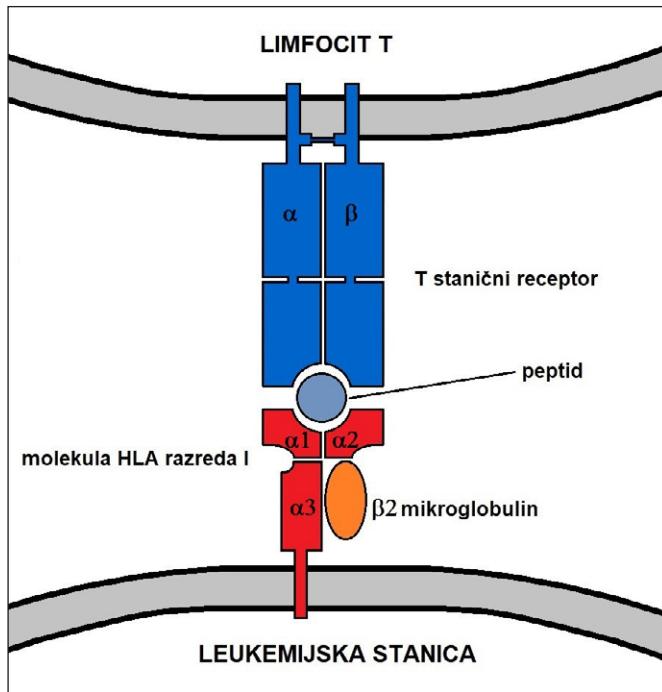
Haploidentična transplantacija krvotvornih matičnih stanica - povrat bolesti s gubitkom nepodudarnog haplotipa HLA

Katarina Štingl Janković, Zorana Grubić

Centar za tipizaciju tkiva, Klinički zavod za transfuzijsku medicinu i transplantacijsku biologiju, KBC Zagreb

Osnovna uloga molekula Glavnog sustava tkivne podudarnosti u čovjeka (engl. Human Leukocyte Antigens, HLA) je prezentacija antiga limfocitima T što predstavlja početni korak u procesima stanične imunosti uključujući i procese prepoznavanja i uništenja tumorskih stanica (slika 1). Sukladno tomu, tumorske stanice su, uz niz različitih mehanizama za izbjegavanje efektorskih stanica stanične imunosti, razvile i one mehanizme koji djeluju upravo na molekule HLA i posljedično, blokiraju proces prepoznavanja posredovanog molekulama HLA¹. Jedan od osnovnih mehanizama tumorskog bijega je djelomični ili potpuni gubitak ekspresije molekula HLA na tumorskim stanicama koji je opisan u gotovo svim dosad poznatim tipovima malignosti.

Slika 1. Mehanizam prepoznavanja molekule HLA od strane limfocita T.



Cilj ovog članka je pružiti informacije o dosađnjim spoznajama vezanim za ovaj mehanizam kod bolesnika s povratom bolesti nakon haploidentične transplantacije krvotvornih matičnih stanica (TKMS).

Alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica je ustaljeni, rutinski postupak liječenja brojnih hematoloških bolesti i poremećaja. Pronalazak

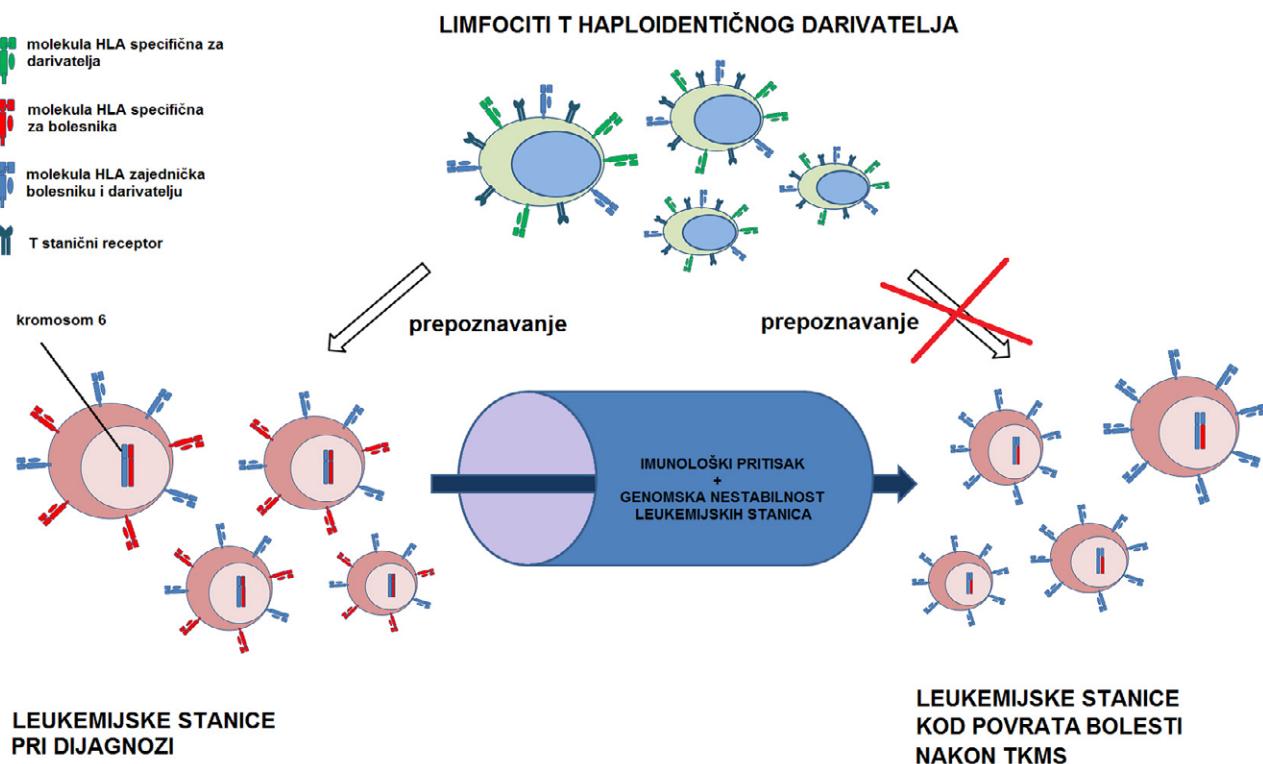
darivatelja krvotvornih matičnih stanica je jedan od ključnih postupaka u TKMS, pri čemu je podudarnost u genima HLA izrazito važna za povoljan ishod transplantacije. Iz tog razloga se darivatelj prvenstveno pokušava naći unutar obitelji bolesnika, i to donedavno, isključivo među genotipski HLA identičnim braćom ili sestrama. Ako ne postoji HLA podudaran darivatelj među članovima obitelji, a to je slučaj za više od 2/3 bolesnika, pretraživanje bi se nastavljalo u nacionalnim ili međunarodnim registrima dobrovoljnih darivatelja krvotvornih matičnih stanica. Većina transplantacijskih centara bi pritom, prema svojim protokolima, zahtijevala podudarnost bolesnika i darivatelja za gene HLA-A, -B, -C, -DRB1 i -DQB1, tzv. 10/10 podudarnost. Vjerljivost pronalaska HLA podudarnog nesrodnog darivatelja ovisi o nizu čimbenika, no općeniti podatak je kako vjerljivost pronalaska podudarnog nesrodnog darivatelja iznosi oko 70% ako se radi o bolesnicima iz evropskih populacija, odnosno 20% za bolesnike iz etničkih manjina.²

Sedamdesetih godina prošlog stoljeća po prvi put je provedena TKMS gdje je darivatelj bila srodnna osoba koja je s bolesnikom bila podudarna samo za jedan haplotip HLA.^{3,4} Te prve, tzv. haploidentične TKMS, su u svom protokolu sadržavale konvencionalnu profilaksu za reakciju presatka protiv primatelja (GvHD) i imale su vrlo loše ishode zbog snažne obostrane aloreaktivnosti koja je rezultirala, s jedne strane, visokom učestalošću neprihvaćanja presatka, te s druge strane izraženim GvHD-om. Brojne modifikacije početnog protokola su provedene u narednom periodu kako bi se poboljšao ishod, no značajan napredak na ovom području je postignut tek u posljednjih desetak godina i to uvođenjem visokih doza ciklofosfamida u ranom periodu nakon TKMS čime se eliminiraju limfociti T nastali kao posljedica nepodudarnosti HLA, te sprječava nastanak GvHD-a. Ishod haploidentične TKMS je postao povoljniji te se stoga i broj provedenih haploidentičnih TKMS izrazito povećao u posljednjih nekoliko godina.^{5,6}

Povrat bolesti nakon haploidentične TKMS i daje ostaje jedan od glavnih uzroka nepovoljnog ishoda TKMS. Uz klasičan oblik povrata bolesti, kod

haploidentične transplantacije uočen je i tzv. povrat bolesti s gubitkom nepodudarnog haplotipa HLA na malignim stanicama. Ova pojava je prvi put opisana 2009.g. u istraživanju koje je proveo Vago i sur.⁷ Naime, kod oko trećine bolesnika s povratom bolesti nakon haploidentične TKMS, leukemijske stanice gube ekspresiju molekula HLA kodiranih genima na haplotipu HLA koji je nepodudaran za bolesnika i darivatelja. Tako leukemijske stanice postaju „nevidljive“ aloreaktivnim limfocitima T porijekлом

od darivatelja koje se nalaze u presatku. Pokretači ovog mehanizma su s jedne strane pritisak imuno-kompetentnih stanica presatka na stanice leukemije, te sama genomska nestabilnost leukemijskih stanica s druge strane. Rezultat je steknuta uniparentalna disomija kromosoma 6 uslijed čega se u potpunosti poništava prepoznavanje leukemijskih stanica od strane limfocita T, čime maligne stanice izbjegavaju kontrolu imunološkog sustava te se stvara osnova za nastanak povrata bolesti (slika 2).⁸



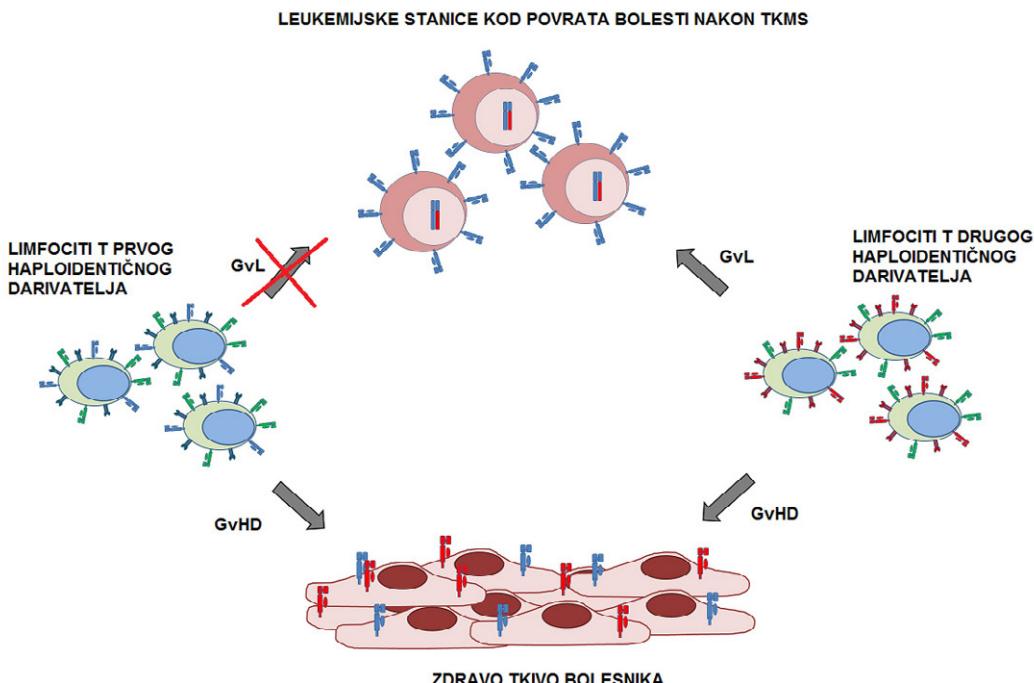
Slika 2. Gubitak ekspresije nepodudarnih molekula HLA na površini leukemijskih stanica kod povrata bolesti nakon haploidentične TKMS.

Određivanje vrste povrata bolesti nakon haploidentične TKMS, odnosno da li se radi o klasičnom povratu bolesti ili o povratu s gubitkom nepodudarnog haplotipa HLA postaje važno u trenutku kad druga transplantacija za određenog bolesnika postane prihvatljiv izbor u nastavku liječenja. Naime, učinak presatka protiv leukemije (engl. Graft versus Leukemia, GvL) neće biti moguće postići ako se za drugu transplantaciju ponovno odabere isti darivatelj kao i za prvu transplantaciju budući da na leukemijskim stanicama više ne postoje nepodudarne molekule HLA koje će potaknuti aloreaktivnost limfocita T prvog darivatelja. Istovremeno, zdravo tkivo bolesnika nema promjenu u ekspresiji molekula HLA, odnosno nepodudarne molekule HLA su i dalje prisutne na površini zdravih stanica te je rizik od razvoja reakcije presatka protiv primatelja (engl.

Graft versus Host Disease, GvHD) ostao nepromjenjen. U ovakvim slučajevima bi izbor novog darivatelja, koji je s bolesnikom nepodudaran za drugi haplotip HLA, onaj koji je još uvijek prisutan u leukemijskim stanicama, bio bolje rješenje budući da će limfociti T drugog darivatelja i dalje moći prepoznati nepodudarne molekule HLA na leukemijskim stanicama te tako potaknuti aloreaktivnost i učinak GvL (slika 3).^{9,10}

Gubitak nepodudarnog haplotipa kod leukemijskih stanic danas je moguće detektirati uz pomoć mikrosatelitskih lokusa (engl. Short Tandem repeats, STR) ili polimorfizama jednog nukleotida (engl. Single Nucleotide Polymorphisms, SNP) smještenih na kraćem kraku kromosoma 6. Analizom i usporedbom rezultata dobivenih umnažanjem ovih lokusa lančanom reakcijom polimerazom (engl. Polyme-

Slika 3. Usporedba GvL i GvHD posredovanih aloreaktivnim limfocitima T ovisno o izboru darivatelja za drugu TKMS nakon povrata bolesti s gubitkom nepodudarnog haplotipa HLA.



rase Chain Reaction, PCR) moguće je utvrditi gubitak heterozigotnosti.⁸ Također su razvijeni i komercijalni kitovi koji koriste markere specifične za pojedine alele HLA te se u kombinaciji s markerima za rutinsko određivanje statusa kimerizma nakon TKMS, koriste za detekciju povrata bolesti s gubitkom nepodudarnog haplotipa HLA metodom kvantitativnog PCR-a (engl. Quantitative PCR, qPCR).

Zaključno, mogućnost izbora hapoidentičnog darivatelja za TKMS predstavlja izrazito značajan korak u području alogenične transplantacije budući da gotovo svi bolesnici imaju dostupnog barem jednog HLA haploidentičnog darivatelja unutar obitelji. No, ovaj tip transplantacije, uz već prije opisane dodatne čimbenike koje treba razmotriti prije konačnog odabira darivatelja (npr. prisutnost donor specifičnih antitijela kod bolesnika) u odnosu na TKMS s HLA podudarnog darivatelja, ima svoje specifičnosti i odabiru darivatelja za drugu TKMS ako je ona potrebna, kao i u izboru stanične terapije u post-transplantacijskom periodu.

LITERATURA:

- Garrido F, Ruiz-Cabello F, Aptsiauri N. Rejection versus escape: the tumor MHC dilemma. *Cancer Immunol Immunother* 2017; 66(2):259-271.
- Gragert L, Eapen M, Williams E, Freeman J, Spellman S, Baity R, Hartzman R, Rizzo JD, Horowitz M, Confer D, Maiers M. HLA match likelihoods for hematopoietic stem-cell grafts in the U.S. registry. *N Engl J Med* 2014; 371:339-348.
- Falk PM, Herzog P, Lubens R, Wimmer RS, Sparkes R, Naiman JL, Gale RP, Koch P, August C, Feig SA. Bone marrow transplantation between a histocompatible parent and child for acute leukemia. *Transplantation* 1978;25:88-90.
- Dupont B, O'Reilly RJ, Pollack MS, Good RA. Use of HLA genotypically different donors in bone marrow transplantation. *Transplant Proc* 1979;11:219-224.
- Al Malki MM, Jones R, Ma Q, Lee D, Reisner Y, Miller JS, Lang P, Hongeng Hari P, Strober S, Yu J, Maziarz R, Mavilio D, Roy DC, Bonini C, Champlin RE, Fuchs EJ, Ciurea SO. Proceedings From the Fourth Haploidentical Stem Cell Transplantation Symposium (HAPLO2016), San Diego, California, December 1, 2016. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24(5):895-908.
- Ciurea SO, Bayraktar UD. "No donor"? Consider a haploididentical transplant. *Blood Rev* 2015; 29(2):63-70.
- Vago L, Perna SK, Zanussi M, Mazzi B, Barlassina C, Stanghellini MT, Perrelli NF, Cosentino C, Torri F, Angius A, Forno B, Casucci M, Bernardi M, Peccatori J, Corti C, Bondanza A, Ferrari M, Rossini S, Roncarolo MG, Bordignon C, Bonini C, Ciceri F, Fleischhauer K. Loss of mismatched HLA in leukemia after stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2009; 361(5):478-488.
- Crucitti L, Crocchioli R, Toffalori C, Mazzi B, Greco R, Signori A, Sizzano F, Chiesa L, Zino E, Lupo Stanghellini MT, Assanelli A, Carrabba MG, Marktel S, Marcatti M, Bordignon C, Corti C, Bernardi M, Peccatori J, Bonini C, Fleischhauer K, Ciceri F, Vago L. Incidence, risk factors and clinical outcome of leukemia relapses with loss of the mismatched HLA after partially incompatible hematopoietic stem cell transplantation. *Leukemia* 2015; 29(5):1143-1152.
- Vago L, Ciceri F. Choosing the Alternative. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017; 23:1811-1814.
- Imus PH, Blackford AL, Bettinotti M, Iglehart B, Dietrich A, Tucker N, Symons H, Cooke KR, Luznik L, Fuchs EJ, Brodsky RA, Matsui WH, Huff CA, Gladstone D, Ambinder RF, Borrello IM, Swinnen LJ, Jones RJ, Bolaños-Meade J. Major histocompatibility mismatch and donor choice for second allogeneic bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017; 23:1887-1894.

Kronična bolest presatka protiv primatelja – aktivnosti zagrebačkog Multidisciplinarnog tima

Dražen Pulanić^{1,2}, Lana Desnica¹, Antonela Lelas², Zinaida Perić^{1,2}, Nadira Duraković^{1,2}, Ranka Serventi Seiwerth¹, Radovan Vrhovac^{1,2}, Steven Živko Pavletić³

¹ Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti KBC Zagreb

² Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

³ Nacionalni institut za rak, Nacionalni instituti za zdravlje, Bethesda, SAD

U KBC-u Zagreb je 2013. godine formiran Multidisciplinarni tim za liječenje kronične bolesti presatka protiv primatelja (engl. *chronic Graft-versus-Host Disease*, cGvHD) i ostalih komplikacija nakon transplantacije krvotvornih matičnih stanica (TKMS), kojeg je vodio prof. dr. Damir Nemet u suradnji s prof. dr. Stevenom Živkom Pavletićem iz američkog NCI/NIH, uz podršku međunarodnog projekta fonda „Jedinstvo uz pomoć znanja“ (engl. *Unity Through Knowledge Fund, UKF*) (2013.-2015. godine). Nakon odlaska prof. dr. Nmeta u mirovinu, od 2016. godine Multidisciplinarni tim vodi doc. dr. Dražen Pulanić (slika 1.).

Slika 1. Organizacija Multidisciplinarnog tima za liječenje kroničnog GvHD-a u KBC Zagreb.



Do sada je u Multidisciplinarnom timu sustavno evaluirano prema NIH kriterijima više od 150 bolesnika nakon alogene TKMS, od kojih je 98 razvilo kronični GvHD.

Multidisciplinarni tim je do sada bio također i znanstveno vrlo aktivan, s 47 kongresnih priopćenja na međunarodnim kongresima, 17 radova publiciranih u CC/SCI časopisima (uz još nekoliko u pripremi za publikaciju), dvije obranjene doktorske disertacije iz područja cGvHD-a na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu (dr. sc. Lana Desnica, 2016. g., mentor prof Labar/komentor prof. Pavletić, te dr. sc. Ema Prenc, srpanj 2019., mentor doc. Pulanić/komentor prof. Pavletić). Još četiri kolege rade doktorat iz područja kroničnog GVHD-a na doktorskom studiju Biomedicina i zdravstvo na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, jedna kolegica na Stomatološkom fakultetu te još jedna kolegica na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

U radu Multidisciplinarnog tima KBC-a Zagreb danas sudjeluje više od 40 kliničkih i laboratorijskih stručnjaka i znanstvenika različitih specijalnosti, s kontinuiranim uključivanjem novih kolega, s novim znanstvenim projektima kao što je projekt Hrvatske zaklade za znanost „Novi biomarkeri kronične bolesti presatka protiv primatelja“ od 2017. godine (slika 2.) i vrlo aktivnim sudjelovanjem u međunarodnom COST cGvHD Eurograft projektu (od 2018. godine) (slika 3.).

Slika 2. Logo Hrvatske zaklade za znanost.



Slika 3. Međunarodni COST projekt „Integrirana europska mreža o kroničnom GvHD-u“ (cGvHD Eurograft).



Nakon prvog sastanka COST cGvHD projekta na Institutu Ruđer Bošković u Zagrebu u studenome 2018., uslijedili su još sastanci radnih skupina COST cGvHD-a u Pisi (Italija) u veljači 2019. i Budimpešti (Mađarska) u listopadu 2019., na kojima je aktivno sudjelovalo više članova našeg Multidisciplinarnog tima. Čitatelje zainteresirane za detalje tog međunarodnog COST projekta o cGvHD-u upućujemo na web stranicu projekta <https://gvhd.eu>, a daljnje aktivnosti cijelog Multidisciplinarnog tima za liječenje kroničnog GvHD-a u KBC Zagreb opisivat ćemo u idućim brojevima Biltena Krohema.

Kalendar predstojećih hematoloških skupova

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

- Jesenjski sastanak KROHEMA od 07.11. do 09.11. 2019. u Vinkovcima (Hrvatska)
- EHA-SWG Scientific Meeting on Systemic Risk of Thrombosis or Bleeding od 22.11. do 24.11.2019. u Madridu (Španjolska)
- 61st ASH Annual Meeting & Exposition od 07.12. do 10.12.2020. u Orlando Florida (SAD)
- 17th Annual Mayo Clinic Hematology Review 2019 18.01.2020. Minneapolis (SAD)
- EHA-EBMT 2nd European CAR T Cell Meeting od 30.01 do 01.2.2020. u Barceloni (Španjolska)
- 13th Annual Congress of the European Association for Haemophilia and Allied Disorders, EAHD 2020, od 05.02 do 07.02.2020. u Haagu (Nizozemska)
- Clinical Multidisciplinary Hematology & Oncology: The 16th Annual Review 2019 od 07.02. do 09.02.2020. u Scottsdale (SAD)
- 24th Annual International Congress on Hematologic Malignancies 2020 Focus on Leukemias, Lymphomas, and Myeloma od 27.02. do 01.03.2020. u Miamiju (SAD)
- EHA-IRSTH-IPHOS-SHRC Hematology Tutorial od 05.03. do 06.03.2020. u Teheranu (Iran)
- 2nd How to Diagnose and Treat Acute Leukaemia od 13.03. do 15.03.2020. u Budimpešti (Mađarska)
- 1st Translational Research Conference on Chronic Lymphocytic Leukaemia od 20.03. do 22.03.2020. u Parizu (Francuska)
- EBMT 2020 od 22.03. do 25.03.2020. u Madrid (Španjolska)
- EHA-SWG Scientific Meeting on Mesenchymal Stromal Cells and Tissue Homeostasis od 08.04 do 10.04.2020. u Rimu (Italija)
- 7th Translational Conference on Myelodysplastic Syndromes od 23.04 do 25.04.2020. u Mandelieu (Francuska)
- EHA-HKSH Hematology Tutorial on Lymphoid Malignancies od 25.04 do 26.04.2020. u Hong Kong
- British Society for Haematology 60th Annual Scientific Meeting od 27.04. do 29.04.2020. u Birmingham (Engleska)
- Proljetni sastanak KroHem-a od 7. do 9.5.2020. u Novom Vindolskom
- 9th Translational Research Conference Myeloproliferative Neoplasms od 15.05. do 17.05.2020. u Budimpešti (Mađarska)
- International society of laboratory hematology – congress (ISLH 2020) od 21.05. do 23.05.2020. Melbourne (Australija)
- 2020 ASCO Annual Meeting od 29.05. do 02.06.2020. u Chicago (SAD)
- 25th Congress of EHA od 11.06. do 14.06.2020. u Frankfurt (Njemačka)
- WFH 2020 World Congress od 14.06. do 17.06.2020. u Kuala Lumpur (Malezija)

