

## Hrvatske smjernice za dijagnostiku i liječenje stečene aplastične anemije u odraslih

Dražen Pulanić<sup>1,2</sup>, Lana Desnica<sup>1</sup>, Ana Boban<sup>1,2</sup>, Slobodanka Ostojić Kolonić<sup>2,3</sup>, Toni Valković<sup>4</sup>, Velka Gverić-Krečak<sup>5</sup>, Ranka Serventi Seiwerth<sup>1</sup>, Radovan Vrhovac<sup>1,2</sup>, Silva Zupančić Šalek<sup>1,6</sup>, Rajko Kušec<sup>2,7</sup>, Igor Aurer<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Zavod za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC Zagreb

<sup>2</sup> Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

<sup>3</sup> Zavod za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti KB Merkur

<sup>4</sup> Zavod za hematologiju Klinike za internu medicinu KBC Rijeka i Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

<sup>5</sup> Odjel za hematologiju, OB Šibenik

<sup>6</sup> Medicinski fakultet Osijek Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

<sup>7</sup> Zavod za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti KB Dubrava

### I. Uvod

Aplastična anemija (AA) je bolest koja zahvaća multipotentne matične krvotvorne stanice u koštanoj srži, zbog čega nastaje hipocelularna ili acelularna koštana srž što rezultira anemijom sa sniženim retikulocitima, granulocitopenijom, monocitopenijom i trombocitopenijom.<sup>1,2</sup>

Aplastična anemija je općenito rijetka bolest s incidencijom od 2 do 5 oboljelih na milijun osoba na godinu.<sup>1,2</sup> Većinom je AA stečena bolest, dok rijetko nastaje kao posljedica nasljednog poremećaja poput Fanconijeve anemije.

Nakon analize objavljenih radova, Radna skupina za benigne hematološke bolesti Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti KroHem izradila je zajedno s Hrvatskim hematološkim društvom Hrvatskog liječničkog zbora hrvatske smjernice za dijagnostiku i liječenje odraslih bolesnika sa stečenom AA.

### II. Dijagnostička obrada

Stečena AA je najčešće idiopatska (70-80% slučajeva stečene AA) a može biti i sekundarna, uzrokovana virusnim infekcijama (virusni hepatitis, Epstein-Barrov virus (EBV), citomegalovirus (CMV), parvovirus B19, HIV), lijekovima, metaboličkim ili autoimunskim poremećajima. Pojava AA može biti povezana i s trudnoćom. U patofiziologiji stečene AA glavnu ulogu imaju autoreaktivni T limfociti aktivirani toksičnom noksom koji zatim suprimiraju ili uništavaju ishodišne matične krvotvorne stanice u koštanoj srži.<sup>1-3</sup>

Stečena AA je po svojim karakteristikama normocitna, normokromna anemija, a može biti i makrocitna anemija. Perifernu krv uz anemiju karak-

terizira manjak ili nedostatak retikulocita, leukopenija uslijed granulocitopenije i monocitopenije, te trombocitopenija, a u perifernom razmazu nema nezrelih stanica.

Često se bolesnici sa stečenom AA jave liječniku zbog simptoma anemije ili krvarenja, dok su rjeđe infektivne inicijalne prezentacije bolesti. Ponekad se u bolesnikovoj anamnezi može otkriti podatak o prethodnoj citopeniji jedne loze, najčešće trombocitopeniji ili anemiji, te se ponekad bolesnik neuspješno liječio pod radnom dijagnozom imunosne trombocitopenije (ITP) koja nije reagirala na standardnu terapiju za ITP. Potrebno je ispitati podatke o uzimanju lijekova i kemikalija koje mogu uzrokovati hipoplaziju/aplaziju koštane srži, postojanje virusnih infekcija i eventualne autoimunosne bolesti poput sistemskog eritematoznog lupusa, kao i obiteljsku anamnezu. No, i kod ekstenzivne obrade i dalje većinom stečena AA ostaje bez utvrđenog osnovnog pokretača bolesti te se smatra idiopatskom AA.<sup>1-5</sup>

**Osnovna dijagnostička pretraga kod AA je biopsija koštane srži**, u kojoj se nalazi izrazita hipoplazija koštane srži i zamjena krvotvornog tkiva masnim tkivom. *Teška* AA definira se značajnom hipocelularnošću koštane srži (celularnost koštane srži manja od 25%, ili celularnost koštane srži 25-50% s manje od 30% krvotvornih stanica) i citopenijom u perifernoj krvi s bar dva od sljedeća tri obilježja: a) manje od  $20 \times 10^9/L$  retikulocita, b) manje od  $0,5 \times 10^9/L$  neutrofilnih granulocita i c) manje od  $20 \times 10^9/L$  trombocita. *Vrlo teška* AA ima manje od  $0,2 \times 10^9/L$  neutrofilnih granulocita, uz ostale kriterije kao i *teška* AA. *Ne-teška* AA ne ispunjava kriterije za *tešku* niti *vrlo tešku* AA uz hipocelularnost koštane srži.<sup>1-5</sup>

**Diferencijalna dijagnoza AA** uključuje ostale uzroke pancitopenije (mijelofibrozu, akutne leukemije, limfome, triholeukemiju, metastatski karcinom, tuberkulozu, deficit folne kiseline i/ili vitamina B12). Najveći diferencijalno-dijagnostički problem predstavlja hipocelularna mijelodisplazija (MDS), koju može biti teško, a nekad čak i nemoguće razlikovati od AA na temelju nalaza histologije i citologije. Stoga je uz patohistološku analizu bioptata koštane srži potrebno učiniti i citogenetsku analizu koštane srži i FISH za MDS (kako bi se utvrdile citogenetske promjene koje upućuju na MDS). U svih bolesnika s AA potrebno je protočnom citometrijom periferne krvi provjeriti postoji li klon paroksizmalne noćne hemoglobinurije (PNH) jer ga se može naći čak u 40 do 50% slučajeva.<sup>1-3</sup> S obzirom na povezanost PNH sa stečenom AA, detekcija PNH klona može biti korisna u diferencijalnoj dijagnozi stečene AA u odnosu na hipoplastični MDS, kao i u odnosu na nasljedne oblike zatajenja koštane srži.<sup>3</sup> Mali PNH klon u AA obično ne pokazuje znakove hemolize, no veći PNH klonovi mogu biti klinički značajni uzrokujući hemolizu i povećavajući rizik nastanka tromboze.<sup>5</sup>

### III. Liječenje aplastične anemije

U liječenju stečene AA treba ukloniti odnosno liječiti potencijalno reverzibilni uzrok aplazije. Terapija same AA ovisi o težini aplazije i citopenije te o dobi bolesnika. Blage oblike AA koji ne trebaju transfuzijsko liječenje moguće je samo opservirati. Neki od tih bolesnika mogu godinama imati stabilne vrijednosti krvne slike bez terapije.<sup>2,3</sup> No, neki bolesnici s inicijalno blagom AA će vremenom produbiti citopeniju i hipoplaziju/aplaziju koštane srži i trebati liječenje.<sup>2,3</sup> Za sve bolesnike je važna potporna terapija (transfuzijsko liječenje, profilaksa i liječenje infekcija). Stari bolesnici s ozbiljnim komorbiditetima nisu podobni za agresivnu terapiju (transplantaciju alogeničnih krvotvornih matičnih stanica (aloTKMS) ili intenzivnu imunosupresiju), već mogu imati zadovoljavajuću kvalitetu života samo uz potpurnu terapiju.<sup>2,3</sup>

#### 1. Potporna liječenje

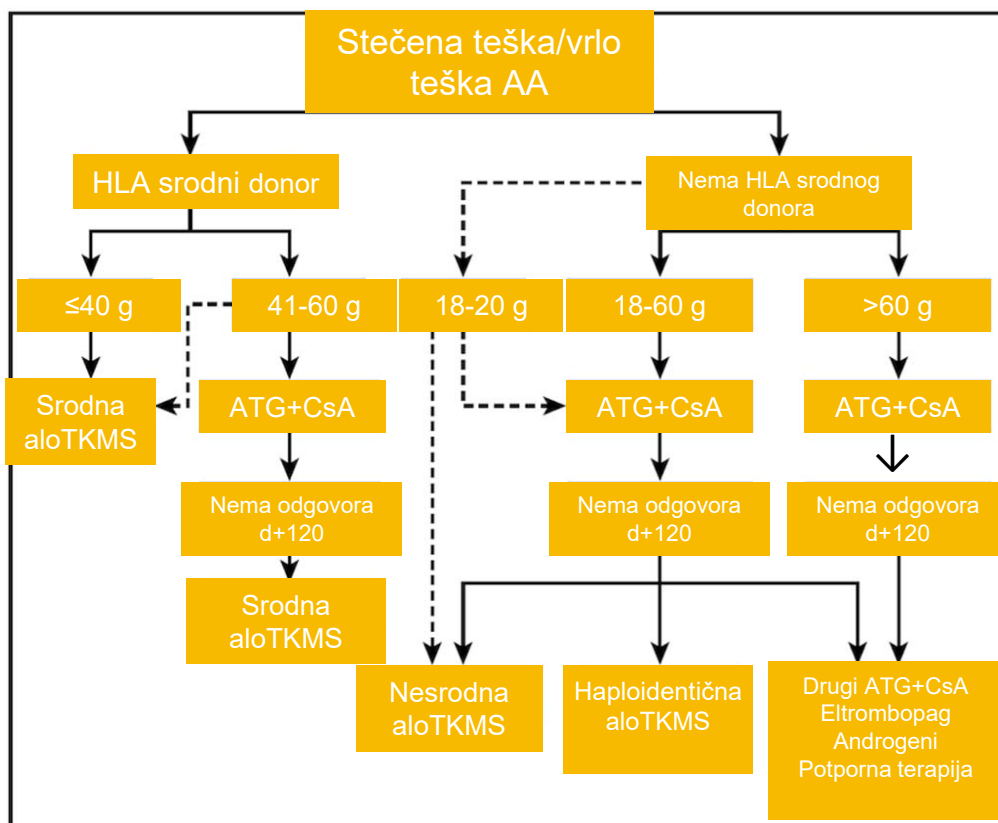
Transfuzije krvnih pripravaka u AA trebaju se primijenivati restriktivno, pogotovo ako se planira kurativno liječenje. Češće transfuzije nose rizik aloimunizacije i opterećenja željezom. Koncentrate eritrocita treba davati ako je hemoglobin manji od 70 g/L, odnosno ako bolesnik ima značajne anemijske simptome ili komorbiditete. Transfuzije koncentrata

trombocita treba primijeniti ako su trombociti manji od  $10 \times 10^9/L$ . Prije započinjanja terapije anti-timocitnim globulinom (ATG) i tijekom primanja ATG-a trombocite treba održavati višim od  $20 \times 10^9/L$  s obzirom na to da može nastupiti pojačana potrošnja trombocita i značajno pogoršanje trombocitopenije tijekom primanja ATG-a. Održavanje trombocita iznad  $20 \times 10^9/L$  se preporučuje i u slučaju sepse ili drugih povišenih rizika za krvarenje, a prilikom invazivnih postupaka se treba postići ciljna vrijednost trombocita ovisno o pojedinom invazivnom postupku. Zbog imunokompromitiranosti bolesnika i sklonosti aloimunizaciji, preporučuje se primjenjivati ozračene krvne pripravke ili pripravke sa smanjenim brojem leukocita. U bolesnika s teškom granulocitopenijom korisna je antifungalna profilaksa zbog visokog mortaliteta invazivnih gljivičnih infekcija, osobito onih koje izazivaju plijesni (najčešće iz roda *Aspergillus*). U razdoblju limfocitopenije nakon terapije ATG-om treba razmotriti profilaksu *Pneumocystis jirovecii* infekcije, vodeći računa da kotrimoksazol može pogoršati mijelosupresiju. Profilaksa kinolonima kod *vrlo teške* AA može smanjiti rizik gram negativne sepse. G-CSF ne poboljšava sveukupno preživljenje kada se doda imunosupresivnoj terapiji. Rutinska primjena G-CSF-a se ne preporučuje, već samo kod epizoda febrilne neutropenije. Antivirusna profilaksa aciklovirom preporučuje se tijekom i nakon primanja ATG-a. Terapiju kelatorima željeza u slučajevima preopterećenja željezom u AA treba razmotriti prema individualnom bolesniku, a kod preopterećenja željezom nakon uspješne imunosupresivne terapije ili nakon uspješne aloTKMS preporučuje se venepunkcija.<sup>4,5</sup>

#### 2. Transplantacija alogeničnih krvotvornih matičnih stanica (aloTKMS)

Najučinkovitija metoda liječenja *teške* i *vrlo teške* AA je aloTKMS. Transplantacija od HLA-identičnog srodnog donora kao prva linija liječenja standard je liječenja AA za bolesnike mlađe od 40 godina<sup>3,4</sup>, a po nekim radovima i u nekim centrima i do 50 godina starosti.<sup>6,7</sup> Za starije bolesnike aloTKMS je metoda izbora nakon neuspjeha liječenja imunosupresivnom terapijom (ako su podobni za takav način liječenja) (Slika 1.). Petogodišnje preživljenje nakon aloTKMS kao prve linije liječenja iznosi oko 80%, te doseže 90% u mlađih bolesnika.<sup>2-4,7-9</sup>

Slika 1. Algoritam liječenja teške/vrlo teške stečene aplastične anemije u odraslih.



Prilagođeno prema Blood. 2017;129(11):1428-36.

Ishod liječenja *teške* i *vrlo teške* AA znatno se poboljšao u zadnjih desetljeća zbog poboljšanja svih aspekata potporne terapije i zbog uvođenja HLA tipizacije visoke rezolucije kod nesrodnih aloTKMS.<sup>6</sup> Razlika u preživljenju između aloTKMS i liječenja imunosupresivnom terapijom polako se povećava u korist aloTKMS.

Mnoge studije su pokazale da se najbolji rezultati postižu ako se transplantacija izvede u prva dva mjeseca nakon dijagnoze AA. Zbog toga je potrebno što prije učiniti HLA tipizaciju bolesnika i njegove obitelji odnosno pokrenuti pretraživanje potencijalnog donora krvotvornih matičnih stanica ako je bolesnik podoban za takav oblik liječenja.<sup>2,4,6</sup>

S bzirom na to da AA nije maligna bolest glavni cilj transplantacije je uspješna funkcija presatka bez pojave *bolesti presatka protiv primatelja* (eng. *Graft-versus-Host Disease*, GvHD), jer nije potreban tzv. *učinak presatka protiv tumora* (eng. *Graft-versus-Tumor*). Nažalost, odbacivanje transplantata ostaje i dalje veliki problem u ovoj populaciji bolesnika, pogotovo kod prethodno politransfundiranih osoba zbog čega je iznimno bitna limfo- i imuno-ablativna komponenta kondicioniranja.<sup>7</sup> Standardni protokol kondicioniranja kod srodnih transplantacija u mlađih bolesnika sastoji se od primjene ciklofosfamida 200 mg/kg i ATG-a.<sup>10</sup> Kod starijih bolesnika treba-

ju se primjenjivati protokoli smanjenog intenziteta koji uključuju fludarabin i manje doze ciklofosfamida u kombinaciji s ATG-om ili alemtuzumabom. Alemtuzumab u ukupnoj dozi 0,75–1 mg/kg postiže značajnu T-staničnu depleciju uz dobro primanje presatka i prevenciju GvHD-a. Međutim, posljedice mogu biti značajne infektivne komplikacije kao što je viša stopa CMV reaktivacije i teži slučajevi EBV i adenovirusne infekcije. Trenutne preporuke za kondicioniranje su ciklofosamid u dozi od 50-100 mg/kg (ukupna doza), zračenje cijelog tijela između 2 i 4 Gy i fludarabin 100-150 mg/m<sup>2</sup>.<sup>6</sup>

Krvotvorne matične stanice *koštane srži* trebale bi se uvijek koristiti kod aloTKMS u AA, jer je primjena *perifernih* matičnih stanica povezana s većom incidencijom kroničnog GvHD-a.<sup>11</sup> Najmanja doza iznosi 3x10<sup>8</sup> mononuklearnih stanica po kilogramu tjelesne težine, a 2x10<sup>6</sup> CD34+ stanica kao najmanja doza povećava rizik odbacivanja transplantata.<sup>7</sup> Za nesrodne transplantacije također matične stanice *koštane srži* imaju prednost u preživljenju u odnosu na matične stanice periferne krvi<sup>12,13</sup> a u objavljenoj EBMT studiji transplantacija perifernih matičnih krvotvornih stanica je bila najjači negativni čimbenik za preživljenje u multivarijantnim analizama.<sup>12</sup>

Idealni nesrodni donor matičnih krvotvornih stanica je muškarac, mlađi od 30 godina, HLA podu-

darani na lokusima A, B, C, DRB1, te podudarnog CMV statusa s primateljem. Mlađi bolesnici koji nemaju HLA podudarnog nesrodnog donora i kod kojih je neuspjela barem jedna linija imunosupresivne terapije ili su odbacili transplantat kandidati su za haploidentičnu transplantaciju (Slika 1.). U literaturi se uglavnom opisuju male serije bolesnika s različitim protokolima kondicioniranja koji uključuju poslijetransplantacijski ciklofosamid.<sup>2-5</sup> AloTKMS kao modalitet liječenja za *tešku* i *vrlo tešku* AA uvijek mora uključivati *in vivo* T-staničnu depleciju neovisno o dobi, tipu donora ili izvoru matičnih stanica. Čini se da kuničji ATG bolje štiti od GvHD-a nego konjski ATG.<sup>14</sup> Alemtuzumab, također lijek za *in vivo* T-staničnu depleciju, pokazuje jednaki, ako ne i bolji učinak u prevenciji akutnog i kroničnog GvHD-a u usporedbi s ATG-om u aloTKMS za *tešku* AA.<sup>15</sup> Odgovarajuća imunosupresija nakon aloTKMS potrebna je ne samo zbog prevencije GvHD-a već kako bi se osigurala i adekvatna supresija domaćina i spriječilo odbacivanje transplantata.<sup>7</sup> Kombinacija ciklosporina i pulsniha doza metotreksata smatra se standardnom poslijetransplantacijskom imunosupresijom.<sup>2-4,7</sup>

### 3. Imunosupresivna terapija

Imunosupresivna terapija konjskim ATG-om i ciklosporinom je metoda izbora za liječenje *ne-teške* AA koju treba liječiti (ovisnost o transfuzijama, krvarenja, infekcije, životni stil), *teške* i *vrlo teške* AA u bolesnika bez srodnog HLA podudarnog donora matičnih krvotvornih stanica i za bolesnike starije od 40 godina s HLA podudarnim srodnikom (Slika 1.).<sup>2-5</sup> Njome se postiže hematološki oporavak u 50-70% bolesnika. Bolesnici koji odgovore na imunosupresivnu terapiju imaju dobro dugotrajno preživljavanje.<sup>2-4</sup> U bolesnika starijih od 60 godina potrebno je pažljivo procijeniti komorbiditete i opće stanje prije razmatranja primjene ATG-a, s obzirom na to da stariji od 60 godina imaju povišeni mortalitet zbog infekcije i krvarenja nakon primanja ATG-a.<sup>5</sup>

Prospektivna randomizirana studija pokazala je da konjski ATG u usporedbi s kuničjim ATG-om dovodi do boljeg odgovora na liječenja (68% vs 37% nakon 6 mjeseci) i preživljenja (96% vs 76% nakon 3 godine), što se objašnjava povećanom toksičnošću kuničjeg ATG-a koji ima jači imunosupresivni učinak.<sup>3</sup>

Dodatak ciklosporina poboljšava učinak ATG-a. Stoga je konjski ATG u kombinaciji s ciklosporinom prva linija imunosupresivne terapije. Postoji više shema primanja i doziranja konjskog ATG-a (40 mg/kg dnevno kroz 4 dana, ili 10-20 mg/kg dnevno

kroz 8 - 14 dana), a primjenjuje se kao intravenska infuzija tijekom 12-18h kroz središnji venski kateter. Obvezna je premedikacija metilprednizolonom 1 mg/kg, paracetamolom i antihistaminicima te održavanje vrijednosti trombocita iznad  $20 \times 10^9/L$ , kako je već ranije navedeno. Dobro je ne započinjati terapiju ATG-om u kasnijim poslijepodnevnim satima ili vikendom kada je prisutno manje medicinskog osoblja, s obzirom na moguće rane nuspojave (anafilaksa, vrućica, osip, retencija tekućine, hipo/hipertenzija...). Kortikosteroidi se nastavljaju nekoliko tjedana nakon završetka primanja ATG-a (prednizon u dozi od 1 mg/kg/dan kroz 2 tjedna, a zatim s brzim snižavanjem doze tijekom iduća 2 tjedna) radi prevencije serumske bolesti. Također, postoji više shema primanja i doziranja ciklosporina uz ATG. Načelno se preporučuje započeti ciklosporin kada se smanji doza prednizona, inicijalno u dozi od 5 mg/kg/dnevno. Bez obzira za koju se shemu odlučili, potrebno je pratiti tlak i bubrežnu funkciju i održavati koncentraciju ciklosporina u krvi između 100 i 200  $\mu g/L$ .<sup>5</sup> Preporučuje se da bolesnici primaju ciklosporin kroz 12 mjeseci (minimalno 6 mjeseci) nakon primanja ATG-a, a zatim je potrebno vrlo postupno snižavati dozu (snižavati dozu za 25 mg svaka 2-3 mjeseca) kako bi se smanjio rizik kasnog relapsa.<sup>3,5</sup> Pojedini bolesnici moraju primati ciklosporin dugo godina ili doživotno.

Odgovor na imunosupresivnu terapiju je obično odgođen i može se očekivati prosječno nakon 3-4 mjeseca od primanja ATG-a sa stopom odgovora oko 70% nakon 6 mjeseci.<sup>5</sup> Relaps nakon ATG-a nastaje u oko 35% bolesnika koji su inicijalno odgovorili na terapiju, a tu je i rizik od kasnije klonalne evolucije u MDS/akutnu leukemiju (u oko 15% bolesnika).<sup>3,5</sup>

U slučaju da nije postignut odgovor na imunosupresivnu terapiju ili ako nastane relaps AA nakon imunosupresivne terapije postoji nekoliko terapijskih opcija. Prikladnim bolesnicima može se ponuditi aloTKMS (Slika 1.). Ako bolesnik nije prikladan za takav način liječenja, treba razmotriti primjenu kuničjeg ATG-a kao drugi ciklus terapije ATG-om.<sup>5</sup> Alternativno, dolazi u obzir i ponavljanje konjskog ATG-a, što može biti povezano s više neposrednih i kasnih (serumska bolest) nuspojava, dok primjena kuničjeg ATG-a uzrokuje dublju i dugotrajniju limfocitopeniju s povišenim rizikom infekcija.<sup>5</sup> Općenito je u većini studija odgovor na drugo primanje ATG-a oko 35% za inicijalno refraktornu AA, te 55-60% za relapsnu AA.<sup>5</sup>

Nova terapijska opcija u liječenju AA je eltrombopag.

#### 4. Eltrombopag u liječenju aplastične anemije

Eltrombopag je peroralni agonist trombopoetinskih receptora kojim se liječi ITP. Novija istraživanja su pokazala da je učinkovit i u liječenju *teške* AA.<sup>16,17</sup> Eltrombopag potiče krvotvorni odgovor u sve tri loze u bolesnika s refraktornom *teškom* AA.<sup>16</sup> Veže se za trombopoetinski receptor c-MPL izražen na krvotvornim matičnim stanicama dovodeći do njihove proliferacije i ekspanzije, a moguće ima i imunomodulatorne učinke. Rezultati kliničke studije faze II u bolesnika s refraktornom *teškom* AA pokazali su odgovor u 40% bolesnika,<sup>16,17</sup> što je dovelo do odobrenja eltrombopaga kao monoterapije u relapsnim-refraktornim *teškim* AA u SAD-u (FDA) i Europi (EMA). Druga studija je pokazala poboljšanu stopu odgovora u usporedbi s povijesnom kontrolom kada se eltrombopag kombinirao sa standardnom imunosupresijom ciklosporinom i ATG-om.<sup>18</sup> U tijeku je nekoliko kliničkih studija koje ispituju eltrombopag kao prvu liniju liječenja.

Eltrombopag je prema odobrenom sažetku opisa svojstva lijeka indiciran u odraslih bolesnika sa stečenom *teškom* AA koji su ili refraktorni na prethodnu imunosupresivnu terapiju ili jako pretiretiran i neprikladni za transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica.<sup>19</sup>

Doziranje eltrombopaga u AA je drukčije nego li u ITP-u, s većom dnevnom dozom lijeka i dužim vremenom do kada trebamo procijeniti učinkovitost terapije u odnosu na primjenu lijeka u ITP-u.<sup>19</sup> Liječenje se ne smije započinjati u bolesnika s postojećim citogenetskim abnormalnostima na kromosomu 7. Liječenje eltrombopagom u AA potrebno je započeti dozom od 50 mg jednom dnevno (za bolesnike azijskog podrijetla 25 mg/dan). Hematološki odgovor zahtijeva titraciju doze, općenito do 150 mg na dan, i može potrajati do 16 tjedana nakon početka primjene eltrombopaga. Dozu eltrombopaga potrebno je prilagoditi povećavajući je prema potrebi za po 50 mg svaka 2 tjedna kako bi se postigla ciljana vrijednost broja trombocita  $\geq 50 \times 10^9/L$ . (Bolesnici koji uzimaju 25 mg jednom dnevno, potrebno je povećati dozu na 50 mg dnevno prije povećavanja doze za 50 mg.) Ne smije se prekoračiti doza od 150 mg eltrombopaga dnevno. Klinički hematološki i jetreni testovi trebaju se redovito pratiti tijekom cijelog liječenja eltrombopagom i korigirati režim njegova doziranja prema broju trombocita.<sup>19</sup> Kod bolesnika koji postignu odgovor u sve tri loze (uključujući transfuzijsku neovisnost), koji traje najmanje 8 tjedana, doza eltrombopaga može se smanjiti za 50%. Ako krvna slika ostane stabilna i nakon

8 tjedana na smanjenoj dozi, treba prekinuti liječenje eltrombopagom i pratiti krvnu sliku. Ako se broj trombocita snizi na  $<30 \times 10^9/L$ , hemoglobin na  $<90 \text{ g/L}$  ili neutrofilni granulociti na  $<0,5 \times 10^9/L$ , liječenje eltrombopagom može biti ponovo započeto prethodnom učinkovitom dozom. Ako se nije pojavio hematološki odgovor nakon 16 tjedana terapije eltrombopagom, potrebno je prekinuti terapiju. Ako se uoče nove citogenetske abnormalnosti, treba se procijeniti je li primjeren nastavak liječenja eltrombopagom. Odgovori s prekomjernim brojem trombocita ili značajne abnormalnosti jetrenih testova također zahtijevaju prekid primjene eltrombopaga.<sup>19</sup>

Istraživanja koja ispituju uporabu eltrombopaga u liječenju AA izvan kliničkih studija opisuju kako se lijek u svakodnevnom kliničkom radu primjenjuje i češće izvan odobrene FDA/EMA indikacije.<sup>20,21</sup> Primjerice, u radu koji je opisao uporabu eltrombopaga u Europi izvan kliničkih studija, 71,1% bolesnika s AA primalo je lijek ili kao prvu liniju terapije ili kao dio kombinirane terapije s drugim lijekovima neovisno o broju terapijskih linija.<sup>21</sup> Također, i hematolozi u Hrvatskoj imaju već iskustva u liječenju *teške* AA eltrombopagom.<sup>22</sup> No još uvijek postoje nepoznanice – optimalno korištenje lijeka, potreba za istovremenom imunosupresivnom terapijom, prediktori odgovora ili relapsa, a i dalje je potreban određeni oprez zbog moguće klonalne evolucije i transformacije u mijelodisplaziju uz primanje eltrombopaga.<sup>21</sup>

#### 5. Drugi lijekovi u liječenju stečene AA

Upotreba mikofenolat mofetila, sirolimusa, kortikosteroida i ciklofosfamida se ne preporučuje u liječenju AA.<sup>5</sup> Kortikosteroidi su manje učinkoviti, a značajno toksičniji u odnosu na konvencionalnu imunosupresiju.<sup>23</sup> U bolesnika s relapsnom AA može se pokušati samo s ponovnim uvođenjem ciklosporina (ili s povećanjem doze ciklosporina u odnosu na ranije ako je relaps nastupio uz reducirano primanje ciklosporina) pa procijeniti odgovor nakon 2-3 mjeseca.<sup>23</sup> Također se može razmotriti primanje alemtuzumaba u refraktornoj/relapsnoj AA.<sup>5,23,24</sup> U bolesnika starijih od 60 godina treba individualno razmotriti pojedinog bolesnika, komorbiditete i opće stanje. Ako se procijeni da bolesnik nije prikladan za agresivnije liječenje može se pokušati samo s monoterapijom ciklosporinom<sup>5</sup>, ili, razmotriti primjena eltrombopaga. Anegdotalna iskustva ukazuju da su pojedini bolesnici imali odličan odgovor na primanje samo ciklosporina. Androgeni se također mogu razmotriti u liječenju AA u starih i fragilnih

bolesnika, poput danazola, s opreznim praćenjem mogućih nuspojava.<sup>3,5,23,24</sup>

#### IV. Zaključak

Napretkom novih metoda aloTKMS-a, imunosupresivne terapije i novih lijekova danas se bilježi dramatičan napredak u liječenju AA, no i dalje je AA teška bolest sa složenom dijagnostikom i liječenjem. Bolesnici s *teškom* i *vrlo teškom* AA trebali bi se liječiti u iskusnim hematološkim centrima, po mogućnosti u sklopu kliničkih studija. Ove smjernice će se svakako redovito obnavljati i dopunjavati ovisno o novim saznanjima, i nadamo se da će biti pomoć kliničaru u potrebnoj dijagnostici i odabiru optimalnog liječenja pojedinog odraslog bolesnika sa stečenom AA.

#### Literatura:

- Pulanić D, Včev A. Aplastična anemija i paroksizmalna noćna hemoglobinurija. 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. 67-71.
- Pulanić D, Desnica L. Aplastična anemija – dijagnostika i liječenje te složene bolesti. *Medix*. 2019;136/137:151-155.
- Bacigalupo A. How I treat aplastic anaemia. *Blood*. 2017;129(11):1428-1436.
- Desnica L. Aplastična anemija – liječenje. *Bilten Krohema*. 2019;11(2):24-28.
- Killick SB, Bown N, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2016;172(2):187-207.
- 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;45(10):1479-88.
- 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 Transplant*. 2013;48:178–9.
- Armand P, Antin J. Allogeneic stem cell transplantation for aplastic anemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13:505–16.
- 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):2119-25.
- 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.
- Schrezenmeier H, Passweg JR, Marsh JC, et al. Worse outcome and more chronic GVHD with peripheral blood progenitor cells than bone marrow in HLA-matched sibling donor transplants for young patients with severe acquired aplastic anemia. *Blood*. 2007;110(4):1397-400.
- Bacigalupo A, Socié G, Hamladji RM, Aljurf M. Current outcome of HLA identical sibling versus unrelated donor transplants in severe aplastic anemia: an EBMT analysis. *Haematologica*. 2015;100(5):696-702.
- 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;118(9):2618-21.
- Bacigalupo A. Antithymocyte Globulin and Transplants for Aplastic Anemia. *Haematologica*. 2017;102:1137-8.
- 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.
- Desmond R, Townsley DM, Dumitriu B, et al. Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug. *Blood*. 2014;123(12):1818–25.
- Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo KR, et al. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. *N Engl J Med*. 2012;367(1):11–19.
- Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, et al. Eltrombopag added to standard immunosuppression for aplastic anemia. *N Engl J Med*. 2017;376(16):1540–50.
- Sažetak opisa svojstava lijeka Revolade, posljednji odobreni sažetak. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revolade-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revolade-epar-product-information_hr.pdf) (Pristupljeno 19.4.2020.)
- Hwang Y-Y, Gill H, Chan T, et al. Eltrombopag in the management of aplastic anaemia: real-world experience in a non-trial setting. *Hematology*. 2018;23(7):399–404.
- Ecsedi M, Lengline É, Knol-Bout C, et al. Use of eltrombopag in aplastic anemia in Europe. *Ann Hematol*. 2019 Mar 26. doi: 10.1007/s00277-019-03652-8.
- Pulanić D, Boban A, Vodanović M, et al. Eltrombopag for the treatment of aplastic anemia – Croatian experience. *HemaSphere*. 2018;2 (S1): p 1–1113.
- Scheinberg P, Young NS. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood*. 2012;120(6):1185-96.
- Peslak SA, Olson T, Babushok DV. Diagnosis and Treatment of Aplastic Anemia. *Curr Treat Options Oncol*. 2017;18(12):70.