

Transplantacija krvotvornih matičnih stanica

INFUZIJE DARIVATELJEVIH LIMFOCITA I NJIHOV UTJECAJ NA ISHOD LIJEČENJA TRANSPLANTACIJOM

ĐAKOVIĆ AM.¹, Duraković N.^{1,2}, Perić Z.^{1,2}, Desnica L.², Serventi Seiwert R.², Vrhovac R.^{1,2}

¹ Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

² KBC Zagreb, Zagreb, Hrvatska

annamarijadakovic@gmail.com

Ključne riječi: DLI, GVHD, profilaksa, kimerizam, relaps

Uvod: Posttransplantacijska primjena infuzije darivateljevih limfocita (DLI prema eng. donor lymphocyte infusion) postupak je koji se uspješno primjenjuje u liječenju i profilaksi relapsa bolesti nakon alogenične transplantacije krvotvornih matičnih stanica (KMS). Najznačajnija nuspojava takvog terapijskog pristupa, koja se javlja u otprilike 70% pacijenata, je razvoj GVHD-a.

Cilj: Analiza ishoda primjene DLI-a kod pacijenata liječenih u Zavodu za hematologiju KBC-a Zagreb u razdoblju 2016.–2018. godine.

Metode: Retrospektivno su analizirani podaci 40 pacijenata koji su u navedenom razdoblju liječeni primjenom DLI-a. Prikupljeni su podaci o spolu i dobi pacijenata, osnovnoj dijagnozi, datumu i značajkama alogenične transplantacije KMS-a, indikacijama za primjenu i značajkama DLI-a, razvoju GVHD-a, razlozima prestanka te ishodu terapije.

Rezultati: Najveći broj pacijenata uključenih u istraživanje bolovao je od ALL-a i AML-a. Srednje vrijednosti primijenjenih početnih doza DLI-a iznosile su $0,47 \times 10^7$ CD3+ stanica nakon haploidentične transplantacije, $0,61 \times 10^7$ CD3+ stanica nakon srodne te $0,50 \times 10^7$ CD3+ stanica nakon nesrodne HLA podudarne transplantacije. Indikacija za primjenu DLI-a kod glavnine pacijenata (57,5%) bio je relaps bolesti. Kod ostatka pacijenata DLI je bio indiciran zbog prisutnosti nepotpunog darivateljevog kimerizma (32,5%) te profilaktički zbog visokorizične bolesti (10,0%). Medijan ukupnog broja primljenih doza DLI-a nakon srodne i nesrodne HLA podudarne transplantacije iznosio je 3 doze po pacijentu, a nakon haploidentične transplantacije 2 doze po pacijentu. Primjenom DLI-a kod 22,5% pacijenata postignut je uspjeh u uspostavi kompletne remisije, a stopostotni darivatelj kimerizam postignut je kod 15,0% pacijenata. Željeni terapijski odgovor nije postiglo 62,5% pacijenata. GVHD je evidentiran kod 46,2% pacijenata liječenih zbog nepotpunog kimerizma, kod 50% liječenih profilaktički te kod 39,1% liječenih zbog relapsa, ali nije bio uzrokom smrti nijednog pacijenta u ovom istraživanju. Medijan praćenja pacijenata bio je 471 dan od prvog DLI-a. Kod pacijenata liječenih DLI-om zbog relapsa, preživljenje je iznosilo 43,5%, u onih liječenih zbog nepotpunog kimerizma 61,5%, a kod pacijenata liječenih profilaktički 75,0%.

Zaključak: Unatoč značajnom riziku od razvoja GVHD-a, DLI predstavlja učinkovito oruđe u kontroli bolesti u poslijetransplantacijskom razdoblju. Uspjeh terapije u istraživanju bio je nešto bolji u slučajevima kada se DLI primijenio profilaktički i zbog nepotpunog kimerizma u odnosu na primjenu u liječenju relapsa, no ta razlika nije bila statistički značajna ($p > 0,05$).

HLA-A~B~C~DRB1 HAPLOTYPE FREQUENCY STUDIES CONTRIBUTE TO UNRELATED DONOR SEARCH OUTCOMES IN HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

MASKALAN M.¹, Grubic Z.¹, Stingl Jankovic K.¹, Burek Kamenaric M.¹, Vrhovac R.², Serventi Seiwerth R.², Mikulic M.², Durakovic N.², Zunec R.¹

¹Tissue Typing Centre, Clinical Department for Transfusion Medicine and Transplantation Biology, University Hospital Centre Zagreb, Zagreb, Croatia

²Department of Hematology, Internal Clinic, University Hospital Centre Zagreb, Zagreb, Croatia

mmaskala@kbc-zagreb.hr

Keywords: HLA, hematopoietic stem cell transplantation, HLA haplotypes, matched unrelated donor, Croatian population

Aim: The aim of the present study was to validate current donor selection strategies analyzing the distribution of HLA haplotypes among a group of patients who underwent unrelated hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in Croatia in order to evaluate the probability of finding a matched unrelated donor (MUD) in the national or international registry. Namely, recent studies about HLA haplotype polymorphism in the Croatian population revealed frequent (rank 1–100), less frequent (rank 101–1000) and rare (rank >1000) HLA-A~B~C~DRB1 haplotypes based on their frequencies.

Methods: All patients (N=261) were tested for HLA-A, -B, -C and -DRB1 alleles at high resolution by Polymerase Chain Reaction – Sequence Specific Oligonucleotide probes (PCR-SSO) and Sequence Specific Primers (PCR-SSP) methods.

Results: Patients carrying two frequent haplotypes are significantly more often finding a national donor (n=66) than international donor (n=195) (12.64% vs. 5.37%, $P<0.0001$), while patients carrying two rare haplotypes significantly more often find an international donor (11.11% vs. 0.77%, $P=0.0079$). The same states for the patients carrying one frequent and one rare HLA haplotype, which was observed in 45 patients (17.23%) that found international donor and in just seven patients (2.68%) with a national donor ($P=0.0320$). Looking at the HLA matching between patients and their MUDs, both patients with two frequent HLA haplotypes as well as patients with one frequent and one less frequent HLA haplotype more often found 8/8 HLA matched MUD than HLA mismatched donor (24.73% vs. 1.33%, $P<0.0001$ and 36.56% vs. 6.67%, $P<0.0001$, respectively). Patients with one less frequent and one rare HLA haplotype or two rare HLA haplotypes more often found a donor with a single mismatch at any of the analyzed HLA loci (29.33% vs. 8.06%, $P<0.0001$ and 28.01% vs. 5.38%, $P<0.0001$, respectively).

Conclusion: The presence of at least one frequent HLA haplotype represents a positive predictive factor for finding a HLA fully matched donor in our national registry while patients bearing less frequent or rare HLA haplotypes will mostly benefit from finding a donor worldwide.

SEDM GODINA MULTIDISCIPLINARNOG TIMA ZA KRONIČNU BOLEST PRESATKA PROTIV PRIMATELJA I DRUGE KASNE KOMPLIKACIJE NAKON TRANSPLANTACIJE KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA U KBC ZAGREB

PULANIĆ D.¹, Desnica L.², Serventi-Seiwerth R.², Duraković N.¹, Perić Z.¹, Lelas A.², Mravak Stipetić M.³, Petriček I.⁴, Bilić E.⁵, Čević R.⁶, Vukić T.⁷, Ljubas Kelečić D.⁸, Mazić S.⁹, Bojanić I.⁹, Zadro R.¹⁰, Batinić D.¹⁰, Bilić E.¹¹, Vrhovac R.¹, Nemet D.¹, Pavletić S.Ž.¹²

¹Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti KBC Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

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

³Zavod za oralnu patologiju, Klinika za stomatologiju KBC Zagreb i Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

⁴Klinika za oftalmologiju KBC Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

⁵Klinika za neurologiju KBC Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

⁶Klinika za dermatologiju KBC Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

⁷Klinički zavod za rehabilitaciju i ortopedsku pomagala KBC Zagreb, Zagreb, Hrvatska

⁸Odjel za kliničku prehranu Klinike za unutarnje bolesti KBC Zagreb, Zagreb, Hrvatska

⁹Klinički zavod za transfuzijsku medicinu i transplantacijsku biologiju KBC Zagreb, Zagreb, Hrvatska

¹⁰Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku KBC Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

¹¹Zavod za hematologiju i onkologiju Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

¹²National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, SAD

dpulanic@yahoo.com

Ključne riječi: kronična bolest presatka protiv primatelja, alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica, kasne komplikacije transplantacije

Cilj: Kronična bolest presatka protiv primatelja (eng. chronic Graft-versus-Host disease, cGvHD) je kompleksna aloimunosna i autoimunosna bolest koja je najvažnija kasna komplikacija nakon alogenične transplantacije krvotvornih matičnih stanica (TKMS). Bolest zahvaća različite organske sustave (kožu, oči, usta, jetru, gastrointestinalni sustav, pluća, muskuloskeletni sustav i genitourinarni sistem), te zahtijeva multidisciplinarni pristup. Cilj ovog rada je prikazati rezultate Multidisciplinarnog tima za cGvHD i druge kasne komplikacije nakon TKMS osnovanog 2013. godine u KBC Zagreb.

Metode: Prikazana je analiza bolesnika nakon alogenične TKMS koji su evaluirani u Multidisciplinarnom timu od 6/2013. do 7/2020., kao i ostale aktivnosti tima.

Rezultati: Detaljno je evaluirano 158 bolesnika nakon alogenične TKMS, od kojih je u 104 (dob 47 (9–71) godina, 51% muški) potvrđena dijagnoza cGvHD prema NIH kriterijima. U cGvHD bolesnika najčešća osnovna bolest bile su akutne leukemije (69,2%) i kronične mijeloproliferacije (17,3%), 73,1% primilo je periferne matične stanice a 65,4% imalo je prethodni akutni GvHD. Vrijeme od alogenične TKMS do evaluacije bilo je 366 (61–9478) dana, vrijeme od alogenične TKMS do dijagnoze cGvHD-a 266 (54–6036) dana. 83,7% imali su klasični cGvHD, 49,0% umjereni a 43,3% teški ukupni cGvHD. Najčešće zahvaćeni organi s cGvHD-om bili su usta (55,8%), oči (54,8%) i koža (54,8%). cGvHD bolesnici su longitudinalno evaluirani 3 (1–10) puta. Tim je imao potporu projekta fonda „Jedinstvo uz pomoć znanja“ (engl. Unity Through Knowledge Fund) (2013.–2015.) i projekta Hrvatske zaklade za znanost IP-2016-06-8046 (2017.–2021.). Članovi tima aktivno sudjeluju u europskom COST projektu cGvHD Eurograft (od 2018.), te u najnovijem NIH cGvHD konsenzusu (2020. godina). Znanstveno-istraživačke i edukacijske aktivnosti očitovale su se i kongresnim priopćenjima i publikacijama u časopisima, izradom više doktorskih disertacija i diplomskih radova, pokretanjem predmeta o cGvHD-u na Poslijediplomskom studiju hematologije Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, edukacijom članova tima u inozemnim centrima te organizacijom četiri međunarodna simpozija o cGvHD-u u Zagrebu (2013., 2015., 2016. i 2018. godine).

Zaključak: Multidisciplinarni tim za cGvHD i druge kasne komplikacije nakon TKMS s više od 35 kliničkih i laboratorijskih specijalista različitih profila pruža preciznu interdisciplinarnu evaluaciju i napredak u liječenju cGvHD-a, te pozicioniranje zagrebačkog centra na jedno od vodećih mjesta u Europi u ovom važnom biomedicinskom području.

ALOGENIČNA TRANSPLANTACIJA KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA BOLESNIKA S MIJELOFIBROZOM U KBC ZAGREB OD 2010. DO 2020. GODINE

VRHOVAC R., Serventi-Seiwerth R., Duraković N., Perić Z., Desnica L., Mikulić M., Bojanić I., Grubić Z.

Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska
rvrhovac@mef.hr

Ključne riječi: mijelofibroza, alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica

Cilj i metode: Retrospektivno analizirati ishode 39 bolesnika s mijelofibrozom liječenih alogeničnom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica u KBC Zagreb od 2010. do 2020. godine.

Rezultati: Transplantirano je 13 žena i 26 muškaraca, raspona dobi od 31 do 64 godina (medijan 54). Njih 29 (74,4%) imalo je primarnu, a 10 (25,6%) sekundarnu mijelofibrozu. Za značajan broj bolesnika, osobito onih transplantiranih na početku ovog razdoblja nedostaju podaci za izračun prognostičkog indeksa prije transplantacije, no većina ih je pripadala u skupinu visoko-srednjeg rizika. Deset bolesnika (25,6%) primilo je matične stanice od srodnog, 27 (69,2%) od nesrodnog, a 2 (5,1%) od haploidentičnog darivatelja. Osim 5 bolesnika koji su primili mijeloablativno kondicioniranje (MAC), svi su ostali (34 bolesnika, 87,2%) primili kondicioniranje smanjenog intenziteta (RIC), u najvećem broju slučajeva FluBu3ATG. Samo su 2 bolesnika primila matične stanice iz koštane srži, dok su ostali primili periferne krvotvorne matične stanice. Medijan broja infundiranih CD34+ stanica iznosio je $6,36 \times 10^6/\text{kg TT}$ (raspon 1,9–28,65). Kumulativno ukupno preživljenje (OS) svih bolesnika nakon medijana praćenja od 546 dana (raspon 18–3353) iznosi 57,9%. Jedan bolesnik transplantiran od haploidentičnog donora umro je od sepse u prvim tjednima nakon transplantacije, a drugi godinu dana nakon transplantacije nakon niza infektivnih komplikacija. Iako na ovom broju bolesnika razlike nisu dosegle razinu statističke značajnosti bolesnici transplantirani od srodnih darivatelja imali su bolji ishod od onih koji su primili transplantat od nesrodnih donora (OS 75% vs 55,9%, $p=0,31$), oni bez splenomegalije prije kondicioniranja od onih s palpabilnom slezenom (OS 75% vs 53,6%, $p=0,11$) te bolesnici koji su mogli primiti mijeloablativno kondicioniranje u odnosu na većinu koja je primila RIC (OS 100% vs 49,7%, $p=0,07$). Broj infundiranih CD34+ stanica viši ili niži od medijana od $6,36 \times 10^6/\text{kg TT}$ nije imao osjetnog utjecaja na ishod (OS 61,2% vs 54,5%, $p=0,9$) kao niti dijagnoza, primarna ili sekundarna mijelofibroza (OS 58,7% vs 56%, $p=0,85$).

Zaključak: Alotransplantacija i dalje predstavlja jedinu kurativnu opciju za bolesnike s mijelofibrozom. Šira dostupnost donora i novi lijekovi, prije svih ruksolitinib omogućuju ovaj vid liječenja sve većem broju bolesnika. Kandidate za transplantaciju treba pažljivo birati, a terapijske postupke prije i nakon transplantacije optimizirati na temelju suvremenih saznanja.

MIDOSTAURIN U TERAPIJI ODRŽAVANJA FLT3-ITD+ AML NAKON ALOGENIČNE TRANSPLANTACIJE.

DURAKOVIĆ N.^{1,2}, Desnica L.², Perić Z.^{1,2}, Serventi Seiwerth R.², Radić Antolčić M.³, Zadro R.³, Vrhovac R.^{1,2}

¹ Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

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

³ Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Zagreb,

nadira.durakovic@mef.hr

Ključne riječi: AML, midostaurin, alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica, održavanje, FLT3-ITD

Mutacije u genu za FMS-sličnu tirozin kinazu 3 (FLT3) javljaju se u 30% oboljelih od AML. Interna tandem duplikacija (ITD), najčešći tip mutacije, prisutna je u 25% svih pacijenata s AML i povezana s lošom prognozom. U ovih bolesnika je indicirana alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica (aloTKMS) u prvoj kompletnoj remisiji ali je relaps bolesti nakon transplantacije čest. Recentno je pokazano da terapija održavanja sorafenibom donosi bolje ukupno i preživljenje bez relapsa. Podaci za midostaurin još uvijek nisu dostupni.

Cilj: Analiza primjene FLT3 inhibitora midostaurina u terapiji održavanja nakon aloTKMS kod pacijenata liječenih u KBC-u Zagreb.

Metode: Retrospektivna analiza ishoda 10 pacijenata koji su primali midostaurin u terapiji održavanja nakon aloTKMS. Prikupljeni su podaci o tijeku bolesti, primjeni FLT3 inhibitora prije transplantacije, značajkama aloTKMS-a, terapiji održavanja i ishodu liječenja.

Rezultati: Ukupno 10 bolesnika, 6 žena i 4 muškaraca (medijan dobi 52 godine, raspon 27–69) primalo je midostaurin u terapiji održavanja nakon transplantacije. Šest bolesnika (60%) je primalo FLT3 inhibitor (midostaurin) prije transplantacije. U trenutku transplantacije je 8 bolesnika (80%) bilo u kompletnoj molekularnoj remisiji, jedna bolesnica je bila molekularno a jedna imunofenotipski pozitivna. Terapija održavanja je započela 141 dan (medijan, raspon 63–368) nakon transplantacije, medijan trajanja terapije bio je 278 dana (raspon 41–365). Četiri bolesnika (40%) su dovršili planiranih godinu dana terapije, 3 bolesnika su prekinula liječenje (2 radi gastrointestinalnih nuspojava, 1 radi citopenija te razvoja GVHD). Nakon medijana praćenja od 14 mjeseci jedna bolesnica je (10%) imala relaps bolesti (bolesnica je imala rezidualnu bolest trenutku transplantacije), a jedna bolesnica je umrla radi razvoja GVHD.

Zaključak: Temeljem našeg iako limitiranog iskustva čini se da je opravdano u terapiji održavanja koristiti i midostaurin, obzirom na ograničenu dostupnost sorafeniba u ovoj indikaciji. Nuspojave su moguće, no većina bolesnika dobro tolerira lijek, a incidencija relapsa u ovoj maloj skupini bolesnika je niža od očekivane. Dodatna tri bolesnika su u našem centru primala i sorafenib u održavanju, dva radi prethodnog relapsa bolesti tijekom terapije midostaurinom. Prospektivno randomizirano istraživanje je nužno kako bi se potvrdila jednaka djelotvornosti, no dostupnost sve više FLT3 inhibitora na tržištu će svakako doprinijeti boljem ishodu liječenja ove skupine bolesnika.

LETERMIVIR (PREVYMIS) U PROFILAKSI CMV INFEKCIJE NAKON TRANSPLANTACIJE ALOGENIČNIH KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA-DOSADAŠNJA ISKUSTVA U ZAVODU ZA HEMATOLOGIJU KBC ZAGREB

DESNIČA L., Duraković N., Perić Z., Serventi Seiwert R., Sertić D., Mikulić M., Rončević P., Vrhovac R.

KBC Zagreb, Zagreb, Hrvatska

ldesnica@kbc-zagreb.hr

Ključne riječi: CMV, alogenična, transplantacija, profilaksa, reaktivacija

Cilj: Budući da je CMV reaktivacija predstavlja značajan klinički problem u populaciji pacijenata koji su primili alogenične krvotvorne matične stanice (aloTKMS) te da se u KBC Zagreb od sredine 2019. koristi letermovir u profilaksi ove infekcije, cilj je analizirati populaciju bolesnika koja je primila ovaj lijek i prikazati naša dosadašnja iskustva. Do prije godinu dana u Zavodu za hematologiju provodilo se preemtivno liječenje.

Pozitivan CMV staus (IgG+) prije aloTKMS važan je rizični faktor za CMV infekciju i bolest. CMV infekcija se pojavljuje u otprilike 60–80% slučajeva nakon aloTKMS bez CMV profilakse. CMV se reaktivira rano nakon aloTKS, a u 30% slučajeva u prvih 30 dana. Bilo koja razina CMV viremije je povezana s povećanim mortalitetom u prvih godinu dana nakon aloTKMS. Rezultati: Od sredine 2019. do danas 86 pacijenta (50% žena); medijan godina 50, većinom transplantiranih od nesrodnog donora (62%) i zbog akutne leukemije (53%), nakon kondicioniranja reduciranog intenziteta (81%) započela su terapiju letermovirom, a s primjenom lijeka počeli su unutar 30 dana nakon aloTKMS. Svi su bili CMV IgG pozitivni. Od imunosupresivne terapije primali su većinom ciklosporin zbog čega su primali dozu od 240 mg, a dvoje ih je primalo takrolimus te letermovir u dozi od 480 mg. Od 86 pacijenta 16 (18.6%) pacijenta reaktiviralo je CMV, medijan reaktivacije bio je 44 dana; 9 rano unutar 100 dana, a 7 nakon 100-tog dana. Kod 14 pacijenata započeto je liječenje valganciklovirom, dvoje su imali vrlo mali broj kopija virusa. Kod jedne pacijentice primjetili smo moguće nuspojave povezane s lijekom; bolovi u zglobovima i mišićima.

Zaključak: Dosadašnja iskustva pokazala su da je letermovir efikasan lijek, uz siguran profil primjene, bez većih nuspojava, te da je promjena paradigme s preemtivne terapije u profilaksu opravdana; bilježimo manje CMV reaktivacija u razdoblju opservacije, bez utjecaja na engraftment. Letermovir je novi lijek, iskustva su kratka i ograničena, te su potrebne daljnje studije na većem broju bolesnika.

ISKUSTVO KBC ZAGREB U PRIKUPLJANJU KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA UZ PRIMJENU PLERIKSAFORA U PERIODU OD 2009.–2019.

MAZIĆ S., Bojanić I., Burnać I.L., Bašić Kinda S., Mikulić M., Pulanić D., Boban A., Vodanović M., Sertić D., Serventi Seiwert R., Batinić J., Dujmović D., Rončević P., Aurer I., Golubić Čepulić B.

Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska
smazic@kbc-zagreb.hr

Ključne riječi: pleriksafor, loš mobilizator, preemtivna primjena

Cilj: Pleriksafor se koristi za mobilizaciju krvotvornih matičnih stanica (KMS) samostalno ili u kombinaciji s faktorom rasta granulocita (G-CSF), nakon neuspjelog mobilizacijskog ciklusa ili preemtivno. Cilj ovog rada je prikazati 11 godina iskustva u primjeni pleriksafora u KBC Zagreb.

Metode: Retrospektivno su analizirani ishodi postupaka mobilizacije i prikupljanja KMS u periodu od siječnja 2009. do prosinca 2019.g. Rezultati u prvih 5 g., kada je pleriksafor uglavnom korišten za ponovljene mobilizacije, uspoređeni su periodom od 2014.g. do danas kada se počeo koristiti preemtivno u loših mobilizatora (definirano kao broj CD34+ stanica u perifernoj krvi <10 x 10⁶/L).

Rezultati: U razdoblju od 2009.–2013., od 434 pacijenata koji su prikupljali autologne KMS kod 55 je trebalo ponoviti mobilizaciju (12,7%). Kod 39 pacijenata primjenjen je samo G-CSF a kod 16 (29%) je dodan i pleriksafor. U ovoj skupini bilo je 10 muškaraca i 6 žena s dijagnozama Non-Hodgkin (NHL, n13) i Hodgkin limfoma (MH, n3). Zabilježeno je 37 neuspjelih mobilizacija (67,3% kod ponovljenih, 8,5% ukupno) od kojih jedna i uz pleriksafor (6,3%).

Od 2014. do kraja 2019.g., kod ukupno 524 pacijenta je učinjeno prikupljanje perifernih KMS, a u 48 loših mobilizatora je primjenjen pleriksafor u prvom mobilizacijskom ciklusu. Od 13 pacijenata kod kojih je ponovljena mobilizacija (2,5%) 10 je bilo iz pleriksafor grupe. Ukupno su 53 pacijenta primila pleriksafor; 26 žena i 27 muškaraca, medijan dobi 58 (8–71) s dijagnozama: 32 NHL, 5 MH, 10 MM, 1 neuroblastom, 1 nefroblastom, 2 sarcoma Ewing, 1 seminom i 1 solidni tumor. U ovom razdoblju imali smo 3 neuspjele mobilizacije (23% u ponovljenim ciklusima, 0,57% ukupno). Od 10 ponovljenih mobilizacija s pleriksaforom, 3 pacijenta (23%) i dalje nisu prikupila adekvatan transplantat (1M/2Ž, medijan dobi 42 (33–58), dijagnoza NHL, učinjene po 4 leukaferaze). Medijan broja leukaferaza za adekvatno prikupljanje transplantata bio je 2 kod preemtivne primjene te 4 u ponovljenim mobilizacijama.

Zaključak: Naše iskustvo pokazuje da preemtivna upotreba pleriksafora u loših mobilizatora povećava uspjeh prikupljanja perifernih KMS, međutim treba dodatno rasjasniti razloge neuspjele mobilizacije unatoč njegovoj primjeni. Ustanove bi trebale izraditi vlastiti algoritam za postupanje s lošim mobilizatorima uz evši u obzir financijski utjecaj na ukupne troškove mobilizacije.

DUGOTRAJNO PREŽIVLJENJE BOLESNIKA S MULTIPLIM MIJELOMOM (MM) NAKON TRANSPLANTACIJE AUTOLOGNIH KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA (ASCT) U ODNOSU NA DOSTUPNOST NOVIH LIJEKOVA

JAKŠIĆ O., Prka Ž., Piršić M., Mitrović Z., Sorić E., Čičić D., Vasilj T., Jonjić Ž., Lucijanić M., Maričić I., Džepina G., Kušec R., Pejša V.

KB Dubrava, Zagreb, Hrvatska
ojaksic@kdb.hr

Ključne riječi: multipli mijelom, transplantacija, bortezomib, lenalidomid

ASCT nakon kondicioniranja visokim dozama melfalana (Mel200) značajno produljuje preživljavanje bolesnika s MM-om i u doba novih lijekova (inhibitori proteasoma i IMiDs). Obzirom na relativno nisku toksičnost, može se provesti više ASCT-a, a pokazalo se da dvostruka (tandem) ASCT u početnom dijelu liječenja može značajno produbiti odgovor i produljiti preživljenje.

U doba novih lijekova, s novim mogućnostima konsolidacije i održavanja, postoji tendencija liječenje pojedinačnom ili odgođenom drugom transplantacijom. U RH, bortezomib, iako je bio dostupan za liječenje u 2. i 3.

liniji, tek je nedavno (2/2018) postao dostupan u 1. liniji, dok je lenalidomid dostupan od 10/2014 u 3. liniji a od 2/2018 u 2. liniji.

U analizu su uključeni svi bolesnici s MM-om transplantirani između 7/2007 i 12/2019. Ukupno je transplantiran 101 bolesnik s MM, 54 muškarca i 47 žena. Obzirom na dostupnost novih lijekova za konsolidaciju i održavanje, plan našeg tima je bio ako je izvedivo, tandem transplantacija (unutar 6mj.).

Tijekom navedenog razdoblja učinjeno je ukupno 165 transplantacija, odnosno 61 tandem, 34 jednostrukih, 1 dvostruka i 1 trostruka (takozvano odgođene – u relapsu), a druga ASCT je planirana kod 4 bolesnika. Medijan dobi bolesnika nakon 1 ASCT iznosio je 58 godina (raspon 28–69). Ukupno 69 (60%) bolesnika liječeno borte-zomibom prije ASCT-a. Medijan praćenja je 36 mjeseci (0–133 mjeseci). Medijan ukupnog preživljenja nakon 1. transplantacije je 89 mjeseci. Ukupna smrtnost povezana s transplantacijom je <3%, dok je ukupni odgovor nakon posljednje transplantacije >90%. Nisu utvrđene značajne razlike u preživljenju u odnosu na spol, dob, ISS, Ig tip, tip lakih lanaca, bubrežnu funkciju, početno liječenje ili održavanje poslije transplantacije. Kod bolesnika koji su uspješno prošli dvostruku transplantaciju, postoji trend boljeg preživljenja ($p = 0,05\%$), ali s korekcijom rane smrtnosti koja je isključila mogućnost druge ASCT, trend je izgubljen. Također nema razlike u preživljavanju između bolesnika transplantiranih prije 2014. te poslije (različita dostupnost novih lijekova).

Prema našem iskustvu, ASCT je učinkovita i sigurna metoda u liječenju MM. Potencijalne koristi od ranog liječenja novim lijekovima mogu biti umanjene nedostatkom učinkovitih mogućnosti liječenja kasnije. Povećana dostupnost novih lijekova prije i nakon transplantacije, može dovesti do novog pozicioniranja ove važne metode liječenja.

POKAZATELJI INFLAMACIJE U RAZLIČITIM KLINIČKIM FENOTIPSKIM SKUPINAMA OBOLJELIH OD KRONIČNE BOLESTI PRESATKA PROTIV PRIMATELJA

ZELIĆ KEREPA.1, Sabol I.2, Desnica L.1, Lelas A.1, Babić A.3, Kurić L.3, Perić Z.1,4, Duraković N.1,4, Serventi Seiwerth R.1, Batinić D.3,4, Kušec V.3,4, Vrhovac R.1,4, Pavletić S.Ž.5, Pulanić D.1,4

¹Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, Zagreb, Hrvatska

²Zavod za molekularnu medicinu, Laboratorij za molekularnu virologiju i bakteriologiju, Institut Ruđer Bošković, Bijenička cesta 54, Zagreb, Hrvatska

³Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, Zagreb, Hrvatska

⁴Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata ul. 2, Zagreb, Hrvatska

⁵Immune Deficiency Cellular Therapy Program, Center for Cancer Research (CCR), National Cancer Institute (NCI), National Institutes of Health (NIH), Bethesda, MD, USA

azelic987@gmail.com

Ključne riječi: kronična bolest presatka protiv primatelja, biomarkeri, pokazatelji inflamacije, klinički fenotipi, inflamatorni fenotip, sklerotični fenotip

Cilj: Prema prijedlogu Cooke i suradnika (BBMT,2017) kliničke manifestacije kronične bolesti presatka protiv primatelja (engl. chronic graft versus host disease – cGVHD) mogu se grupirati ovisno o dominantnom fenotipu (inflamatorni i sklerotični) te sukladno tome imaju i distinktnu podležuće patofiziološke procese. Cilj ovog istraživanja jest ispitati odražavaju li laboratorijski pokazatelji inflamacije koje koristimo u svakodnevnoj kliničkoj praksi imunološke procese pojedinog fenotipa.

Metode: Pedeset sedam bolesnika (78 uzoraka) liječenih alogeničnom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica (aloTKMS), obrađeno je u Multidisciplinarnom cGVHD timu u KBC Zagreb (4/2017. – 12/2019., HRZZ projekt IP-2016-06-8046), od kojih je u 46 potvrđen cGVHD, a preostalih 11 su bile kontrole (bolesnici nakon aloTKMS a bez cGVHD-a). Prema kliničkim manifestacijama, bolesnici su razvrstani su u inflamatorni (n=16), sklerotični (n=15) i mješoviti fenotip (n=15) cGVHD-a (prilagođeno prema Cooke i sur., BBMT, 2017). Bolesnici s istovremenim sklerotičnim i inflamatornim manifestacijama su mješovitog fenotipa. Laboratorijska obrada je uključila pokazatelje inflamacije povezane s cGVHD-om (Grković i sur. Leukemia, 2011).

Rezultati: U cGVHD skupini je medijan dobi 47 godina, 59% je bilo ženskog spola; 71% liječeno je zbog AML/MDS/ALL, a 47% bolesnika u trenutku pregleda nije primalo imunosupresivnu terapiju. Nije bilo značajne razlike prema dobi, spolu i imunosupresiji među fenotipskim skupinama cGVHD-a. Ukupni leukociti ($p=0,003$), monociti ($p=0,016$), neutrofilii ($p=0,007$), eozinofili ($p=0,007$) i trombociti ($p=0,018$) bili su statistički značajno viši u cGVHD skupini nego u kontrola, dok razlike u navedenim pokazateljima nisu nađene između fenotipskih skupina cGVHD-a. Nije bilo razlike u bazofilima, limfocitima, albuminu i ukupnim proteinima, komplementu,

te sedimentaciji eritrocita između cGVHD skupina kao niti u odnosu na kontrolnu skupinu. Feritin je bio statistički značajno snižen u sklerotičnoj skupini ($p=0,005$), kao i u odnosu na kontrole, dok je CRP neočekivano bio značajno najniži u inflamatornom obliku cGVHD-a (medijan 2,1 mg/L vs. miješoviti 4,9 mg/L i sklerotični 5,4 mg/L; kontrola 7,3 mg/L, $p=0,013$). Osjetljivost (78,3% AUC) i specifičnost (65,9% AUC) prema CRP-u su nedostatne za diskriminaciju cGVHD-a i ne-cGVHD-a, kao i između fenotipskih skupina cGVHD-a.

Zaključak: Ispitivani laboratorijski pokazatelji inflamacije u našem istraživanju nisu se pokazali dostatnim za diskriminaciju različitih kliničkih fenotipskih skupina cGVHD-a te su potrebna daljnja istraživanja specifičnih biomarkera za pojedini fenotip.

PRIKUPLJANJE AUTOLOGNIH MONONUKLEARNIH STANICA POSTUPKOM LEUKAFEREZE ZA POTREBE PROIZVODNJE CAR-T STANICA

BOJANIĆ I., Mazić S., Golubić B., Pavlović M., Bilić E., Bašić Kinda S., Dujmović D., Perić Z., Duraković N., Vrhovac R., Aurer I.

Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska
ines.bojanic@kbc-zagreb.hr

Ključne riječi: stanična terapija, CAR-T stanice, leukaferaza, DLBCL, ALL

Cilj: Prvi korak u proizvodnji CAR-T stanica je prikupljanje mononuklearnih stanica (MNS) postupkom leukaferaze. Od prosinca 2019. godine u Kliničkom zavodu za transfuzijsku medicinu i transplantacijsku biologiju prikupljaju se MNS za proizvodnju tisagenlekleucela (Kymriah, Novartis). za potrebe liječenja bolesnika Zavoda za hematologiju Klinike za unutrašnje bolesti i Zavoda za hematologiju i onkologiju Klinike za dječje bolesti KBC Zagreb.

Metode: Tim za liječenje CAR-T stanicama KBC Zagreb upućuje bolesnike koji ispunjavaju kriterije za liječenje CAR-T stanica na leukaferazu. Stanice se prikupljaju CMNC procedurom na staničnom separatoru Spectra Optia i ukupan volumen krvi bolesnika obrađuje se 2 puta. Cilj je prikupiti $TNC \geq 2 \times 10^9$, $CD3+$ limfocita $\geq 1 \times 10^9$ i $\geq 3\%$ $CD3+$ limfocita. Nakon prikupljanja kontrolira se kvaliteta pripravka leukaferaze, stanice se krioprezerviraju i pohranjuju do transporta. Krioprezervirane stanice se upućuju u pogon u kojem se proizvode CAR-T stanice koje se potom vraćaju u KBC Zagreb i na raspolaganju su za liječenje bolesnika.

Rezultati: U razdoblju od prosinca 2019. do kolovoza 2020. u Kliničkom zavodu za transfuzijsku medicinu i transplantacijsku biologiju KBC Zagreb prikupljene su MNS za proizvodnju CAR-T za 6 bolesnika s difuznim B-velikostaničnim limfomom i 2 bolesnika s akutnom limfoblastičnom leukemijom. Medijan dobi bolesnika je 46 godina (raspon 13–69). Venski pristup je kod 5 bolesnika ostvaren putem perifernih vena, a kod 3 bolesnika korišten je centralni venski kateter. Kod svih bolesnika jednim postupkom afereze prikupljen je dovoljan broj stanica: medijan $TNC 11,2 \times 10^9$ (raspon 7,2–20,8), $CD3+$ stanica $3,8 \times 10^9$ (raspon 2,3–11,1) i postotak $CD3+$ stanica 44,3% (raspon 19,1–65,8). Medijan učinkovitost prikupljanja MNS stanica bio je 24,9% (5,79–31,2), što je značajno manje nego kod prikupljanja limfocita zdravih darivatelja. Kod 2 bolesnika je zbog zgrušavanja krvi tijekom prikupljanja uz standardnu antikoagulantnu otopinu citrata ACD-A trebalo dodati i heparin. Od neželjenih reakcija samo su se u jednog bolesnika javili simptomi hipokalcemije. Svi prikupljeni pripravci su uspješno krioprezervirani, a iz 5 koji su upućeni u proizvodni pogon uspješno je proizveden pripravak CAR-T stanica sa zadovoljavajućim brojem stanica: medijan CAR-T stanica $2,4 \times 10^8$ (raspon 1,5–3,8).

Zaključak: Prikupljanje autolognih mononuklearnih stanica postupkom leukaferaze sigurna i učinkovita metoda koja omogućuje prikupljanje dovoljnog broja stanica za potrebe proizvodnje CAR-T stanica.