

AGONISTI TROMBOPOETINSKIH RECEPTORA U PERZISTENTNOJ TROMBOCITOPENIJI NAKON ALOGENIČNE TRANSPLANTACIJE KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA – PETOGODIŠNJA RETROSPEKTIVNA ANALIZA KBC ZAGREB

Kristina Pahek, Županijska bolnica Čakovec, Čakovec 40000 Hrvatska, kristina.pahek@gmail.com | Prethodno prikazan rad: Da (49th Annual Meeting of the EBMT, Pariz, 23 - 26. travnja 2023.); Nadira Duraković, Klinički bolnički centar Zagreb; Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska; Lana Desnica, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska; Ranka Serventi Seiwert, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska; Zinaida Perić, Klinički bolnički centar Zagreb; Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska; Radovan Vrhovac, Klinički bolnički centar Zagreb; Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska; Dražen Pulanić, Klinički bolnički centar Zagreb; Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska

Uvod: Perzistentna trombocitopenija moguća je komplikacija nakon alogenične transplantacije krvotvornih matičnih stanica (aloTKMS). Postoje retrospektivne studije koje su pokazale da agonisti trombopoetinskih receptora (TPO agonisti) mogu biti korisni u toj indikaciji. Metode: U ovoj retrospektivnoj analizi prikazani su pacijenti liječeni TPO agonistima eltrombopagom ili romiplostimom zbog perzistentne trombocitopenije u KBC Zagreb od 1/2018. do 11/2022. godine. Rezultati: 17 pacijenata (medijan dobi 46 (23-65) godina; 64.7% žene) liječeno je TPO agonistima nakon aloTKMS. 15 (88.2%) pacijenata alogenično je transplantirano zbog hematološke maligne bolesti, 8 (47,1%) je bilo dva puta alotransplantirano, 11 (64,7%) primilo je periferne matične stanice, 3 (17,7%) mijeloablativno kondicioniranje, a 11 (64,7%) haploidentičnog darivatelja, 9 (52,9%) primilo je ciklofosamid posttransplantacijski. Deset (58,8%) pacijenata imalo je akutni GvHD i 1 (5,9%) kronični GvHD. Sedam (41,2%) pacijenata liječeno je eltrombopagom, a 8 (47,1%) romiplostimom, dok su 2 (11,8%) liječena s oba lijeka. TPO agonisti uvedeni su u medijanu 119 (49-335) dana nakon aloTKMS. Medijan broja trombocita prije uvođenja TPO agonista bio je 12 (0-30) x10⁹/L. Početna doza eltrombopaga bila je 50 mg/dan, a medijan maksimalne doze bio je 75 (50-150) mg/dan. Medijan početne doze romiplostima bio je 3 (1-4) mcg/kg jednom tjedno, a medijan maksimalne doze 4 (2-7) mcg/kg jednom tjedno. 13 (76,5%) pacijenata odgovorilo je na liječenje TPO agonistima, među njima 3 (17,7%) postiglo je odgovor (trombociti > 20x10⁹/L bez potrebe za transfuzijom i bez krvarenja), 3 (17,7%) parcijalni odgovor (trombociti > 50x10⁹/L), a 7 (41,2%) kompletni odgovor (trombociti > 100x10⁹/L). 4 (23,5%) pacijenta nisu odgovorila na liječenje TPO agonistima. Odgovor je postignut u medijanu 35 (1-198) dana. Pacijenti su liječeni TPO agonistima u medijanu 124 (19-536) dana. Jedan pacijent razvio je heptotoksičnost na eltrombopag koji je potom zamijenjen u romiplostim, a kod drugoga pacijenta eltrombopag je zamijenjen romiplostimom zbog izostanka odgovora. Tokom liječenja TPO agonistima (romiplostim) kod jednoga pacijenta došlo je do transformacije MDS/MPN u AML, a kod drugoga do ponovnog relapsa AML. Na posljednjoj kontroli bilo je živo 10 (58,8%) pacijenata. Zaključak: Rezultati ove retrospektivne analize potvrdili su uspješnu primjenu TPO agonista u liječenju perzistentne trombocitopenije nakon aloTKMS s odgovorom na liječenje 76,5% uz dobar sigurnosni profil lijekova.

RISK FACTORS ASSOCIATED WITH ADVERSE REACTIONS TO THE INFUSION OF ALLOGENEIC HAEMATOPOIETIC STEM CELL GRAFTS

Nikolina Frišić, KBC Zagreb, Zagreb 10000 Hrvatska, nikolina.frisic@gmail.com | Prethodno prikazan rad: Da (EBMT 19.-23.03.2022.); Ines Bojanić, KBC Zagreb, Hrvatska; Sanja Mazić, KBC Zagreb, Hrvatska; Nadira Duraković, KBC Zagreb, Hrvatska; Zinaida Perić, KBC Zagreb, Hrvatska; Ranka Serventi Seiwert, KBC Zagreb, Hrvatska; Radovan Vrhovac, KBC Zagreb, Hrvatska; Branka Golubić Čepulić, KBC Zagreb, Hrvatska

Introduction The incidence of adverse reactions (ARs) during the infusion of peripheral blood stem cells (PBSC) and bone marrow (BM) products depends on various factors, from patient characteristics to cellular and non-cellular elements of hematopoietic stem cells (HSC) product. Aim Evaluation of risk factors associated with ARs reported in recipients of allogeneic HSC grafts. Methods A retrospective analysis of adverse reactions to infusion of allogeneic PBSCs and BMs was conducted on paediatric and adult patients transplanted in University Hospital Centre Zagreb from July 2013 to July 2021. Allogeneic PBSC and BM grafts were usually infused fresh, except during the COVID 19 pandemic when cryopreserved HSC products were used. Patients were monitored for vital signs and symptoms of toxicity during and after infusion. ARs were classified according to Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0. Results The study included 498 patients: 260 males (52%) and 238 females (48%). They were divided into three groups according to HSC source: 110 (22.1%) patients received BM, 290 (58.2%) fresh PBSCs and 98 (19.7%) cryopreserved PBSCs. The incidence of ARs was 14.5% in BM group, 13.1% in fresh PBSC group, and 23.2% in cryopreserved PBSC group. Younger age and lower body weight were significant predictors for occurrence of ARs during infusion in the patients that received cryopreserved PBSC ($p=0.024$ and $p=0.020$). According to CTCAE classification, grade 1 ARs were the most common in all three groups (59%). The most severe ARs were cytokine release syndrome reported in two patients and one case of Takotsubo cardiomyopathy. According to our knowledge it is the first case of Takotsubo cardiomyopathy reported after HSCT so far. Grade 5 ARs were not reported in any group of patients. In cryopreserved PBSC group, ARs were mostly related to DMSO toxicity. Conclusion The highest incidence of ARs was observed in patients that received cryopreserved PBSCs. ARs were mostly mild, classified as grade 1, and they resolved spontaneously or after symptomatic treatment. Considering that severe ARs were reported, we strongly recommend careful patient monitoring during the graft infusion to recognise potential ARs and prevent possible further complications.

CHALLENGES IN OPTIMIZING CELL COLLECTION FOR MANUFACTURING OF CART-T CELLS IN RELAPSED ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Sanja Mazić, KBC Zagreb, Zagreb 10000 Hrvatska, smazic@kbc-zagreb.hr | Prethodno prikazan rad: Da (EBMT, 23 - 26 April, 2023, Paris); Ines Bojanić, KBC Zagreb, Hrvatska; Maja Pavlović, KBC Zagreb, Hrvatska; Koraljka Gojčeta, kgojceta@kbc-zagreb.hr, Hrvatska; Vladimira Rimac, KBC Zagreb, Hrvatska; Milica Liker, KBC Zagreb, Hrvatska; Ernest Bilić, KBC Zagreb, Hrvatska; Branka Golubić Čepulić, KBC Zagreb, Hrvatska

Background Chimeric antigen receptor modified T-cells (CAR-T) offer a therapeutic possibility in pediatric relapsed acute lymphoblastic leukemia (ALL). Prerequisite to production of CAR-Ts is a collection of the target number of autologous T-cells that comply with manufacturer's requirements. We describe our first experience with a leukapheresis procedure in patient with active relapsed disease. Methods 10 years old girl was treated for pre-B ALL with translocation 4:11 according to ALL IC BFM 2009 protocol. Before HR1 cycle she was in complete remission, and before HR2 she had 1% of leukemic cells in bone marrow. Just before third HR cycle, she presented with hyperleukocytosis (156x10⁹/L) with 71% blasts and thrombocytopenia (43x10⁹/L). Bone marrow aspiration confirmed relapse with 81% blasts. Results Leukapheresis was performed using Spectra Optia, cMNC procedure, through femoral central line and without a blood prime (body weight 44 kg, haemoglobin 92 g/L, hematocrit 0.274 L/L). Considering hyperleukocytosis, the procedure started with high collect pump rate (3.0 mL/min) and product sampling after 73 and 120 minutes estimated successful target numbers. Leukapheresis was well tolerated and being an evening procedure going into a night shift cryopreservation, it was completed after 180 min. processing a total of 7360 mL of blood (2,7 TBV). Final product volume was 296 mL, TNC 80,24x10⁹, CD3+ 2,25%, total CD3+ 1,81x10⁹ that was cryopreserved in 4 bags. The target cell numbers were reached for TNC and CD3+ cells but not the percentage of CD3+. After consultation with Novartis team, apheresis product was accepted for the manufacturing and the patient was infused with 2,6x10⁶ CAR positive viable T-cells. The CAR-Ts were successfully engrafted, but severe case of immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome occurred. Conclusions Collection of targeted CD3+ cells is challenging in relapsed pediatric ALL patients due to need to balance the urgency of the collection, delay of chemotherapy and organisational issues such as central line placement and availability of trained apheresis and cryopreservation staff, all likely happening outside regular working hours. Optimizing collection in peripheral blood burdened with blasts is difficult since the algorithm normally used to determine the target processed blood volume is not reliable in this setting.

UTJECAJ NEPODUDARNOSTI HLA NA ISHODE TRANSPLANTACIJE KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA

Marija Maskalan, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb 10000 Hrvatska, marija.maskalan@kbc-zagreb.hr; Marija Burek Kamenarić, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska; Lana Desnica, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska; Nadira Duraković, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska; Mirta Mikulić, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska; Katarina Štingl Janković, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska; Ranka Serventi Seiwert, prim, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska; Radovan Vrhovac, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska; Renata Žunec, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska; Zorana Grubić, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska

Uvod: U programu alogenične transplantacije krvotvornih matičnih stanica (TKMS) značajan udio davatelja predstavljaju HLA nepodudarni nesrodni davatelji. Karakteristike napodudarnosti HLA povezane su s ishodima TKMS, ali unatoč brojnim istraživanjima još uvijek ne postoje jasni kriteriji odabira najboljeg mogućeg davatelja za svakog bolesnika. Cilj: Istraživan je utjecaj nepodudarnosti gena HLA (A, B, C, DRB1, DQB1, DPB1) na ishode TKMS (ukupno preživljenje-OS, preživljenje bez povrata bolesti-DFS, reakciju transplantata protiv primatelja-GvHD i relaps). Također je analiziran utjecaj nepodudarnosti na razini epitopa HLA na ishode TKMS korištenjem algoritma PIRCHE (Predicted Indirectly ReCognizable HLA Epitopes) i određivanjem vrijednosti PIRCHE (PIRCHE score, PS). Metode: U istraživanje je uključeno 108 bolesnika (životna dob: 19-66g) i njihovih nesrodnih davatelja (životna dob: 19-57g) podudarnosti HLA 9/10 koji su se liječili u Zavodu za hematologiju, KBC Zagreb, u razdoblju: 2011.-2021.g. Svim ispitanicima je iz uzorka periferne krvi izolirana DNA i jednom od molekularnih metoda određeni su aleli gena HLA (HLA-A, B, C, DRB1, DQB1, DPB1). Dobiveni podaci obrađeni su korištenjem programa MedCalc. Rezultati: U skupini bolesnika mlađih od 40g uočeno je značajno bolje OS i DFS (n=23; 21,3%; oba P=0,0008) te niža pojava relapsa (P=0,0061) u usporedbi s bolesnicima starijim od 40g. Kod bolesnika s nepodudarnošću na lokusu HLA-B uočeno je lošije OS (n=20; 18,5%; P=0,0440), za razliku od bolesnika s nepodudarnošću na nekom drugom lokusu HLA. Među bolesnicima negativnim za gen HLA-DRB5 uočena je veća učestalost GvHD-a (n=67; 62,0%; P=0,0112). Manja učestalost GvHD-a bila je prisutna u skupini bolesnika s nepodudarnošću na nekom od lokusa HLA razreda II u odnosu na one s nepodudarnošću na nekom od lokusa HLA razreda I (n=29; 26,9%; P=0,0166). Analiza PIRCHE pokazala je da se među bolesnicima s PS>10 u smjeru davatelj protiv primatelja (GvH) češće javljao GvHD u usporedbi s bolesnicima s PS<10 (n=55; 50,9%; P=0,0073). Zaključak: U slučaju kada nam na raspolaganju stoji veći broj HLA nepodudarnih davatelja važno je u obzir uzeti sve karakteristike HLA bolesnika i davatelja te njihovu nepodudarnost na razini epitopa. Neophodna su daljnja istraživanja na većoj skupini bolesnika koji nemaju HLA 10/10 podudarnog davatelja, kako bi se utvrdili što preciznijih kriteriji odabira optimalnog HLA 9/10 nesrodnog davatelja.

AUTOLOGNA TRANSPLANTACIJA KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA U LIJEČENJU MULTIPLOG MIJELOMA - ISKUSTVA KLINIČKE BOLNICE DUBRAVA

Ena Sorić, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb 10000 Hrvatska, enasoric9@gmail.com; Željko Prka, Klinička bolnica Dubrava, Hrvatska; David Čičić, Klinička bolnica Dubrava, Hrvatska; Mario Piršić, Klinička bolnica Dubrava, Hrvatska; Zdravko Mitrović, Klinička bolnica Dubrava, Hrvatska; Marija Ivić, Klinička bolnica Dubrava, Hrvatska; Željko Jonjić, Klinička bolnica Dubrava, Hrvatska; Marko Lucijanić, Klinička bolnica Dubrava, Hrvatska; Anica Sabljic, Klinička bolnica Dubrava, Hrvatska; Anamarija Vrkljan Vuk, Klinička bolnica Dubrava, Hrvatska; Martina Sedinić Lacko, Klinička bolnica Dubrava, Hrvatska; Rajko Kušec, Klinička bolnica Dubrava, Hrvatska; Vlatko Pejša, Klinička bolnica Dubrava, Hrvatska; Ozren Jakšić, Klinička bolnica Dubrava, Hrvatska

Uvod Unatoč uvođenju novih lijekova u liječenju multiplog mijeloma (MM), autologna transplantacija krvotvornih matičnih stanica (ATKMS) i dalje ostaje temeljni dio liječenja mladih i/ili fit pacijenata s multiplim mijelomom. ATKMS produljuje preživljenje bez bolesti (PFS), uz podnošljivu toksičnost i nisku smrtnost (TRM). Novi lijekovi u liječenju MM (inhibitori proteasoma (bortezomib) i imunomodulatori (lenalidomid)) zamijenili su klasičnu kemoterapiju u prvoj liniji liječenja te su doveli do značajnog produbljenja hematološkog odgovora. Metode U razdoblju od rujna 2008. godine do kolovoza 2023. godine transplantirano je 159 bolesnika, tj. 88 muškaraca i 71 žena. Tandem ATKMS provodila se unutar 6 mjeseci od prve transplantacije, a odgođene transplantacije u relapsu MM. Rezultati Medijan dobi pri transplantaciji bio je 60 godina (raspon 28 - 72 godine). Ukupno su učinjene 244 transplantacije, od čega 81 tandem ATKMS, 63 single ATKMS, 12 prvih transplantacija, 2 odgođene druge transplantacije i 1 odgođena treća transplantacija. Medijan praćenja bio je 70,69 mjeseci, a medijan preživljenja 93,36 mjeseci. Nisu zabilježene značajne razlike u preživljenju s obzirom na dob, spol i tip imunoglobulina i lakog lanca, kao ni s obzirom na izbor prve linije liječenja MM (kemoterapija ili noviji lijekovi). Dostupnost novih lijekova također nije utjecala na preživljenje. Nije bilo značajne razlike u preživljenju između tandem i single transplantacije. Zaključak ATKMS u doba novih lijekova još nije izgubila svoje mjesto u liječenju MM. Pacijenti koji su u prvoj liniji liječeni novim lijekovima imaju slično preživljenje kao pacijenti koji su liječeni kemoterapijom. Budući da MM nije izlječiva bolest, potrebno je naći modalitet liječenja koji pacijentima omogućava što dulje preživljenje bez progresije bolesti, uz što manju toksičnost terapije.

ANALIZA DOSTUPNOSTI PRAVOVREMENOG LIJEČENJA ALOGENIČNOM TRANSPLANTACIJOM PACIJANATA S MIJELOIDNIM NEOPLAZMAMA U RAZDOBLJU OD 2021. DO 2022. GODINE

Lara Divjak, Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Zagreb 10000 Hrvatska, divjak.lara@gmail.com; Lana Desnica, Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Hrvatska; Ante Vulić, Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Hrvatska; Zinaida Perić, Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb; Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska; Ranka Serventi-Seiwerth, Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Hrvatska; Mirta Mikulić, Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Hrvatska; Pavle Rončević, Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Hrvatska; Nika Kalogjera, Hrvatski registar dobrovoljnih darivatelja krvotvornih matičnih stanica, KBC Zagreb, Hrvatska; Marija Maskalan, Centar za tipizaciju tkiva, Klinički zavod za transfuzijsku medicinu i transplantacijsku biologiju, KBC Zagreb, Hrvatska; Katarina Štingl Janković, Centar za tipizaciju tkiva, Klinički zavod za transfuzijsku medicinu i transplantacijsku biologiju, KBC Zagreb, Hrvatska; Zorana Grubić, Centar za tipizaciju tkiva, Klinički zavod za transfuzijsku medicinu i transplantacijsku biologiju, KBC Zagreb, Hrvatska; Radovan Vrhovac, Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb; Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska; Nadira Duraković, Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska

UVOD: Alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica (aloTKMS) najučinkovitija je konsolidacijska terapija pacijenata oboljelih od mijeloidnih neoplazmi visokog rizika za relaps bolesti. Brza identifikacija donora poboljšava preživljenje pacijenata u prvoj remisiji akutne mijeloidne leukemije. CILJ: Odrediti vrijeme potrebno za pronalazak darivatelja, vrijeme proteklo od postavljanja indikacije do aloTKMS te istražiti utječe li ustanova u kojoj se pacijenti liječe na vrijeme koje protekne do transplantacije. METODE: Učinjena je deskriptivna statistička analiza podataka pacijenata oboljelih od mijeloidnih neoplazmi prezentiranih na Povjerenstvu za liječenje transplantacijom krvotvornih matičnih stanica za dvogodišnje razdoblje od 2021. do 2022. godine. REZULTATI: Na Povjerenstvu je od 2021. do 2022. godine prikazano 128 pacijenata oboljelih od mijeloidnih neoplazmi; 76,6% oboljelo od AML-a, 17,8% od MDS-a te 5,5% od MDS/MPN-a. U 86,7% pacijenata pronađen je darivatelj – medijan pronalaska srodnog darivatelja iznosio je 28 dana (raspon 7-105 dana), dok je medijan pronalaska nesrodnog iznosio 81 dan (raspon 35-280 dana). Pacijenti kod kojih nije pronađen darivatelj su rano u tijeku liječenja preminuli ili nisu imali indikaciju za aloTKMS. Transplantirano je ukupno 56,3% prikazanih pacijenata, od kojih 79,2% bez odgode. U toj skupini medijan vremena proteklog od postavljanja indikacije do aloTKMS iznosio je 115 dana (raspon 62-163 dana) za pacijente sa srodnim darivateljem te 167 dana (raspon 93-248 dana) za pacijente s nesrodnim. Medijan za pacijente KBC-a Zagreb sa srodnim darivateljem iznosio je 140 dana (raspon 62-163 dana), dok je za druge ustanove iznosio 111 dana (raspon 76-120 dana). Medijan za pacijente KBC-a Zagreb s nesrodnim darivateljem iznosio je 166,5 dana (raspon 122-231 dan), dok je za druge ustanove iznosio 167 dana (raspon 93-248 dana). Gledajući vrijeme proteklo od pronalaska donora do aloTKMS, medijan je iznosio 84,5 dana (raspon 34-142 dana) za pacijente sa srodnim darivateljem te 77 dana (30-162 dana) za one s nesrodnim. Nije nađeno značajnije razlike među ustanovama. ZAKLJUČAK: Vrijeme potrebno od postavljanja indikacije do transplantacije, kao i vrijeme od pronalaska darivatelja do transplantacije približno je jednako gledajući transplantacijski centar u odnosu na ostale ustanove, ali i svaku ustanovu zasebno. Potrebno je učiniti dodatne napore kako bi se vrijeme do pronalaska darivatelja, a osobito vrijeme od pronalaska darivatelja do transplantacije skratilo.

LIJEČENJE APLASTIČNE ANEMIJE ALOGENIČNOM TRANSPLANTACIJOM KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA U POSLJEDNIJH 10 GODINA U KBC-U ZAGREB

Lana Desnica, KBC Zagreb, Zagreb 10000 Hrvatska, lana.grkovic@gmail.com | Prethodno prikazan rad: **Da (Sastanak benigne skupine KROHEM-a; 8-9.9.2023)**; Zinaida Perić, KBC Zagreb, Hrvatska; Nadira Duraković, KBC ZAGREB, Hrvatska; Ranka Serventi-Seiwerth, KBC Zagreb, Hrvatska; Ante Vulić, Dr, KBC Zagreb, Hrvatska; Mirta Mikulić, KBC Zagreb, Hrvatska; Dražen Pulanić, KBC Zagreb, Hrvatska; Radovan Vrhovac, KBC Zagreb, Hrvatska

Uvod: Transplantacija alogeničnih krvotvornih matičnih stanica (KMS) jedina je metoda izlječenja za tešku aplastičnu anemiju (AA). Transplantacija od HLA-identičnog srodnog donora kao 1. linija standard je liječenja AA za bolesnike mlađe od 40 godina, a po nekim istraživanjima i do 50 godina starosti, dok je to terapija za starije bolesnike ukoliko ne dođe do adekvatnog odgovora na imunosupresivnu terapiju (IST). Ukupno je u Zavodu za hematologiju KBC Zagreb učinjeno preko 1500 alogeničnih transplantacija KMS u zadnjih 40 godina, a u veljači 2023. godine svečano je obilježena 40. godišnjica od prve alogenične transplantacije. Zanimljivo je da je prva transplantacija učinjena u bolesnika s AA od srodnog identičnog davatelja. Bolesnici i metode: U razdoblju u posljednjih 10 godina učinjene su 792 alogenične transplantacije, 215 srodnih, 464 nesrodnih, te 113 haploidentičnih transplantacija. Rezultati: U tom periodu učinjeno je 19 transplantacija u bolesnika s AA (medijan dobi 35 (18-65) godina od čega je 11 (58%) bilo nesrodnih, 5 (26%) srodnih, te 3 (16%) haploidentičnih transplantacija. U 6 (32%) bolesnika korištene su periferne krvotvorne stanice kao izvor transplantata, te koštana srž u 13 (68%) bolesnika. Jedanaest (58%) bolesnika primilo je kondicioniranje po FluCyTBIATG protokolu, 4 (21%) bolesnika po FluCyATG, te 4 (21%) bolesnika prema CyATG protokolu. Profilaksa GvHD-a kod svih bolesnika provedena je kombinacijom ciklosporina i metotreksata. Kod 2 mlađa bolesnika a koji su imali srodnog identičnog davatelja učinjena je transplantacija u 1. liniji liječenja, ostali bolesnici transplantirani su nakon izostanka odgovora na IST. Dva bolesnika transplantirana su dva puta. Tri bolesnika razvila su blagi oblik akutnog GvHD-a kože, niti jedan bolesnik nije razvio kronični GvHD. Remisiju na dan +100 postiglo je 16 (84%) bolesnika. Preminulo je 7 bolesnika (36%), većinom zbog infektivnih komplikacija uslijed izostanka oporavka koštane srži. Ukupno preživljenje iznosilo je 34% na 46 mjeseci (95% CI 8-100%), međutim preživljenje mlađih od 40 godina na 46 mjeseci iznosilo je 74% (95%CI 53-100), a 57% 95%CI 30-100) za starije od 40 godina (P=0.17). Zaključak: Analiziran je mali broj bolesnika, preživljenje bolesnika mlađih od 40 godina je bolje od starijih od 40 godina iako statistički nije značajno.

REAKTIVACIJA CITOMEGALOVIRUSA U BOLESNIKA LIJEČENIH HAPLOIDENTIČNOM TRANSPLANTACIJOM KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA U KBC ZAGREB OD 6/2019 - 12/2021

Ana Zelić Kerep, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12 10000 Hrvatska, azelic987@gmail.com; Lana Desnica, KBC Zagreb, Hrvatska; Zinaida Perić, KBC Zagreb, Hrvatska; Nadira Duraković, KBC Zagreb, Hrvatska; Ante Vulić, KBC Zagreb, Hrvatska; Mirta Mikulić, KBC Zagreb, Hrvatska; Ranka Serventi-Seiwerth, KBC Zagreb, Hrvatska; Dubravka Sertić, KBC Zagreb, Hrvatska; Pavle Rončević, KBC Zagreb, Hrvatska; Radovan Vrhovac, KBC Zagreb, Hrvatska

Uvod: Reaktivacija citomegalovirusa je uobičajena nakon alogenične transplantacije krvotvornih matičnih stanica, i u eri profilakse letermovinom. Cilj i metode: Ovdje prikazujemo reaktivaciju citomegalovirusa u 35 bolesnika koji su liječeni alogeničnom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica od haploidentičnog donora u KBC Zagreb, od 6/2019-12/2021. Podatci su prikupljeni iz dostupne kliničke dokumentacije. Sva statistička obrada učinjena u programu <https://datatab.net/>. Rezultati: Medijan dobi pri transplantaciji bio je 46 godina (17-68 godina), 13 bolesnika muškog spola (36%), a najčešće su transplantirani zbog akutnih leukemija (34% zbog akutnih mijeloidnih leukemija, 20% zbog akutnih limfoblastičnih leukemija). Od ukupnog broja bolesnika njih 85% (30) je primilo mijeloablativno kondicioniranje. Osamnaest bolesnika (51%) je reaktiviralo citomegalovirus. Nije bilo razlike u preživljenju u onih koji su reaktivirali i u onih koji nisu reaktivirali citomegalovirus ($p=0.279$, log-rank test, Datatab statistics calculator, <https://datatab.net/statistics-calculator/survival-analysis>). Medijan preživljenja u onih koji su reaktivirali citomegalovirus je 31 mjesec (95% CI 22-31), a medijan preživljenja u onih koji nisu reaktivirali citomegalovirus je 32 mjeseca (95% CI 26-36 mjeseci) u ovoj kohorti bolesnika. Nije nađeno statistički značajne razlike u kohorti onih koji su reaktivirali citomegalovirus ovisno o tome jesu li ili nisu uzimali letermovir u vrijeme reaktivacije (Fishers exact test, p vrijednost = 1, <https://datatab.net/>). Međutim, seropozitivnost na CMV IgG u pacijenta (24 pacijenta je bilo IgG+, Chi-kvadrat test $p=0.027$, no uz umjeren size effect prema Cramér's V (= 0.41) je statistički značajno povezana s reaktivacijom citomegalovirusa, dok serostatus donora na CMV IgG (27 donora je bilo CMV IgG+) nije bio statistički značajno povezan s reaktivacijom CMV (Chi kvadrat test, $p=0.325$, Cramér's V = 0.17). Također, vrsta kondicioniranja (mijeloablativno/nemijeloablativno) nije bila statistički značajno povezana s reaktivacijom citomegalovirusa (Chi kvadrat test, $p=0.679$). Reaktivacija citomegalovirusa nije bila statistički značajno povezana s vremenom koje je proteklo od transplantacije do uključivanja letermovira u profilaksu (Mann-Whitney U test, $p=0.354$). Zaključno, u ovoj skupini bolesnika je jedini statistički značajno povezan faktor s reaktivacijom citomegalovirusa seropozitivnost pacijenta na CMV IgG. Zaključak: Potrebne su usmjerene studije za utvrđivanje imunskog mehanizma koji pridonosi reaktivaciji citomegalovirusa kod pacijenata koji su primili haploidentični transplantat.

ATIPIČAN OBLIK TAKOTSUBO KARDIOMIOPATIJE TIJEKOM ALOGENIČNE TRANSPLANTACIJE KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA

Ana Zelić Kerep, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12 10000 Hrvatska, azelic987@gmail.com; Barbara Dreta, KBC Zagreb, Hrvatska; Mirta Mikulić, KBC Zagreb, Hrvatska; Pavle Rončević, KBC Zagreb, Hrvatska; Dejan Došen, KBC Zagreb, Hrvatska; Jakša Babel, KBC Zagreb, Hrvatska; Ranka Serventi-Seiwerth, KBC Zagreb, Hrvatska

Uvod "Takotsubo" kardiomiopatija je prolazna regionalna sistolička disfunkcija miokarda lijevog ventrikla, što oponaša akutno ishemijsko zbivanje, no bez angiografskog dokaza opstrukcije koronarnih arterija. Ovdje prikazujemo slučaj bolesnice kod koje je tijekom infuzije alogeničnih krvotvornih matičnih stanica (KMS) došlo do razvoja atipičnog oblika "Takotsubo" kardiomiopatije. Prikaz slučaja: Bolesnici u dobi od 22 godine, dijagnosticirana je akutna mijelomonocitna leukemija s inverzijom kromosoma 16 (CBFβ-MYH11 prijepis i ekstramedularnom bolešću u dojci, bubrezima, plućima i pankreasu. Indukcijsko liječenje je provedeno "3+7" protokolom (daunorubicin i citarabin), a konsolidacija visokim dozama citarabina, uz postignutu kompletnu remisiju uz pozitivan PCR CBFbeta/MYH11. U rujnu 2017. godine nastavak liječenja alogeničnom transplantacijom KMS koštane srži od HLA podudarnog srodnog darivatelja nakon kondicioniranja po FluBu4 protokolu. Tijekom infuzije priprema alogeničnih KMS bolesnica razvija dispneju, prekordijalne opresije te kliničku sliku kardiijalne dekompenzacije. Učinjenom obradom nađu se uredne vrijednosti d-dimera i troponina, no značajno povišen nt-proBNP (5628 ng/L). Učinjena je MSCT pulmonalna angiografija, bez znakova plućne embolije. Zbog daljnjeg porasta vrijednosti troponina, bez znakova ishemije u EKG-u učinjen je ultrazvuk srca kojim se opisuje blaže reducirana globalna sistolička funkcija (EF 50%), međutim uz akineziju bazalne polovine anteriorne i inferiorne stijenke lijeve klijetke, te diskineziju ostalih bazalnih dijelova. Apeks i apikalni dijelovi svih stijenki su opisani kao hiperkontraktilni. Radi se o atipičnom obliku "Takotsubo" kardiomiopatije. UZV srca prije transplantacije je bio uredan. Primijenjena je terapija betablokatorom, ACEI u niskim dozama i diuretikom. Učinjenom kardiološkom obradom, koja je uključivala MR srca prati se potpun oporavak srčane funkcije bez regionalnih poremećaja kontraktiliteta ili fibroze. Zaključak Prikazali smo bolesnicu bez prethodne srčane bolesti koja je razvila "Takotsubo" kardiomiopatiju u tijeku infuzije alogeničnih KMS koštane srži, a dijagnozu podupire i postepen oporavak kontraktilnosti miokarda. "Takotsubo" kardiomiopatija je opisana ranije uz transplantacije solidnih organa, no ne i kod transplantacije koštane srži, zasad nerazjašnjenog patofiziološkog mehanizma.