

EKSPERIMENTALNA UPOTREBA ČIMBENIKA POTICANJA RASTA GRANULOCITNIH KOLONIJA (G-CSF) U KLINIČKOJ PRAKSI

Duška Petranović, KBC Rijeka, Rijeka 51000 Hrvatska, duskapetranovic@yahoo.com; Alen Omerović, Medicinski fakultet u Rijeci, Hrvatska; Nikolina Morić, Medicinski fakultet u Rijeci, Hrvatska; Maja Ploh Istarski domovi zdravlja, Hrvatska; Duška Petranović, KBC Rijeka, Hrvatska

UVOD. G-CSF je faktor rasta koji stimulira proliferaciju i maturaciju neutrofila te pospješuje njihov prelazak iz koštane srži u krv te se često koristi u hematologiji. U kliničkoj praksi ima uske terapijske indikacije kao što su : febrilna neutropenija, pacijenti koji primaju mijeloablativnu terapiju prije presađivanja koštane srži, dodatak uz citotoksičnu kemoterapiju, kongenitalna neutropenija i perzistentna neutropenija u pacijenata oboljelih od HIV infekcije. Međutim, čini se da G-CSF ima i razne druge dodatne benefite u liječenju hematoloških ali i nehematoloških bolesnika. Ovdje su prikazane eksperimentalne indikacije koje su u različitim fazama istraživanja, razvijene na temelju animalnih modela u kojima je G-CSF pokazao pozitivan učinak. METODOLOGIJA. Pretraživanjem recentne literature, u ovom radu se iznose najnovija saznanja o mogućnosti korištenja G-CSF u raznim indikacijama. Primjena G-CSF-a kod ne-neutropenične bakterijske infekcije može potaknuti sistemski protuupalni odgovor (dokazana je pojačana kemotaksija i aktivnost ubijanja bakterija, imunomodulacija citokinskog odgovora u sepsi i povećanje intracelularnog unosa antibiotika). G-CSF je ispitivan i kod dijabetičkog stopala koje se vrlo teško liječe a terapijski neuspjeh često dovodi do amputacije donjih ekstremiteta. G-CSF studijama dokazano smanjuje učestalosti amputacije i drugih kirurških intervencija, a čini se da ne utječe na ishode vezane uz status infekcije. Kod srčanih bolesnika točan mehanizam djelovanja G-CSF-a nije u potpunosti razjašnjen. Mobilizacija matičnih stanica koštane srži i njihov dolazak u oštećeni miokard je do sada najjasnije dokazan mehanizam, no čini se da G-CSF ubrzava proces ozdravljenja poticanjem faktora rasta i smanjenjem rane ekspanzije ventrikula nakon infarkta miokarda kroz taloženje kolagena u ozljeđenom području . Nadalje, kroz aktivaciju specifičnih receptora u srcu, G-CSF može poboljšati preživljavanje kardiomiocita i smanjiti učestalost apoptoze. Čini se da opskrbom endotelnih progenitornih stanica i angiogenim čimbenicima, G-CSF može poboljšati srčanu funkciju i promijeniti ishemijski status zahvaćenog miokarda . Dokazana je i neuroprotektivna uloga G-CSF-a gdje autokrini protektivni signalni mehanizmi inhibiraju apoptozu, inflamaciju i stimuliraju neurogenezu ZAKLJUČAK Sigurnost i učinkovitost primjene G-CSF-a potrebno je potvrditi dodatnim kliničkim ispitivanjima, ali dosadašnja istraživanja sugeriraju da bi njegova primjena mogla predstavljati novu terapijsku strategiju pogotovo u hematoloških bolesnika koji često imaju prethodno navedene ugrožavajuće komorbiditete a na koje G-CSF ima povoljan učinak.

TERAPIJA LETERMOVIROM U LIJEČENJU CMV REAKTIVACIJE KOD DJECE NAKON ALOGENE TRANSPLANTACIJE HEMATOPOETSKIM MATIČNIM STANICAMA

Daniel Turudić, Zavod za pedijatrijsku hematologiju i onkologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb 10000 Hrvatska, danielturudic@gmail.com; Toni Matić, Zavod za pedijatrijsku hematologiju i onkologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska; Zrinko Šalek, Zavod za pedijatrijsku hematologiju i onkologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska; Maja Pavlović, Zavod za pedijatrijsku hematologiju i onkologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska; Matej Jelić, Zavod za pedijatrijsku hematologiju i onkologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska; Ernest Bilić, Zavod za pedijatrijsku hematologiju i onkologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska

Uvod: Reaktivacija citomegalovirusa (CMV) je jedan od vodećih životno ugrožavajućih virusnih uzročnika bolesti u transplantiranih pacijenata. Novi nenukleozidni CMV inhibitor, Letermovir, ometa kasni ciklus replikacije CMV putem inhibicije kompleksa virusne terminaze. Upotreba Letermovira i njegov povoljan sigurnosni profil je dobro utvrđeni u odraslih bolesnika, ali iskustva s primjenom u djece su rijetka. Ovim prikazom predstavljamo pedijatrijskog bolesnika s reaktivacijom CMV-a nakon alogene transplantacije hematopoetskih matičnih stanica (HSCT) liječenog Letermovirom. Prikaz bolesnika: Djevojka u dobi od 16 godina s dijagnozom visokorizične T-ALL (pro-TALL tip I, marker TCRgamma, visoki rizik – 58. dan potpune remisije) podvrgnuta je HSCT-u nakon ALL IC BFM 2009 protokola. CMV infekcija otkrivena je mjesec dana nakon HSCT (CMV DNA PCR 16222 IU/mL) dok je bila na CMV profilaksi aciklovirom (400 mg TID). Imala je četiri recidiva CMV i EBV viremije prije uvođenja Letermovira. Najviši zabilježeni titar PCR DNA bio je 1318 kopija/mL za CMV i 9350 kopija/mL za EBV. Tijekom prva četiri recidiva liječena je Valganciklovirom per os (900 mg QD ili BID tijekom 1-2 tjedna), uz periodičnu infuziju specifičnog anti-CMV monoklonskog protutijela (Cytotect CP). Liječenje Letermovirom (480 mg QD) i Acyclovirom (400 mg TID) te uz periodične infuzije Cytotect CP započelo je nakon 5. recidiva. S primjenom Letermovira, CMV i EBV viremija se smanjila uz samo prolazna povećanja virusnog titra (najviši titar CMV DNA PCR 187 IU/mL). Letermovir je prekinut nakon šest mjeseci, a naknadni CPR CMV DNA bio je negativan. Rasprava i zaključak: U pedijatrijskom HSCT CMV liječenju i profilaksi, upotreba CMV DNA polimeraze koja cilja nukleozidne analoge (Aciklovir, Ganciklovir, Valganciklovir), nukleotidne analoge (Cidofocvir) i pirofosfatne analoge (Foscarnet) dugo je bila terapija izbora. Njihova uporaba je ograničena njihovim ozbiljnim nuspojavama, kao što su mijelosupresija, poremećaji elektrolita i nefrotoksičnost. Rijetka i anegdotalna izvješća o korištenju Letermovira u pedijatrijskih bolesnika navode visoke stope uklanjanja viremije i povoljan sigurnosni profil. Iako su prvi rezultati liječenja Letermovirom izvrsni, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se potvrdio njegov povoljan sigurnosni profil.

BACTERIURIA IN PEDIATRIC PATIENTS WITH MALIGNANCIES: CLINICAL FEATURES, DISTRIBUTION AND ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY OF BACTERIAL PATHOGENS AT UNIVERSITY HOSPITAL CENTRE ZAGREB, HRVATSKA OVER A 4-YEAR PERIOD

Nina Predavec, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb 10000 Hrvatska, npredavec@gmail.com; Antonio Perčinić, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska; Zoran Herljević, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska; Violeta Rezo Vranješ, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska; Maja Pavlović, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska; Zrinko Šalek, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska; Ernest Bilić, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska; Ivana Mareković, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska

Introduction: Urinary tract infections (UTI) in pediatric cancer patients has not been well studied. There is little information on clinical features and epidemiology of bacterial pathogens as well as on bacterial resistance in this group of patients. Aim: The aim of this study was to analyze clinical features, the distribution and the antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens cultured from urine in pediatric oncology patients over a 4-year period (2019-2022). Methods: Retrospective review using laboratory information system and medical records of pediatric oncology patients admitted to the University Hospital Centre Zagreb between 2019 and 2022 was performed and patients with bacteriuria episodes with more than 10⁴ CFU/mL of bacteria in urine culture were analysed. One episode was considered separate from another when time interval between urine culture samples was more than two weeks. Results: There were 152 episodes of documented positive urine culture in 74 patients with more than half of the patients having two or more episodes (n=41; 55.4%). The patients ranged in age from 0 to 18 years and bacteriuria episodes were more frequent in female patients (79/152; 52%). Majority of positive urine cultures were found in patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) (n=45; 60.8%). Neutropenia was present in 26 (17.1%), symptoms of infection in 42 (27.6%) and urinary catheter in 12 (7.9%) episodes. The most common bacterial pathogen was *Escherichia coli* (n=49; 32.2%), followed by *Klebsiella* spp. (n=34; 22.4%), *Pseudomonas aeruginosa* (n=22; 14.5%) and *Enterococcus* spp. (n=21; 13.8%). Extended spectrum β -lactamases-producing (ESBL) Enterobacterales were found in 11 episodes (11/152; 7.23%) with the highest proportion among *Klebsiella pneumoniae* isolates (n=7/34; 20.6%). No carbapenem-resistant Enterobacterales, multidrug-resistant *P. aeruginosa* or vancomycin-resistant *Enterococcus* spp. were found. Conclusion: We demonstrated that bacteriuria episodes occur more often in female patients with more than one episode being common in the same patient. Regarding multidrug-resistant bacteria, ESBL isolates should be included in antibiotic treatment decision making in our centre, especially when *K. pneumoniae* isolates are detected. Knowledge of local pathogen distribution and antimicrobial susceptibility enables the correct choice of antibiotics which is of great importance for successful treatment outcome.

INFEKCIJE U DJECE S AKUTNOM LIMFOBLASTIČNOM LEUKEMIJOM

Klara Vranešević, Zavod za hitnu medicinu Dubrovačko-neretvanske županije, Dubrovnik, Dubrovnik 20000 Hrvatska, klara.vranesevic@gmail.com | Prethodno prikazan rad: Da (15th Regional Central Eastern-South Eastern European Pediatric Onco-Hematology Meeting); Jelena Roganović, Klinički bolnički centar Rijeka, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Hrvatska

Uvod: Infekcije su najčešći uzrok morbiditeta i mortaliteta u djece koja se liječe od akutne limfoblastične leukemije (ALL). Cilj: Ispitati epidemiološke, kliničke i mikrobiološke karakteristike te ishod infekcija u pedijatrijskih bolesnika tijekom liječenja ALL. Metode: Provedeno je retrospektivno istraživanje infektivnih komplikacija u 23 djece (16 dječaka i 7 djevojčica) s novodijagnosticiranom ALL, prosječne dobi $5,9 \pm 2,8$ (1,2-13) godina, koja su od 2016. do 2020. godine liječena prema ALL IC BFM 2009 protokolu na Zavodu za hematologiju i onkologiju Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Rijeka. Rezultati: Dvadeset pacijenata (87%) pripadalo je skupini intermedijarnog, a troje (13%) skupini visokog rizika. U svih pacijenata je bio ugrađen središnji venski kateter: 18 (78,3%) Port-a-Cath® i 5 (21,7%) Broviac®. Svi pacijenti su tijekom kemoterapije primali profilaksu Pneumocystis jiroveci pneumonije (oralni trimetoprim/sulfametoksazol). Evidentirane su 104 infektivne epizode (IE): 1 pacijent (4,3%) je imao 1 IE, 3 pacijenta (13%) po 2 IE, a 19 pacijenata (82,6%) ≥ 3 IE. Prosječan broj IE po pacijentu je bio 4,5, s dvostruko većom učestalosti IE u skupini visokog rizika. IE su bile najčešće tijekom faze rane intenzifikacije. Neutropenija je bila prisutna u 48 IE (46,2%), s trajanjem duljim od 7 dana u 28 epizoda (58,3%). Respiratorni trakt je bio najčešće sjelo infekcije (48,1%). Identificirano je 49 bakterijskih izolata (47,1%), 4 virusna (3,8%), 4 gljivična (3,8%), 10 miješanih (9,6%), a u 37 IE (35,6%) patogen nije bio identificiran. Glavni uzročnici bakterijemije bili su koagulaza-negativni stafilokoki. Najčešća empirijska terapija bili su cefalosporini treće i četvrte generacije, iza kojih slijedi piperacilin/tazobaktam. Modifikacija prve linije antimikrobne terapije bila je potrebna u 58 IE (56,9%). Granulocitni čimbenik rasta je bio primijenjen u 56 IE (53,8%), a intravenski imunoglobulini u 65 IE (62,5%) s dokazanom sekundarnom hipogamaglobulinemijom. Jedan pacijent je zbog pogoršanja općeg stanja premješten u jedinicu intenzivnog liječenja. Nije zabilježena smrtnost povezana s infekcijom. Zaključak: Infekcije su značajan problem tijekom terapije pedijatrijske ALL. Iako su rezultati antimikrobnog liječenja izvrsni, prevencija infekcija, pomno praćenje uz identifikaciju rizičnih pacijenata, brza primjena antibiotika u febrilnoj neutropeniji i pravovremena modifikacija terapije su od presudne važnosti u daljnjem smanjenju morbiditeta i mortaliteta uzrokovanog infekcijom.

KVALITETA ŽIVOTA OBOLJELIH OD LIMFOPROLIFERATIVNIH BOLESTI

Duška Petranović, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka 51000 Hrvatska, duskapetranovic@yahoo.com; Antonela Trobentar, KBC Rijeka, Hrvatska

UVOD. U oboljelih od limfoproliferativnih (LP) bolesti čije je liječenje sve uspješnije izuzetno je važno održati dobru kvalitetu života tijekom i nakon liječenja. CILJ ISTRAŽIVANJA bio je procijeniti kvalitetu života standardiziranim upitnicima za oboljele od Hodgkinovog limfoma (HL), Ne-Hodgkinovog limfoma visokog stupnja malignosti (HG-NHL), Limfoma niskog stupnja malignosti (LG-NHL) i kronične limfocitne leukemije (KLL). METODE. U istraživanje je uključeno ukupno 45 bolesnika oboljelih od limfoproliferativnih bolesti liječenih u KBC-u Rijeka na Odjelu hematologije, Dnevnoj bolnici hematologije te u Hematološkoj ambulanti. Korišteni su upitnici kvalitete života za pojedine bolesti (EORTC QLQ-HL27, EORTC QLQ-CLL17, EORTC QLQ-NHL-HG29, EORTC QLQ-NHL-LG20, EORTC QLQ-C30 te EORTC QLQ-INFO25). REZULTATI. Oboljele od HL najviše opterećuju: iznenadni osjećaj umora (67%), promjene raspoloženja (33%), zabrinutost za zdravlje u budućnosti (50%), zabrinutost za recidiv (50%). Oboljeli od HG NHL najviše su zabrinuti za svoje zdravlje u budućnosti (71%), boje se da bi se bolest mogla vratiti (53%), brinu se da bi mogli postati ovisni o drugima (57%), zabrinuti su za dugoročne posljedice bolesti i liječenja (preko 50% brine da bi terapija mogla uzrokovati buduće zdravstvene probleme). Oboljeli od LG NHL najveći stupanj zabrinutosti pokazuju u vezi sa svojim tijelom (63%) te je oko 50% zabrinuto za svoje zdravlje u budućnosti, mogućnost da će se bolest vratiti i boje se da će postati ovisni o drugima. Oboljeli od KLL, u usporedbi sa prethodnim skupinama najzadovoljniji su svojom kvalitetom života. Više ih smetaju neke fizičke manifestacije bolesti, kao izraženo noćno znojenje (33%) ili suhoća usta (33%). ZAKLJUČAK. U ovom istraživanju, unatoč relativno malom broju ispitanika, jasno se pokazalo koji aspekti i domene kvalitete života brinu oboljele od limfoproliferativnih bolesti. Čini se da se najstariji bolesnici sa brojnim komorbiditetima sa dijagnozom KLL najbolje nose sa svojim psihičkim i fizičkim stanjem, dok je najmlađa skupina (oboljeli od HL) sa ujedno najmanje komorbiditeta pokazala izrazito visoku zabrinutost u odnosu na ostale. Temeljem navedenih rezultata trebalo bi predvidjeti različite pristupe potpore ovim skupinama u svrhu poboljšanja kvalitete njihova života.

PRIKAZ PACIJENTICE S AKUTNOM LIMFOBLASTIČNOM LEUKEMIJOM I OCHROBACTRUM INTERMEDIUM PNEUMONIJOM

Dina Mokwa, OB Varaždin, Varaždin 42000 Hrvatska, dina.muratovic@gmail.com; Barbara Dreta, KBC Zagreb, Hrvatska; Zinaida Perić, KBC Zagreb, Hrvatska; Violeta Rezo Vranješ, KBC Zagreb, Hrvatska; Mirta Mikulić, KBC Zagreb, Hrvatska

Ochrobactrum spp su gram negativne, nefermentirajuće štapičaste bakterije koje pripadaju porodici Brucellaceae. Smatraju se oportunističkim patogenima niske virulencije. Infekcija uzrokovana Ochrobactrum intermedium rijetko se spominje u literaturi te je do sada opisano svega nekoliko slučajeva. Prikazat ćemo pacijenticu s akutnom limfoblastičnom leukemijom i pneumonijom uzrokovanom O. intermedium. Pacijentici u dobi od 63 godine dijagnoza akutne limfoblastične leukemije postavljena je u lipnju 2019. g. Provedeno je liječenje HOVON 100 protokolom te transplantacijom alogenih krvotvornih matičnih stanica. U studenom 2020. g zbog relapsa bolesti započeto je liječenje miniHyperCVAD protokolom. U travnju 2021. hospitalizirana je zbog febriliteta, zimice, tresavice i suhog kašlja. Po prijemu je bila dobrog općeg stanja i urednih vitalnih parametara; koža oko prisutnog PORT katetera bila je bez znakova inflamacije. Radiološkim metodama verificirani su bilateralni mrljasti infiltrati pluća dominantno u donjim režnjevima. U laboratorijskim nalazima pratila se teška leukopenija uz neutropeniju i povišene vrijednosti C reaktivnog proteina. PCR test na SARS CoV-2 infekciju je bio negativan. Započeta je empirijska antibiotska terapija meropenemom, vankomicinom i anidulafunginom. Iz svih uzoraka uzetih hemokultura izoliran je Enterococcus faecalis osjetljiv na vankomicin po čemu je uklonjen PORT kateter. Mikrobiološkom analizom katetera izoliran je Staphylococcus epidermidis osjetljiv na vankomicin. 8. dan hospitalizacije pacijentica je i dalje bila febrilna uz razvoj respiratorne insuficijencije. Kontrolne hemokulture uzete u tri navrata bile su sterilne. Učinjena je bronhoskopija uz uzimanje uzorka iz kojeg je MALDI-TOF masenom spektrometrijom izoliran O. intermedium. Isti uzročnik detektiran je i u uzorku stolice i ždrijela. Prema dostupnim preporukama u terapiju je uveden sulfametoksazol/trimetoprim u dozi od 3x960mg kroz 20 dana. O. intermedium rijedak je uzročnik infekcija kako u imunokompetentnih tako i u imunokompromitiranih ljudi. Naša pacijentica prvi je opisani slučaj kod kojeg je O. intermedium izolirana iz bronhoalveolarnog lavata. Prema dostupnoj literaturi izolati O. intermedium bili su rezistentni na beta-laktamske antibiotike, a osjetljivi na fluorokinolone, karbapeneme, aminoglikozide te trimetoprim/sulfametoksazol. Iako smatrana rijetkom infekcijom incidencija je vrlo vjerojatno podcijenjena uzimajući u obzir poteškoće u identifikaciji uzročnika tradicionalnim biokemijskim identifikacijskim metodama. Metoda izbora identifikacije je molekularna dijagnostika koja u velikom broju kliničkih laboratorija nije dostupna te je MALDI-TOF MS opcija za identifikaciju O. Intermedium.