

POJAVNOST I ISHOD AKUTNE BOLESTI PRESATKA PROTIV PRIMATELJA U PEDIJATRIJSKIH PACIJENATA LIJEČENI TRANSPLANTACIJOM KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA

Zrinko Šalek, Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za pedijatriju, Zavod za pedijatrijsku hematologiju, onkologiju i transplantaciju krvotvornih matičnih stanica, Zagreb 10000 Hrvatska, zrinko.salek@gmail.com; Toni Matić, Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za pedijatriju, Zavod za pedijatrijsku hematologiju, onkologiju i transplantaciju krvotvornih matičnih stanica i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska; Nevenka Cigrovski, Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za pedijatriju, Zavod za kliničku imunologiju, respiracijske i alergološke bolesti i reumatologiju, Hrvatska; Ernest Bilić, Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za pedijatriju, Zavod za pedijatrijsku hematologiju, onkologiju i transplantaciju krvotvornih matičnih stanica i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska

UVOD: Transplantacija krvotvornih matičnih stanica (TKMS) često je jedina terapijska mogućnost u djece s visokorizičnim malignim bolestima. Jedan od najznačajnijih rizika kratkoročnog mortaliteta iza TKMS predstavlja akutna reakcija presatka protiv primatelja (aGVHD). Čimbenici rizika za pojavu aGVHD-a u pedijatrijskih pacijenata su starija dob, HLA nepodudarnost primatelja i donora, donori ženskog spola za muške primatelje, prethodna aloimunizacija davatelja, periferne krvotvorne matične stanice (KMS) naspram KMS iz koštane srži. CILJ: Cilj ovog rada je ispitati pojavnost aGVHD-a u pedijatrijskih pacijenata liječenih TKMS, utvrditi sveukupno preživljenje onih koji su razvili aGVHD te prikazati ovisnost podudarnosti donora i izvora KMS na ukupno preživljenje pacijenata s aGVHD-om. METODE: Retrospektivna analiza medicinske dokumentacije 83 pedijatrijska bolesnika s ukupno 93 TKMS, koji su liječeni u KBC Zagreb od 1.01.2015 do 31.12.2022. g. Kriterij dijagnoze aGVHD-a je jasna klinička slika ili dijagnoza postavljena patohistološkom analizom bioptata zahvaćenog organa. REZULTATI: Od 83 bolesnika kod njih 43 (51.7 %) nije bilo jasnih znakova GVHD-a. Kod 4 (4.8 %) se razvio samo kronični GVHD bez prethodne pojave aGVHD-a, dok se 36 (43.3 %) bolesnika prezentiralo slikom aGVHD-a. Od 36 bolesnika s aGVHD preminulo je njih 9 (25 %), neovisno o aGVHD-u kao uzroku smrti. Izvor KMS u bolesnika koji su razvili aGVHD u 22 (61 %) bila je KS, dok je u preostalih 14 TKMS učinjena matičnim krvotvornim stanicama iz periferne krvi (PK). Bolje ukupno preživljenje – 77,2 % naspram 64,2 % bilo je u onih koji su razvili aGVHD nakon TKMS iz KS. Najbolje preživljenje (100 %) imali su bolesnici s aGVHD-om čiji je donor bio srodni podudarni (MSD), dok je 19 (73 %) bolesnika transplantiranih od nesrodnog podudarnog davatelja (MUD) preživjelo. Najlošiji ishod imali su oni s aGVHD-om nakon haploidentične TKMS – preživjelo je 40%. ZAKLJUČAK: Učestalost aGVHD u ispitivanoj skupini odgovara vrijednosti opisanima u literaturi. Dobiveni rezultati preživljenja u našoj skupini potvrđuju saznanja da su najbolji ishodi pacijenata s aGVHD-om kod kojih je donor podudarni srodnik, te kod kojih je izvor matičnih hematopoetskih stanica bila koštana srž.

UČESTALOST LEUKEMIJA I LIMFOMA KOD DJECE U HRVATSKOJ

Ernest Bilić, Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za pedijatriju, Zavod za pedijatrijsku hematologiju, onkologiju i transplantaciju krvotvornih matičnih stanica; Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska, Zagreb 10000 Hrvatska, ernestbilic@gmail.com; Daniel Turudić, Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za pedijatriju, Zavod za pedijatrijsku hematologiju, onkologiju i transplantaciju krvotvornih matičnih stanica, Hrvatska; Jelena Roganović, Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za pedijatriju, Zavod za hematologiju, onkologiju i kliničku genetiku, Hrvatska; Gordana Jakovljević, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Zavod za pedijatrijsku onkologiju i hematologiju, Hrvatska; Višnja Armanda, Klinički bolnički centar Split, Klinika za dječje bolesti, Zavod za hematologiju, onkologiju, klinički imunologiju i genetiku, Hrvatska; Maja Pavlović, Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za pedijatriju, Zavod za pedijatrijsku hematologiju, onkologiju i transplantaciju krvotvornih matičnih stanica, Hrvatska; Matej Jelić, Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za pedijatriju, Zavod za pedijatrijsku hematologiju, onkologiju i transplantaciju krvotvornih matičnih stanica, Hrvatska; Klara Bosnić, Zavod za hitnu medicinu Dubrovačko-neretvanske županije, Hrvatska; Petra Ptiček, Zavod za hitnu medicinu Dubrovačko-neretvanske županije, Hrvatska; Zrinko Šalek, Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za pedijatriju, Zavod za pedijatrijsku hematologiju, onkologiju i transplantaciju krvotvornih matičnih stanica, Hrvatska; Toni Matić, Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za pedijatriju, Zavod za pedijatrijsku hematologiju, onkologiju i transplantaciju krvotvornih matičnih stanica, Hrvatska; Iva Tokić, Zavod za hitnu medicinu Krapinsko-zagorske županije, Hrvatska

UVOD: Leukemije i limfomi čine gotovo 40% malignih bolesti u djece. Unatoč značajnom napretku u liječenju, maligne bolesti su nakon nesreća drugi po učestalosti uzrok smrtnosti kod djece. CILJ: Cilj ovog rada bio je ispitati učestalost akutne limfoblastične leukemije (ALL), akutne mijeloične leukemije (AML), Hodgkinova limfoma (HL) i ne Hodgkinova limfoma (NHL) u populaciji djece (0-18 godina starosti) u Hrvatskoj, te evidentirati moguće razlike unutar 10-godišnjeg razdoblja. METODE I ISPITANICI: Ispitanike su bili djeca kojima je novodijagnosticirana leukemija ili limfom u razdoblju od 2013. do 2015. godine te u razdoblju od 2020. od 2022. godine u Hrvatskoj, a hrvatski su državljani. Učestalost je izračunata koristeći podatke broja djece prema popisima stanovništva Republike Hrvatske u 2011. i 2021. godini, a statistička je značajnost utvrđena putem MedCalc softwarea. REZULTATI: Broj oboljelih od ALL, AML, MH i NHL u dječjoj dobi pratio se tijekom 3 godine u vremenskom periodu 2013. - 2015. te je u njemu zabilježeno 155 novih slučajeva leukemija i limfoma, od čega je više od polovice činio ALL, a broj oboljelih od ostala tri entiteta bio je približno podjednak. Ovaj vremenski period se uspoređivao s vremenskim periodom 2020. - 2022. u kojem je zabilježeno 162 novodijagnosticirana slučaja. I u ovom je razdoblju polovicu oboljenja činio ALL dok je uočen dvostruko veći broj djece oboljele od HL-a. Incidencija je računata kao broj oboljelih na 1 000 000 djece - godina kako bi se što točnije definirala statistička značajnost s obzirom na uspoređivanje dvaju razdoblja. Incidencije za razdoblje 2013.-2015. i 2020.-2022. bile su 33,89 odnosno 39,78 za ALL; 8,28 odnosno 8,05 za AML; 8,28 odnosno 18,94 za HL te 10,64 odnosno 9,95 za NHL. Između ova dva vremenska perioda za ALL, AML i NHL ne postoji statistički značajna razlika u incidencijama ($p>0.05$) dok je povišenje incidencije HL-a u razdoblju 2020.-2022. u odnosu na 2013.-2015. statistički značajno. RASPRAVA I ZAKLJUČAK: Prema rezultatima istraživanja došlo je do statistički značajnog povećanja incidencije Hodgkinovog limfoma unutar desetogodišnjeg razdoblja u Republici Hrvatskoj. Daljnja istraživanja i analize potrebni su kako bi se potvrdili i objasnili razlozi povišenja incidencije HL-a u dječjoj populaciji.

CHILDHOOD LEUKEMIA AND NON-HODGKIN LYMPHOMA SURVIVORS' LACK OF KNOWLEDGE ABOUT THEIR PAST DISEASE AND POSSIBLE LATE EFFECTS: I-BFM ELTEC STUDY WITH CHILEAN AND HRVATSKAN PARTICIPATION

Jelena Roganović, Clinical Hospital Centre Rijeka; Cro-SEPHO (Hrvatskan Society for Pediatric Hematology and Oncology); I-BFM ELTEC, Rijeka 51000 Hrvatska, roganovic.kbcric@gmail.com; Edit Bardi, St Anna Children's Hospital, Vienna; Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Kepler University Hospital, Linz; I-BFM-ELTEC, Hrvatska; Claudia Paris, Department of Pediatric Oncology and Hematology, Hospital Luis Calvo Mackenna, Santiago; PINDA, Chile; Ernest Bilić, Clinical Hospital Centre Zagreb; Cro-SEPHO (Hrvatskan Society for Pediatric Hematology and Oncology), Hrvatska; Ana Becker, Department of Pediatric Oncology and Hematology, Hospital Sótero del Río, Santiago; PINDA (Chilean Collaborative Pediatric Oncology Group); I-BFM-ELTEC, Chile

Background: Childhood cancer survivors are at risk for late effects and their knowledge about diagnosis and treatment is necessary to motivate them to seek and receive appropriate long-term follow-up care. Aim: To assess childhood leukemia and non-Hodgkin lymphoma survivors' knowledge about their past disease, treatment, late effects, self-care practices, sources of information, and psychosocial impact of past cancer, and to compare the results of Chile and Hrvatska. Methods: A cross-sectional questionnaire study was carried out in 171 survivors (119 in Chile and 52 in Hrvatska) aged over 16 years who were treated more than 5 years ago for childhood leukemia and non-Hodgkin lymphoma. The questionnaire was reviewed by I-BFM-ELTEC (Early and Late Toxicity Education Committee of the International BFM Study Group). Results: Knowledge about cancer diagnosis and general treatment had 96% of Chilean and 85% of Hrvatskan survivors, but only 10% about specific therapy. Ninety percent of Chilean and 73% of Hrvatskan survivors were unaware of possible late effects, and half did not know where to seek follow-up care. Forty-six percent of Chilean and 35% of Hrvatskan survivors knew about healthy lifestyles, but most did not practice them. Seventy-four percent of Chilean and 87% of Hrvatskan survivors recalled having received health education during treatment. About 50% of survivors in both groups were afraid or anguished, but it was also a growth experience for 60% of Chilean and 42% of Hrvatskan survivors. Eighty-seven percent of Chilean and 77% of Hrvatskan survivors considered themselves physically independent, while 76% and 75% felt psychologically independent, respectively. Conclusion: A significant lack of knowledge about the specific treatment, late effects, and future health in both countries was detected. Survivors from childhood leukemia and non-Hodgkin lymphoma, although cured, did not achieve significant learning with the education received. No adherence to a healthy lifestyle was observed. Psychological sequelae were found in both Chilean and Hrvatskan survivors. We propose that education should be provided to promote long-term follow-up care starting early in the treatment trajectory and that psychosocial screening should be considered a standard of follow-up care.

KASNE POSLJEDICE LIJEČENJA PEDIJATRIJSKE AKUTNE LIMFOBLASTIČNE LEUKEMIJE

Jelena Roganović, Klinički bolnički centar Rijeka; Medicinski fakultet u Rijeci, Rijeka 51000 Hrvatska, roganovic.kbcri@gmail.com

Rezultati liječenja pedijatrijske akutne limfoblastične leukemije (ALL) ubrajaju se među najveće uspjehe suvremene onkologije, sa stopom izlječenja većom od 90%. Unatoč ovim zavidnim rezultatima, agresivni antileukemijski protokoli primijenjeni u ranoj životnoj dobi mogu biti udruženi sa značajnim kasnim morbiditetom i preuranjenom smrtnosti. Velika kohortna istraživanja pokazuju da više od 20% osoba liječenih u djetinjstvu od ALL i većina liječenih od akutne mijeloične leukemije (AML) imaju najmanje jedan kronični zdravstveni problem 20 – 25 godina nakon dijagnoze. Svi organski sustavi mogu biti zahvaćeni, s kasnim posljedicama koje uključuju sekundarne maligne tumore, poremećaje rasta i razvoja, gonadalnu toksičnost i poremećaje fertiliteta, kardijalnu toksičnost, endokrine poremećaje (deficit hormona rasta, preuranjeni pubertet), metabolički sindrom i debljinu, centralnu i perifernu neurotoksičnost, koštanu toksičnost (osteoporoza, osteonekroza), ubrzano starenje, neurokognitivna oštećenja i psihosocijalne poremećaje. Kumulativno opterećenje (izraženo kao srednji broj događaja po pojedincu) iznosi 4.10, 7.96 i 16.71 za osobe koje su liječene od ALL u djetinjstvu, te 7.24, 11.42 i 18.68 za liječene od AML, u dobi od 25, 35 i 50 godina. Mnogi kasni neželjeni učinci povezani su s istim terapijama koje su odigrale važnu ulogu u poboljšanju rezultata liječenja. Stoga je izazovan zadatak pronaći pravu ravnotežu između daljnjeg povećanja intenziteta terapije (s ciljem veće stope izlječenja) i smanjenja kasne toksičnosti povezane s liječenjem. Primjena novih terapijskih modaliteta – imunoterapije i ciljane terapije - kod djece s ALL visokog rizika ili u relapsu, može biti udružena s nedovoljno poznatom kasnom toksičnošću. Pedijatrijski onkolozi trebaju dobro poznavati kasne posljedice kako bi mogli napraviti strategiju za sustavno dugoročno praćenje te poboljšanje duljine i kvalitete života nakon liječenja pedijatrijske leukemije. Preživjeli često nisu svjesni osobnog rizika za kasne posljedice antileukemijske terapije, a postoji i opći manjak informacija među zdravstvenim djelatnicima o mogućim kasnim štetnim učincima liječenja pedijatrijske ALL.

BLOODSTREAM INFECTIONS IN PEDIATRIC ONCOLOGY PATIENTS: BACTERIAL PATHOGEN DISTRIBUTION AND ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY AT THE UNIVERSITY HOSPITAL CENTRE ZAGREB, HRVATSKA - PRELIMINARY RESULTS OF A 5-YEAR

Ivana Mareković, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb 10 000 Hrvatska, imarekov@kbc-zagreb.hr; Tajana Vujnović, Nastavni zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“, Hrvatska; Jasna Radanović, Zavod za javno zdravstvo Zagrebačke županije, Hrvatska; Zoran Herljević, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska; Violeta Rezo Vranješ, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska; Sara Dejanović-Bekić, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska; Lucija Mucavac, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska; Maja Pavlović, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska

Introduction: Bloodstream infections (BSIs) are major cause of morbidity and mortality in children with malignancies. Epidemiology of bacterial pathogens causing BSI in pediatric hematology/oncology patients is changing and resistance to antimicrobial agents is globally spread. Aim: In order to provide pediatric patients with the optimal coverage of empirical antimicrobial therapy for BSI, we wanted to have in-depth understanding of local and global epidemiology of bacterial pathogens as well as their patterns of resistance. Methods: We retrospectively assessed demographic, clinical and microbiological data of BSIs during a five-year period at a pediatric hematology/oncology unit from January 1, 2017, to December 31, 2021 at the University Hospital Centre Zagreb, Zagreb, Hrvatska. Results: In 66 pediatric patients with malignancies, 93 BSI episodes were registered and 97 bacterial isolates cultured. A total of 37 (37/103; 32.7%) BSIs occurred in neutropenic children. The Gram-positive versus Gram-negative ratio was 67 (69.1%) versus 30 (30.9%). Coagulase-negative staphylococci (CoNS) (48/97; 49.6%) were the most frequent isolates, followed by Enterobacterales (17/97; 17.5%) and Staphylococcus aureus (6/97; 6.2%). All Gram-positive bacterial isolates were susceptible to teicoplanin and vancomycin. Resistance rate to piperacillin/tazobactam, cefepime and meropenem in Gram-negative isolates was 15.4%, 14.3% and 0.0%, respectively. Multidrug resistance isolates included extended spectrum β -lactamase (ESBL) producers (n=3). Amikacin, imipenem and meropenem were the most effective in vitro antimicrobial agents to which there was no resistant isolates detected. Conclusion: Our study demonstrated that Gram-positive bacteria, namely CoNS, are still the most common cause of BSI in our patients. All Gram-positive isolates were susceptible to vancomycin. However, resistance rates to piperacillin/tazobactam and cefepime in Gram-negative isolates makes meropenem better choice for empirical antimicrobial treatment. As national and hospital data may differ, surveillance of pathogen distribution and antimicrobial susceptibility on pediatric hematology/oncology wards is necessary to adjust empirical treatment accordingly.