

Združenje hematologov Slovenije (ZHS)

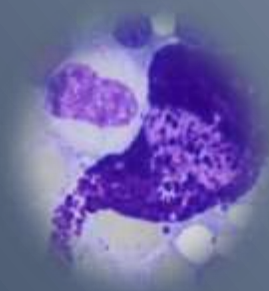


Sekcija medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v  
hematologiji (SMSZT)



# Zbornik povzetkov oktober 2023

Ljubljana 14 oktober 2023



**Strokovno srečanje Združenja hematologov Slovenije in Sekcije medicinskih sester in  
zdravstvenih tehnikov v hematologiji**

# **Zbornik povzetkov oktober 2023**

**Ljubljana, 14. oktober 2023**

**Strokovno srečanje Združenja hematologov Slovenije in Sekcije medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v hematologiji**

**Zbornik povzetkov oktober 2023**

**Strokovni recenzenti:** Irena Preložnik Zupan, Matevž Škerget, Barbara Skopec, Boštjan Jovan, Alenka Dobrovoljc, Irena Katja Škoda Goričan

**Uredili:** Matevž Škerget, Boštjan Jovan

**Založilo:** Združenje hematologov Slovenije

**Za založbo:** Matevž Škerget

**Spletna stran:** [www.zhs.si](http://www.zhs.si)

Ljubljana 2023

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani

[COBISS.SI](http://COBISS.SI)-ID [167471875](https://nbn-resolving.org/urn:nbn:si:hbz:001-0000000167471875)

ISBN 978-961-95890-3-8 (PDF)

## **Avtorji prispevkov**

Ana Boškovič

Ana Čebokli

Andraž Savšek

Barbara Konda

Barbara Skopec

Biljana Todorova

Domen Ravnik

Enver Melkić

Erik Rupnik

Gaja Vidali Cvejić

Irena Auersperger

Irena Preložnik Zupan

Jana Kovačič

Jasmina Hauptman

Karla Rener

Klara Šlajpah

Lučka Boltežar

Luka Čemažar

Martina Tomažin

Matevž Škerget

Matjaž Sever

Meta Rovan

Mihela Šajn

Mirjana Rajer

Mojca Dreisinger

Nejc Pulko

Neli Krofl

Neva Kavčič

Njetočka Gredelj

Peter Vičič

Petra Triler

Polona Frelj Klanšček

Polona Novak

Samo Zver

Saša Anžej Doma

Stanka Bevc

Suzana Moravac

Tajda Starman

Vida Oražem

## Vsebina

LIMFOPROLIFERATIVNA OBOLENJA .....	1
Časovno omejeno zdravljenje s kombinacijo ibrutiniba in venetoklaksa .....	1
Mesto alogenske presaditve pri kronični limfocitni levkemiji v obdobju novih zdravil.....	6
Polatuzumab pri zdravljenju difuznega velikoceličnega limfoma B.....	11
AKUTNA MIELOIČNA LEVKEMIJA .....	15
Odmerek in alternativno odmerjanje citarabina med konsolidacijo akutne mieloične levkemije .....	15
Pomen reindukcijskega zdravljenja pri primarno refraktarni akutni mieloični levkemiji .....	19
Reševalno zdravljenje akutne mieloične levkemije z venetoklaksom .....	24
Uporaba gemtuzumab ozogamicina glede na molekularne pokazatelje bolezni pri akutni mieloični levkemiji .....	28
ALOGENSKA PRESADITEV IN DIAGNOSTIKA.....	32
Možnost alogenske PKMC ob prisotni glivni okužbi .....	32
Mesto tarčnih zdravil v prvem zdravljenju akutne limfoblastne levkemije.....	36
Akutna limfoblastna levkemija s preostalo boleznijo; mesto novih tarčnih zdravil, CAR-T in alogenske presaditve krvotvornih matičnih celic .....	43
Ocena kostnega mozga pri indukcijskem zdravljenju AML z novimi zdravili.....	49
Statistični kotiček.....	56
NOVE MOŽNOSTI ZDRAVLJENJA PRI DISEMINIRANEM PLAZMOCITOMU .....	59
Mesto in učinkovitost CAR-T celičnega zdravljenja pri diseminiranem plazmocitomu .....	59
Obvladovanje težke CRS in ICANS pri zdravljenju z novimi zdravili .....	62
Mesto druge avtologne presaditve pri novih zdravilih .....	69
SEKCIJA MEDICINSKIH SESTER IN ZDRAVSTVENIH TEHNIKOV V HEMATOLOGIJI .....	72
Predstavitve Dnevne bolnišnice oddelka za onkologijo in hematologijo Splošne bolnišnice Slovenj Gradec .....	72
Ambulantna aplikacija monoklonskih protiteles .....	77
Rokovanje z gensko spremenjenimi organizmi (GSO) .....	81
PNH v vsakodnevni klinični praksi.....	85

Predstavitev aplikacije podobnega biološkega zdravila za zdravljenje PNH .....	89
Gibalna terapija za otroke in najstnike, ki se zdravijo za rakom (Projekt FORTEe) .....	93
Presaditev blata .....	99
Presaditev krvotvornih matičnih celic pri bolniku s folikularnim limfomom- predstavitev primera.....	103
Oskrba preminulega bolnika .....	110
Zdravstvena nega bolnika pri zavrnitvi presadka proti gostitelju po presaditvi krvotvornih matičnih celic .....	117

# LIMFOPROLIFERATIVNA BOLENJA

## Časovno omejeno zdravljenje s kombinacijo ibrutiniba in venetoklaksa

Tajda Starman<sup>1</sup>, Matevž Škerget<sup>1,2</sup> (tajda.starman@kclj.si)

1 Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana.

2 Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana.

### Uvod

V preteklosti je časovno omejeno zdravljenje kronične limfocitne levkemije (KLL) s kemoimunoterapijo predstavljalo standardno zdravljenje. Z uvedbo zaviralcev Brutonove tirozinske kinaze (BTK) in zaviralca BCL-2 venetoklaksa pa se je pojavil princip kontinuiranega zdravljenja do napredovanja bolezni. Sedaj se uporablja venetoklaks tudi kot časovno omejeno zdravljenje v kombinaciji z monoklonskima protitelesoma proti CD20 (rituksimab, obinutuzumab), vendar je zaradi tveganja sindroma tumorskega razpada in intravenske aplikacije monoklonskih protiteles zdravljenje bolj zapleteno. Prav tako so te kombinacije manj uspešne pri bolnikih z neugodnimi genetskimi napovednimi dejavniki. V zadnjih letih potekajo raziskave časovno omejenega zdravljenja s kombinacijo ibrutiniba (I) in venetoklaksa (V). Takšno zdravljenje je bolniku bolj prijazno, ima krajše obdobje toksičnosti, manjši je razvoj odpornosti na zdravljenje in nenazadnje je tudi ekonomsko bolj sprejemljivo. Zdravljenje s kombinacijo I+V je edino časovno omejeno peroralno zdravljenje.

### Kombinacija ibrutiniba in venetoklaksa

Različne manjše raziskave so pokazale, da kombinacija venetoklaksa in ibrutiniba deluje sinergistično, kar pomeni, da doseže večjo stopnjo apoptoze in protitumorske aktivnosti kot njuna samostojna uporaba. Ibrutinib namreč zavira proliferacijo tumorskih celic in mobilizira levkemične celice v periferno kri, kar poveča občutljivost tumorskih celic KLL za zaviralec BCL-2 in s tem vpliva na večje apoptotično delovanje venetoklaksa.

## **Raziskavi GLOW in CAPTIVATE**

Glavni raziskavi na področju časovno omejenega zdravljenja z I+V sta GLOW in CAPTIVATE. GLOW je raziskava faze III, ki vključuje predhodno nezdravljene starejše bolnike (> 65 let) ali mlajše bolnike s pridruženimi boleznimi (CIRS > 6 ali CrCl < 70 ml/min). Mediana starosti bolnikov je bila 71 let, vključeni pa so bili bolniki ocenjeni po ECOG lestvici z ocenami 0-2, medtem ko so bili tisti z delecijo (17p) ali mutacijo TP53 izključeni. Raziskava je primerjala dve skupini bolnikov: eno, ki je bila zdravljena s kombinacijo ibrutiniba in venetoklaksa (I+V) ter drugo, ki je bila zdravljena s kombinacijo klorambucila in obinutuzumaba (Clb+O). Primarni cilj raziskave je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), sekundarni cilji pa so vključevali nezaznaven merljiv preostanek bolezni (undetected minimal residual disease = uMRD) v venski krvi in kostnem mozgu (KM), odgovor na zdravljenje (ORR), čas do ponovnega zdravljenja, celotno preživetje (OS) in varnost zdravljenja. Bolniki so bili stratificirani glede na mutacijski status IGHV in prisotnost delecije (11q).

V raziskavi je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) daljše v skupini, ki je bila zdravljena z I+V, kot v skupini, ki je prejela Clb+O (PFS pri 24 mesecih 84,4 % in 44 %, PFS pri 3,5 letih 74,6 % in 24,8 %). Dobrobit v smislu PFS je bila dokazana ne glede na prisotnost merljive preostale bolezni (MRD), ki je bila izmerjena 3 mesece po zaključku zdravljenja, starosti in pridruženih boleznih. Prav tako je bilo v skupini, zdravljeni z I+V, dosežen višji odstotek nezaznavne merljive preostale bolezni (uMRD) (in trajnega uMRD) ter popolnega odgovora (CR). Odstotki celotnega odgovora (ORR) in celotnega preživetja (OS) so bili ob primarni analizi primerljivi, pri čemer je večina smrti nastopila zaradi okužb, napredovanja bolezni in kardiovaskularnih dogodkov. Med slednjimi je bilo največ takih dogodkov pri bolnikih s CIRS > 10 in/ali ECOG 2, kar poudarja potrebo po natančni oceni kardiovaskularnega tveganja bolnikov pred začetkom zdravljenja.

Posodobljeni podatki o pomenu napovedne vrednosti mutacijskega statusa IgHV so pokazali, da je PFS po 3,5 letih višji v skupini, zdravljeni z I+V, ne glede na mutacijski status IGHV. Poleg tega so ocenjevali tudi nezaznaven merljiv preostanek bolezni (uMRD) glede na mutacijski status IgHV in ugotovili, da so jo bolniki v skupini, ki je prejela I+V, dosegli prej, če so imeli nemutirani IGHV



(uIGHV). Ti bolniki so dosegli tudi globljo uMRD. Vendar pa je bil uMRD trajnejši pri bolnikih z mutiranim IGHV (mIGHV). Po 2 letih je bil PFS v skupini z mIGHV več kot 90 %, ne glede na uMRD, medtem ko je bilo PFS za bolnike z uIGHV, ki so dosegli uMRD, 60 %. Nadaljevalna študija je prav tako pokazala korist glede celotnega preživetja (OS) v skupini, ki je prejela I+V, v primerjavi s skupino, zdravljeno s Clb+O (HR 0,487).

CAPTIVATE je raziskava faze II, ki je vključila predhodno nezdravljene mlajše bolnike (< 70 let), ki so jih zdravili s kombinacijo I+V, in jih nato opazovali v dveh kohortah. Prva kohorta je bila namenjena časovno omejenemu zdravljenju (FD = fixed duration), medtem ko je druga kohorta prejela zdravljenje glede na merljiv preostanek bolezni (kohorta MRD). Mediana starost bolnikov je znašala 60 let, vključeni pa so bili tudi bolniki z neugodnimi napovednimi dejavniki, pri čemer je večina imela vsaj enega od teh dejavnikov.

Kohorta CAPTIVATE MRD je prejela 15 krogov I+V, nato pa so bili bolniki, ki so dosegli uMRD, randomizirani v dve skupini: ena je prejela zdravljenje z ibrutinibom, druga pa placebo. V obeh skupinah je bilo doseženo 4-letno preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) preko 88 % in celotno preživetje (OS) preko 98 %.

V kohorti CAPTIVATE FD je bil primarni cilj popolni odgovor (CR), ki ga je doseglo 60 % vseh zdravljenih bolnikov. Presenetljivo se je izkazalo, da delecija (17p) ali mutacija TP53 ne vpliva bistveno na doseganje popolnega odgovora, saj je bil v skupini z omenjenimi genetskimi spremembami dosežen CR pri 56 % bolnikov, medtem ko je bila stopnja CR pri bolnikih brez teh sprememb 61 %. Popolni odgovor (CR) pri skupini z mIGHV je bil 47 %, medtem ko je bil pri skupini z uIGHV 62 %. Eden izmed sekundarnih končnih ciljev je bil PFS, ki je po 24 mesecih znašal 95 % pri vseh zdravljenih bolnikih. Podobno velja za bolnike z nemutiranim in mutiranim statusom IGHV (93 % proti 97 %), medtem ko so se manjše razlike pojavile pri bolnikih z in brez delecije (17p) (84 % proti 96 %). Nezaznaven merljiv preostanek bolezni (uMRD) v kostnem mozgu (KM) je bil dosežen pri 60 % vseh preiskovancev. V podskupinah se je največja razlika v stopnji uMRD v KM pokazala pri bolnikih z delecijo (17p) (62 % pri tistih brez proti 41 % pri tistih z). Prav tako je bil

uMRD v KM višji pri bolnikih z uIGHV kot pri tistih z mIGHV (64 % proti 53 %). Tumorsko breme ni vplivalo na uMRD.

## **Zaključek**

Časovno omejeno zdravljenje s kombinacijo I+V je odobreno s strani Evropske agencije za zdravila za zdravljenje kronične limfocitne levkemije (KLL) v prvi liniji. Raziskavi GLOW in CAPTIVATE sta nedvomno dokazali, da se s to kombinacijo dosežejo dobri odgovori in trajno preživetje brez napredovanja bolezni, tudi pri bolnikih z napovedno neugodnimi genetskimi spremembami. Zdi se, da je mesto te kombinacije predvsem pri zdravljenju mlajših in "fit" bolnikov z nemutiranim IGHV. Vendar pa je odločitev o načinu zdravljenja vedno individualna, saj je treba upoštevati značilnosti bolezni, pričakovane neželene učinke, bolnikove pridružene bolezni in tudi osebne preference glede načina zdravljenja. Poteka več raziskav, ki nam bodo morda v prihodnosti pomagale k lažji odločitvi o načinu zdravljenja (zdravljenje s kombinacijo venetoklaksa in zaviralca BTK: CLL17 (I:I+V:V+O), MAJIC (akalabrutinib+V:V+O); zdravljenje s kombinacijo treh zdravil: akalabrutinib+V+O).

## **Viri**

1. Kater. AP, Owen C, Moreno C, Follows GA, Munir T, Levin M-D, et al. Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities. *NEJM Evid.* 2022; 1(7).
2. Tam CS, Allan JN, Siddiqi T, Kipps TJ, Jacobs R, Opat S, et al. Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for the first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. *Blood.* 2022;139(22):3278-32.
3. Allan JN, Siddiqi T, Kipps TJ, Kuss BJ, Badoux XC, Tedeschi A, et al. Treatment Outcomes After Undetectable MRD With First-Line Ibrutinib (Ibr) Plus Venetoclax (Ven): Fixed-duration

Treatment (Placebo) Versus Continued Ibr With Up to 5 Years Follow-up in the CAPTIVATE study. 2022 ASH Annual Meeting and Exposition; 2022; Dec 10-13;New Orleans, ZDA.

4. Niemann CU, Munir T, Moreno C, Owen C, Follows GA, Benjamini O, et al. Residual Disease Kinetics Among Patients With High-Risk Factors Treated With First-Line Fixed-Duration Ibrutinib Plus Venetoclax (Ibr+Ven) Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab (Clb+O): the GLOW Study. *Blood*. 2022; 140 (Supplement 1): 228–230.

## Mesto alogenske presaditve pri kronični limfocitni levkemiji v obdobju novih zdravil

Polona Novak (polona.novak@kclj.si), Ana Bošković  
Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana.

### Uvod

Zdravljenje kronične limfocitne levkemije (KLL) je v zadnjem desetletju s prihodom novih zdravil doživelo preporod. Majhne tarčne molekule, in sicer zaviralci Brutonove tirozin kinaze (ibrutinib, akalabrutinib) ter venetoklaks, ki je BCL-2 zaviralec, so namreč močno izboljšali preživetje brez ponovitve bolezni (PFS) in celokupno preživetje (OS). Alogenska presaditev krvotvornih matičnih celic (aloPKMC) je bila kot edina možnost ozdravitve KLL pred odobritvijo novih zdravil terapija izbora za zdravljenje KLL s slabo prognozo. V obdobju novih zdravil je odločitev katere bolnike s KLL zdraviti z aloPKMC in kdaj v poteku zdravljenja otežena.<sup>1</sup>

### Zdravljenje KLL in vloga aloPKMC

Prva linija zdravljenja KLL je odvisna od starosti, pridruženih bolezni in bolezenskih značilnosti (prisotnosti del(17p), *TP53* mutacije in nemutiranega IGHV). Ob relapsu je odločitev za aloPKMC ali drugo tarčno zdravljenje odvisna predvsem od trajanja odgovora na prvo linijo zdravljenja in od ostalih dejavnikov tveganja za izhod po aloPKMC (starost, pridružene bolezni, splošno telesno stanje bolnika, skladen darovalec ipd.).<sup>2</sup>

Pri primernih bolnikih, ki so refraktarni ali relapsirajo hitro (znotraj 2 let od pričetka zdravljenja) t.i. R/R KLL, so rezistentni na BTKi in/ali BCL-2 zaviralec ali imajo visokorizične dejavnike tveganja (kompleksen kariotip, del(17p), del(11q), *TP53* mutacija, SF3B1 in NOTCH1) se že na tej točki svetuje razmislek o aloPKMC.<sup>3</sup>

V večini primerov pa se v drugi liniji zdravljenja poslužujemo novih zdravil (venetoklaks in anti-CD20 protitelo ali BTKi, če ni bil uporabljen v prvi liniji). V primeru odgovora v drugi liniji zdravljenja velja razmislek o aloPKMC kot konsolidaciji. Izhod aloPKMC je namreč boljši, če s predhodnim

zdravljenjem dosežemo vsaj delni odgovor. Srednji PFS pri bolnikih prvotno zdravljenjih z BTKi, ki v drugi liniji prejmejo venetoklaks, je 24 mesecev, zato je aloPKMC smiselna v 1-2 letih od uvedbe venetoklaksa. V primeru slabega odgovora ali slabega prenašanja zdravila pa le-tega zamenjamo za tretjo linijo z namenom premostitve do aloPKMC.<sup>2</sup>

S prihodom nove generacije zdravil za KLL kot je na primer nekovalentni BTK zaviralec pirtobrutinib, kjer raziskave faze I/II beležijo srednji PFS 16.8 mesecev v skupini bolnikov predhodno zdravljenih z BTKi in BCL-2 zaviralcem, lahko pričakujemo pomik aloPKMC v vse poznejše linije zdravljenja.<sup>3</sup>

### **Zdravljenje Richterjeve transformacije KLL**

Kljub nepredstavljivemu uspehu zdravljenja KLL je prognoza Richterjeve transformacije (RT) še vedno slaba z medianim OS 6-12 mesecev. Najpogostejši zdravljenji sta shemi R-CHOP in R-EPOCH pogosto v kombinaciji z venetoclaxom. Za bolnike, ki dosežejo popolni odgovor je možnost dolgoročne remisije mogoča le z alogensko PKMC (3 – letno preživetje avto v primerjavi z aloPKMC 27 % in 75 %). Remisija RT pred PKMC je najbolj statistično povezana z izhodom po presaditvi. Z novimi zdravili kot so pirtobrutinib je pri RT median čas do ponovitve 3,7 mesecev, kar je lahko dovolj za premostitev do alogenske PKMC. Čeprav je bilo v študijah s CD19 CART vključenih zelo malo bolnikov z RT, je opisanih nekaj popolnih odgovorov in tudi pri teh je bila nato kot konsolidacija opravljena alogenska PKMC. Dobri so tudi podatki z CD19/CD3 ali CD20/CD3 bispecifičnimi protitelesi, vendar je tudi v teh študijah bolnikov z RT zelo malo, čas spremljanja pa je kratek.<sup>4</sup>

### **Izhod bolnikov s KLL po aloPKMC**

V postopku aloPKMC pri KLL se z namenom zmanjšanja učinka presadka proti gostitelju (GVHD) in umrljivosti brez ponovitve bolezni (NRM) poslužujemo kondicioniranja z znižano intenziteto (RIC) ali nemieloablativnega kondicioniranja (NMA). V primeru sorodne aloPKMC je potrebno opraviti pretočno citometrijo periferne krvi donorja, saj je v družini bolnika s KLL povečano tveganje za KLL ali monoklonsko B-celično limfocitozo pri sorojencih. Po aloPKMC beležimo močen učinek

presadka proti levkemiji (GVL), ki v 30-50% omogoča dolgotrajne remisije pri R/R KLL. V primerjavi z drugimi krvnimi boleznimi je pri KLL po aloPKMC prisotno večje število okužb zaradi osnovne imunske deregulacije povezane s KLL in predhodnega zdravljenja. Prav tako beležimo večji odstotek akutnega GVHD gradus II-IV (35-49%) in kroničnega GVHD (55-59%). Incidenca relapsa po aloPKMC je okoli 30%. Negativen MRD 1 leto po aloPKMC je dober prognostični dejavnik za dolgotrajno remisijo. Relaps (MRD pozitivna bolezen in/ali citološki relaps) zdravimo z nižanjem in ukinitvijo imunosupresije in/ali donorskimi limfociti za spodbujanje GVL učinka z dobrim odgovorom (popolni odgovor v 30-55%) ali BTKi oz. BCL-2 inhibitorji. Ibrutinib je smiselna izbira zdravljenja relapsa KLL po aloPKMC saj ima vlogo tudi pri zdravljenju kroničnega GVHD.<sup>3</sup>

V retrospektivni multicentrični študiji 65 bolnikov s KLL po aloPKMC, ki so bili predhodno izpostavljeni BTKi ali BCL-2 zaviralcu in so nanj vsaj delno odgovorili je bil 2-letni PFS, OS, NRM in incidenca relapsa 63%, 81%, 13% in 27%. KLL s slabo prognozo, predhodno zdravljenje z novimi zdravili, popolna ali delna remisija pred presaditvijo niso bili povezani s PFS, medtem ko je bila HCT-CI lestvica ocene tveganja povezana s PFS.

Nova zdravila z dobrim odgovorom boleznim pred presaditvijo in manjšo toksičnostjo v primerjavi s klasično kemoimunoterapijo izboljšajo izhod po aloPKMC.<sup>3</sup>

### **Naše izkušnje**

Na KO za hematologijo smo od januarja 2016 do junija 2023 opravili 11 aloPKMC pri bolnikih s KLL (v zadnjih 5. letih 2 aloPKMC pri KLL z Richterjevo transformacijo). Značilnosti bolnikov so povzete v tabeli. 4 bolniki so relapsirali več kot 1 leto po aloPKMC, 2 prejmeta BTK inhibitor in imata dober odgovor. Štirje bolniki so umrli, vsi < 1 leto po aloPKMC. Vzrok smrti je bila kombinacija GVHD in okužbe. Mediana celokupnega preživetja ni dosežena. Po 8 letih je živih 61 % bolnikov.

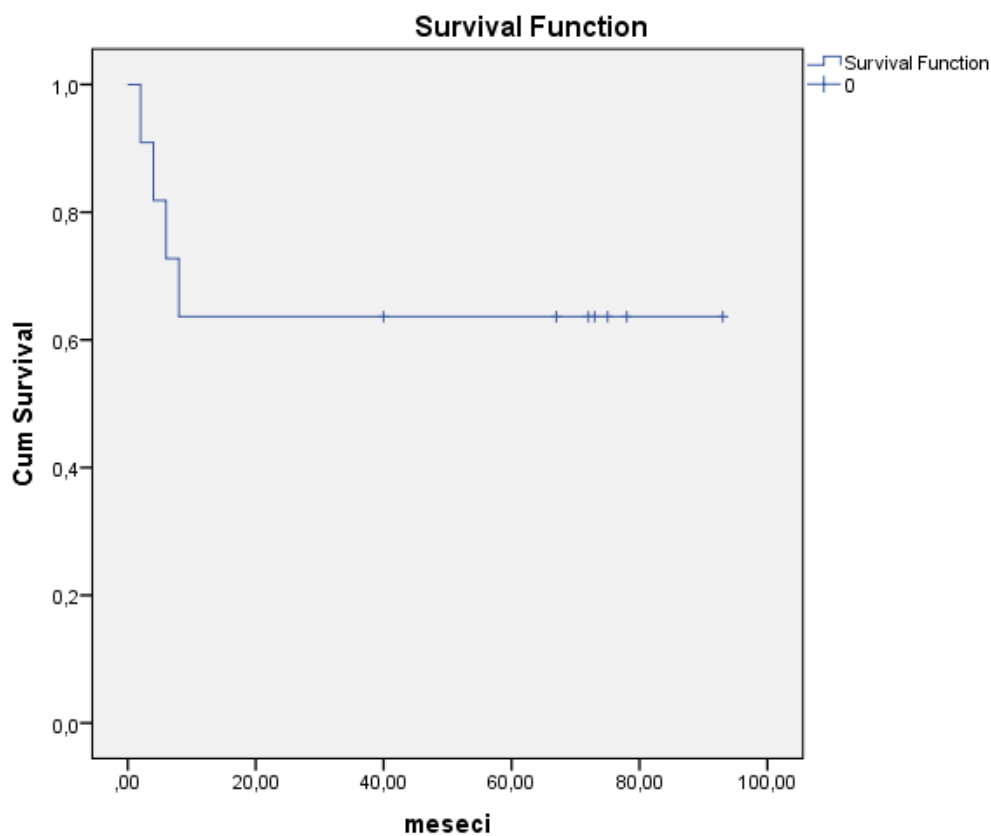
### **Zaključek**

Vloga aloPKMC pri KLL se je s prihodom novih zdravil pomembno zmanjšala s 58% upadom števila aloPKMC od 2010 do 2018 ter prihaja v poštev v vse poznejših linijah zdravljenja. Kljub dobremu odgovoru na nova zdravila pa ostaja aloPKMC izbira zdravljenja za majhen odstotek bolnikov z

visokorizično R/R KLL po več linijah zdravljenja in rezistenco na BTKi in/ali venetoklaks. Odločitev o aloPKMC mora upoštevati bolnikove pridružene bolezni in predviden odgovor na preostale možnosti zdravljenja (novo odobrena kombinacija ibrutinib in venetoklaks, nekovalentni BTKi, bispecifična protitelesa in CAR-T).<sup>1</sup>

N=11 (100 %)	
<b>STAROST</b>	
Mediana, razpon (leta)	55 (37-62)
<b>SPOL Ž/M</b>	2 (18 %) /9 (82 %)
<b>DIAGNOZA</b>	
KLL	7 (63 %)
Richterterjeva transformacija	2 (18 %)
MDS + KLL	1 (9 %)
KLL s plazmocitoidno diferenciacijo	1 (9 %)
<b>CITOGENETIKA</b>	
Kompleksni kariotip	6 (55 %)
Del 11	3 (27 %)
t (14;19)	1 (9 %)
<b>MOLEKULARNA GENETIKA</b>	
Mutacija p53	2 (18 %)
<b>KONDICIONIRANJE</b>	
Flu-Mel-Alemtuzumab	8 (73 %)
TBF+ATG	3 (27 %)
<b>DAROVALEC</b>	
Skladni sorodni	2 (18 %)
Skladni nesorodni	5 (45 %)
Neskladni nesorodni	3 (27 %)
Haploidentični	1 (9 %)
<b>GVHD</b>	
aGVHD gr III-IV	4 (36 %)
cGVHD zmeren-hud	4 (36 %)
<b>Virusne okužbe</b>	
CMV	6 (55 %)
EBV	3 (27 %) (1 PTLD)
<b>Relaps</b>	4 (36 %)

Tabela 1: Značilnosti bolnikov s KLL zdravljenih z aloPKMC



Graf 1: Celokupno preživetje bolnikov s KLL zdravljenih z aloPKMC

### Viri

1. Gribben JG. How and when I do allogeneic transplant in CLL. *Blood*. 2018 Jul 5;132(1):31-39.
2. Roeker LE, Dreger P, Brown JR, et al. Allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia in the era of novel agents. *Blood Adv*. 2020 Aug 25;4(16):3977-3989.
3. Puckrin R, Shafey M, Storek J. The role of allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: A review. *Front Oncol*. 2023 Jan 18;12:1105779.
4. Ryan CE, Davids MS. Practical Management of Richter Transformation in 2023 and Beyond. *ASCO 2023*



## Polatuzumab pri zdravljenju difuznega velikoceličnega limfoma B

Lučka Boltežar (lboltezar@onko-i.si)

Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Difuzni velikocelični limfom B (DVCBL) je najpogostejši izmed neHodgkinovih limfomov in predstavlja med 30 in 58% le—teh. Po podatkih iz Registra Raka Republike Slovenije je leta 2019 zbolelo 259 bolnikov, od tega 126 moških in 133 žensk. Skoraj dve tretjini bolnikov je ozdravljenih s prvim redom zdravljenja, kar je dolga leta predstavljal R-CHOP (rituksimab, ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin in metilprednizolon), ostala tretjina bolnikov pa ima ponovitev bolezni ali na zdravljenje neodzivno bolezen in je njihova prognoza bistveno slabša. Poleg R-CHOP uporabljamo v prvi liniji zdravljenja tudi intenzivnejše sheme, kot je na primer R-EPOCH (rituksimab, etopozid, vinkristin, ciklofosamid, doksorubicin, metilprednizolon), za intenzifikacijo lahko dodamo srednjo ali visoko dozo metotreksata, za starejše nad 80 let pa pride v poštev shema R-mini-CHOP (enaki citostatiki kot v R-CHOP, le v 50% odmerku).

Novost v prvi liniji zdravljenja je shema R-pola-CHP, sestavljena iz rituksimaba, polatuzumab vedotina, ciklofosfamida, doksorubicina in metilprednizolona. Polatuzumab vedotin je konjugat protitelesa in zdravila, sestavljen iz antimitotičnega sredstva monometil-avrastatina E (MMAE), kovalentno konjugiranega na monoklonsko protitelo (gre za rekombinantni humanizirani imunoglobulin G1 [IgG1]), ki je usmerjeno proti CD79b. Dokazi temeljijo na raziskavi faze III z imenom POLARIX, kjer so bili predhodno nezdravljeni bolniki randomizirani v dve roki – standardno roko, ki je bila zdravljena z R-CHOP in roko, ki je bila zdravljena z R-pola-CHP. Oboji so dobili čest ciklusov kombinacije ter dva ciklusa rituksimaba monoterapije na koncu. Primarni cilj raziskave je bil preživetje brez napredovanja bolezni. Vključeni so bili bolniki s stanjem zmogljivosti po WHO 0-2, mednarodnim prognostični indexom (IPI) 2 do 5, stari med 18 in 80 let, vključeni pa so bili tudi tisti z agresivnejšimi podtipi (t.i. »double hit« limfomi, »triple hit« limfomi,...). Iz raziskave so bili izključeni bolniki s sočasno prizadetostjo centralnega živčnega sistema (CŽS).

Vključenih je bilo 839 bolnikov, mediano spremljanje je bilo 28 mesecev, mediana starost bolnikov pa 65 let. Izkazalo se je, da kombinacija R-pola-CHP za 27% zniža tveganje za smrt, napredovanje bolezni ali ponovitev bolezni. V celokupnem preživetju ni bilo razlik med skupinama, kar so pripisali razmeroma kratkemu opazovalnemu času. Retrogradna analiza je pokazala, da razlik v preživetju ni bilo pri skupini, ki je imela veliko maso bolezni (t.i. bulky bolezen – vsaj ena lezija nad 7,5 cm v izmeri), v skupini bolnikov z IPI 2, pri starosti pod 60 let in pri začetnem stadiju bolezni. Letos objavljeni podatki daljšega spremljanja potrjujejo razliko v preživetju brez napredovanja bolezni, razlike v celokupnem preživetju pa še vedno ni zaznati. V Sloveniji je tako polatuzumab vedotin registriran v kombinaciji z rituksimabom in ciklofosfamidom, doksorubicinom ter metilprednizolonom pri odraslih bolnikih s predhodno nezdravljenim DVCBL.

Druga indikacija polatuzumab vedotina v Sloveniji pa je kombinacija z rituksimabom in bendamustinom pri bolnikih, ki se na prejšnje zdravljenje niso odzvali, se jim je bolezen ponovila in niso primerni za avtologno transplantacijo krvotvornih matičnih celic (PKMC). Indikacija sloni na študiji GO 29365, ki je bila študija faze Ib/II, katere razširjena kohorta je bila potem randomizirana v roko R-bendamustin in roko R-pola-bendamustin (obe roki po šesti ciklusov terapije). Vključeni so bili bolniki, ki niso bili primerni za avtologno PKMC ter izključeni bolniki s transformiranimi indolentnimi limfomi, z limfomi s prizadetostjo CŽS ter folikularnim limfomom gradusa IIIb. V vsaki roki je bilo 40 bolnikov, kasneje pa so pridružili še nadaljnjo roko z R-pola-bendamustin, ki je vsebovala 106 bolnikov. Objavljena je bila združena analiza vseh bolnikov, ki so v sklopu te študije dobili R-pola-bendamustin (torej 6 v fazi preizkušanja kombinacije, 40 v randomizirani roki ter 106 dodatno vključenih bolnikov) kar znese skupno 152 bolnikov. Le—te so bili primerjani s kontrolno roko 40 bolnikov, ki so bili zdravljeni z R-bendamustinom. Primarni opazovali cilj je bil delež celokupnih odgovorov, preživetje brez napredovanja bolezni in celokupno preživetje pa sta bila sekundarna oziroma eksploratorna cilja. Mediana starost vključenih bolnikov je znašala 69 let, 80% jih je bilo v stanju zmogljivosti po WHO 0 ali 1. Glavni razlog neprimernosti za avtologno PKMC je bila starost bolnikov. Mediano število predhodnih linij zdravljenja je bilo 2. V randomizirani roki 40 bolnikov je bil celokupni delež odgovorov na R-pola-bendamustin 46%, delež popolnih odgovorov pa 42,5%, kar je bilo značilno boljše od celokupnega deleža odgovorov

v skupini R-bendamustin (17%) ter deleža popolnih odgovorov (ravno tako 17%). V razširjeni kohorti 106 bolnikov pa je bil celokupni delež odgovorov 41,5% ter delež popolnih odgovorov 38,7%. Primerjava preživetij brez napredovanja bolezni pokaže korist R-pola-bendamustina tako v randomizirani roki (9,2 meseca proti 3,7 meseca v roki R-bendamustin) kot tudi v razširjeni kohorti (ocenjeno preživetje brez napredovanja bolezni 6,6 meseca). Razlika se je pokazala tudi v celokupnem preživetju in sicer je znašalo v randomizirani roki R-pola-bendamustin 12,4 meseca, v roki R-bendamustin 4,7 meseca in v razširjeni roki R-pola-bendamustin 12,5 meseca. Glavna slaba stran omenjene študije je, da roka R-bendamustin zajema le 40 bolnikov in omenjena shema ni prva shema izbora pri bolnikih s ponovljenim ali neodzivnim DVCBL.

Podatki porabe na Onkološkem inštitutu kažejo, da je zdravilo polatuzumab vedotin do sedaj prejelo 74 bolnikov (podatki na dan 15.9.2023). Zdravilo je uvrščeno na B listo v Sloveniji od 30.12.2020. V letu 2020 je zdravilo dobil en bolnik, v letu 2021 19 bolnikov, v letu 2022 33 bolnikov ter v letu 2023 23 bolnikov, vendar so bolniki, ki so zdravilo dobivali v starem kot tudi v novem letu, šteti dvakrat. Največje število bolnikov, 25, je prejelo 6 ciklov zdravila. 71 bolnikov je dobilo shemo R-pola-bendamustin, 2 bolnika shemo R-polatuzumab (brez bendamustina zaradi citopenij) ter en bolnik shemo R-pola-CHP.

Polatuzumab vedotin kaže dobro učinkovitost pri zdravljenju DVCBL, zlasti v uporabi v drugi liniji zdravljenja, kadar bolniki niso primerni za avtologno PKMC. V prvi liniji zdravljenja čakamo še zrele podatke celokupnega preživetja, vendar je to v tujini in tujih smernicah že prvi priporočen režim zdravljenja bolnikov z DVCBL. V tujini pa trenutno potekajo tudi številne študije z različnimi kombinacijami polatuzumab vedotina z novimi zdravili, v kombinaciji z bispecifiki ter še veliko več.

## **Viri**

1. Jezeršek B. Priporočila za obravnavo bolnikov z malignimi limfomi 2023. Onkološki inštitut Ljubljana, januar 2023. Dosegljivo na: [https://www.onko-i.si/fileadmin/user\\_upload/Doktrina\\_limfomi\\_2023\\_koncna03-01-2023.pdf](https://www.onko-i.si/fileadmin/user_upload/Doktrina_limfomi_2023_koncna03-01-2023.pdf)

2. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2020 Jan 10;38(2):155-165. doi: 10.1200/JCO.19.00172. Epub 2019 Nov 6.
3. Sehn LH, Hertzberg M, Opat S, et al. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. *Blood Adv*. 2022 Jan 25;6(2):533-543. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005794.
4. Rak v Sloveniji 2019. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2022.

## AKUTNA MIELOIČNA LEVKEMIJA

### Odmerek in alternativno odmerjanje citarabina med konsolidacijo akutne mieloične levkemije

Mihela Šajn (mihela.sajn@kclj.si), Biljana Todorova  
Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana.

Citarabin (citozin arabinozid, Ara-C), pirimidinski analog citozina, so leta 1951 izolirali iz morske spužve. Od šestdesetih let prejšnjega stoletja je najpomembnejši citostatik pri zdravljenju akutne mieloične levkemije (AML). Je zlasti najmočnejše zdravilo za preprečevanje ponovitve bolezni. Ko vstopi v celico se pretvori v aktivno trifosforilirano obliko Ara-CTP in tekmuje z drugimi intracelularnimi deoksicitidin trifosfati za vgradnjo v DNK ter vodi do prekinitve verige, prekinitve sinteze DNK in RNK ter celične smrti levkemičnih celic.

Cilj zdravljenja AML je nadzor, in če je le mogoče, izkoreninjenje bolezni. Slednje lahko dosežemo z indukcijskim zdravljenjem s kemoterapijo, ki mu sledi konsolidacijsko in/ali vzdrževalno zdravljenje za poglobitev in podaljšanje remisije bolezni. Izraz konsolidacija je tako kot indukcija običajno povezan z mielosupresivnim režimom zdravljenja, ki vodi v obdobje hude pancitopenije pred okrevanjem venske krvne slike. Prednost konsolidacije v primerjavi z izključno vzdrževalnim zdravljenjem je prikazana v prelomni študiji, ki jo je leta 1992 objavila Eastern Cooperative Oncology Group in od takrat velja za zlati standard za bolnike z napovedno ugodno AML v prvi remisiji bolezni. Odmerke Ara-C delimo na visoke (HD Ara-C)  $>2 \text{ g/m}^2$ ,  $\leq 3 \text{ g/m}^2$ , srednje (ID Ara-C)  $\geq 1 \text{ g/m}^2$ ,  $\leq 2 \text{ g/m}^2$  in nizke oz. standardne (LD Ara-C)  $<1 \text{ g/m}^2$ . Različne odmerke citarabina so preučevali za konsolidacijsko terapijo pri bolnikih, ki so dosegli popolno remisijo (CR) z uporabo standardne indukcijske terapije 7 + 3. Stranski učinki citarabina so odvisni od odmerka. Kot najhujša se poudarja predvsem nevrotoksičnost, ki se najpogosteje kaže kot pancerebelarni sindrom z ataksijo, dizartrijo in okulomotornimi spremembami.

Študija s strani Cancer and Leukemia Group B (CALBG) iz leta 1994, ki je pogosto navedena kot utemeljitev konsolidacijskega zdravljenja s HDara-C, je randomizirala cca. 600 odraslih bolnikov z AML, mlajših od 65 let, ki so v mesečnih intervalih prejeli štiri cikle citarabina bodisi 100 mg/m<sup>2</sup>, 400 mg/m<sup>2</sup>, oboje 5 dni v kontinuirani infuziji ali 3 g/m<sup>2</sup> dvakrat na dan v triurni infuziji 1., 3. in 5. dan. Po štirih letih je bila verjetnost remisije največja v skupini HDara-C 44%, medtem ko je bila v skupinah 400 mg/m<sup>2</sup> in 100/m<sup>2</sup> 29 oz. 23%. Pri starejših od 60 let je bila verjetnost remisije manjša od 16% v vseh treh skupinah bolnikov. V tej študiji niso navedli optimalnega kumulativnega odmerka citarabina, na njeni podlagi tudi ni bilo mogoče sklepati, ali bi lahko podobne rezultate dosegli s kumulativnim odmerkom manjšim od 72 g/m<sup>2</sup> (3g/m<sup>2</sup> Ara-C na 12 ur 3 dni, 4 ciklusi). CALBG je leta 1998 objavila še študijo, kjer so bili bolniki zdravljeni z enakimi tremi režimi zdravljenja, vendar so jih razvrstili še v citogenetsko skupino tveganja za ponovitev bolezni. Med 285 bolniki z razpoložljivimi citogenetskimi informacijami je bila remisija najdaljša v skupini z nenormalnostmi core-binding factorja (CBF), ki so prejeli HDara-C. Pri bolnikih z normalnim kariotipom je bila remisija daljša (in enakovredna) v skupinah HDara-C in 400 mg/m<sup>2</sup>, medtem ko je bila v drugih citogenetskih skupinah remisija kratka ne glede na odmerek citarabina.

Leta 2010 so objavili randomizirano nemško klinično študijo v kateri so primerjali kumulativni odmerek 36 g/m<sup>2</sup> (3g/m<sup>2</sup> Ara-C na 12 ur 6 dni) z 12 g/m<sup>2</sup> (1g/m<sup>2</sup> Ara-C na 12 ur 6 dni) v prvem konsolidacijskem zdravljenju pri bolnikih z AML v prvi remisiji po dvojni indukcijski kemoterapiji. Vsaka skupina je vključevala nekaj manj kot 500 bolnikov, znotraj vsake je bilo okoli 130 bolnikov z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni. Večina bolnikov z napovedno neugodno obliko bolezni je šla po indukciji v proces alogene presaditve krvotvornih matičnih celic (PKMC). Med ostalimi je približno 200 bolnikov prejelo konsolidacijo z IDara-C, 100 bolnikov pa s HDara-C. Drugo konsolidacijo je prejelo cca. 270 bolnikov (od tega 180 avtologno PKMC, 75 Ara-C v kumulativnem odmerku 10g/m<sup>2</sup> nekaj 10 ni bilo zdravljenih po protokolu). 5-letno preživetje je bilo v obeh skupinah zdravljenih z Ara-C podobno (okoli 30%), prav tako tudi trajanje remisije bolezni (35%). Čas aplazije je bil v skupini z IDara-C povprečno 6 dni krajši, potreba po nadomeščanju krvnih pripravkov manjša, medtem ko razlike v pojavnosti okužb ni bilo. Nesuperiornost HDara-C v

primerjavi z IDAra-C so dokazali tudi v študiji AML15, objavljeni leta 2013. V slednji so ugotovili še, da dodatni 5. konsolidacijski cikel ni potreben.

Danes glede na večino aktualnih smernic bolniki z napovedno ugodno AML oz. v nekaterih primerih tudi bolniki z AML s srednjim tveganjem za ponovitev bolezni po indukcijskem zdravljenju in doseženi prvi remisiji prejmejo 3-4 konsolidacijske cikle s srednjimi odmerki Ara-C (1000-1500 mg/m<sup>2</sup> (oz. 500-1000 mg/m<sup>2</sup> pri starejših od 60 let) v triurni infuziji na 12 ur 3 dni. Točno število ciklov ni dorečeno, večinoma se odločamo individualno, glede na starost, pridružene bolezni, potek zdravljenja in morebitne zaplete. Glede na nedavne klinične preiskave zaporedno dajanje 1. do 3. dan, namesto 1., 3. in 5. dan skrajša čas aplazije in s tem vpliva na zmanjšano potrebo po nadomeščanju s krvnimi pripravki ter manjšo možnost okužb. Čeprav nekateri centri še vedno uporabljajo visoke odmerke citarabina (3g/m<sup>2</sup>), večja toksičnost in nezmožnost izboljšanja preživetja govorita proti njegovi nadaljnji uporabi. V podskupini bolnikov, ki v obdobju novih tarčnih zdravil v indukciji dodatno prejemajo npr. zaviralec FLT3, gemtuzumab ozogamicin, se ta sredstva večinoma vključijo tudi v konsolidacijo.

**Zaključek:** Ara-C ostaja najpomembnejše zdravilo v konsolidaciji napovedno ugodne AML. Glede na od odmerka odvisno toksičnost in dokazano enako učinkovitost visokih in srednjih odmerkov, so najbolj optimalna izbira srednji odmerki Ara-C (1-1,5 g/m<sup>2</sup>). Režim odmerjanja 1., 2., 3. dan se zdi ugodnejši kar se tiče trajanja aplazije kot režim 1., 3. in 5. dan. Večkratna (3-4-kratna) izpostavljenost zdravilu podaljša čas remisije, zato se večinoma poslužujemo več ciklov konsolidacije, a točno število ni popolnoma dorečeno. S pojavom novih tarčnih zdravil v zadnjih letih k citarabinu v konsolidaciji dodajamo tudi slednje.

#### **Viri:**

1. Cassileth PA, Lynch E, Hines JD, M M Oken MM, Mazza JJ, Bennett JM, et al.; Varying intensity of postremission therapy in acute myeloid leukemia. Blood. 1992 Apr;79(8):1924-3. PMID: 1562720

2. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, Berg DT, Powell BL, Schulman P, et al.; Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B. *N Engl J Med.* 1994 Oct;331(14):896-903. <https://doi.org/10.1056/NEJM199410063311402> PMID: 8078551
3. Schaich M, Röllig C, Soucek S, Michael Kramer M, Christian Thiede C, Brigitte Mohr C, et al.; Cytarabine dose of 36 g/m<sup>2</sup> compared with 12 g/m<sup>2</sup> within first consolidation in acute myeloid leukemia: results of patients enrolled onto the prospective randomized AML96 study. *J Clin Oncol.* 2011 Jul;29(19):2696-702. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.7303> PMID: 21606413
4. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Hunter AE, Kjeldsen L, Yin J, et al.; Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial. *J Clin Oncol.* 2013 Sep;31(27):3360-8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.47.4874> PMID: 23940227
5. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret, et al.; Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood.* 2022 Sep;140(12):1345–1377. <https://doi.org/10.1182/blood.2022016867> PMID: 35797463
6. Moore JO, George SL, Dodge RK, Amrein PC, Powell BL, Kolitz JE, et al., Sequential multiagent chemotherapy is not superior to high-dose cytarabine alone as postremission intensification therapy for acute myeloid leukemia in adults under 60 years of age: Cancer and Leukemia Group B Study 9222. *Blood.* 2005 May;105(9):3420-3427, 2005 <https://doi.org/10.1182/blood-2004-08-2977> PMID: 15572587
7. Jaramillo S, Benner A, Krauter J, Martin H, Kindler T, Bentz M, et al.; Condensed versus standard schedule of high-dose cytarabine consolidation therapy with pegfilgrastim growth factor support in acute myeloid leukemia. *Blood Cancer J.* 2017 May;7(5):e564. <https://doi.org/10.1038/bcj.2017.45> PMID: 28548643



## Pomen reindukcijskega zdravljenja pri primarno refraktarni akutni mieloični levkemiji

Klara Šlajpah, Polona Novak ([polona.novak@kclj.si](mailto:polona.novak@kclj.si))

Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana.

European LeukemiaNet (ELN) iz leta 2022 opredeljuje primarno refraktarno AML kot neuspešno doseganje CR po vsaj dveh ciklih intenzivne kemoterapije. Takšni bolniki imajo zelo slabo prognozo, pri čemer je mediana celokupnega preživetja (OS) blizu 6 mesecev. Bolniki z manj kot 50-odstotnim zmanjšanjem števila blastov in z > 15 % preostalih blastov po prvem ciklu indukcijske kemoterapije so glede na UK NCRI delovno skupino za AML opredeljeni kot tip 1 primarno refraktarni (REF1), saj imajo enako slabo prognozo in jih s tem lahko prepoznamo zgodaj. Zdravljenje bolnikov z REF1 je izjemno zahtevno, saj optimalna shema reševalne kemoterapije ni jasna. ID/HD Ara-C, MEC, FLAG/FLAG-Ida, HAM, CLAG-M, so pogosto uporabljane sheme, pri katerih je stopnja CR med 30 % in 50 %. Pri nobenem od teh režimov ni bila dokazana superiornost v primerjavi z drugim. Alogenska presaditev krvotvornih matičnih celic (PKMC) predstavlja najboljšo možnost za dolgoročno preživetje, bodisi takoj po neuspešnem indukcijskem zdravljenju, bodisi po reševalni kemoterapiji.

Do 50 % bolnikov, ki sprva dosežejo CR, pozneje razvije ponovitev AML. Ta je po ELN 2022 opredeljen kot povečanje števila blastov v kostnem mozgu na  $\geq 5$  %, ponovni pojav blastov v periferni krvi ali pojav ekstramedularne bolezni. Zlasti je treba razlikovati med zgodnjim relapsom (ki večinoma pomeni ponovitev v 6 mesecih po prvi CR in se ga zato pogostno enači s primarno refraktarno boleznijo) in poznim relapsom (> 6 mesecev), saj se odziv na zdravljenje in OS bistveno razlikujeta. Za bolnike z relapsom AML ni enotnega standardnega zdravljenja. PKMC predstavlja edino možnost ozdravitve, s štiriletnim preživetjem po PKMC 20-35 %. Zaenkrat je zaželeno, da se pred PKMC doseže CR s citoreduktivnim ali mieloablativnim zdravljenjem. Antraciklini in visoki odmerki citarabina so običajno osnova reševalne kemoterapije (FLAG-IDA ter MEC), pričakovana stopnja CR pri teh shemah je približno 29 % - 66 %. Druga možnost je postopek zaporedne presaditve, ki združuje kratko obdobje intenzivne kemoterapije in PKMC z zmanjšano

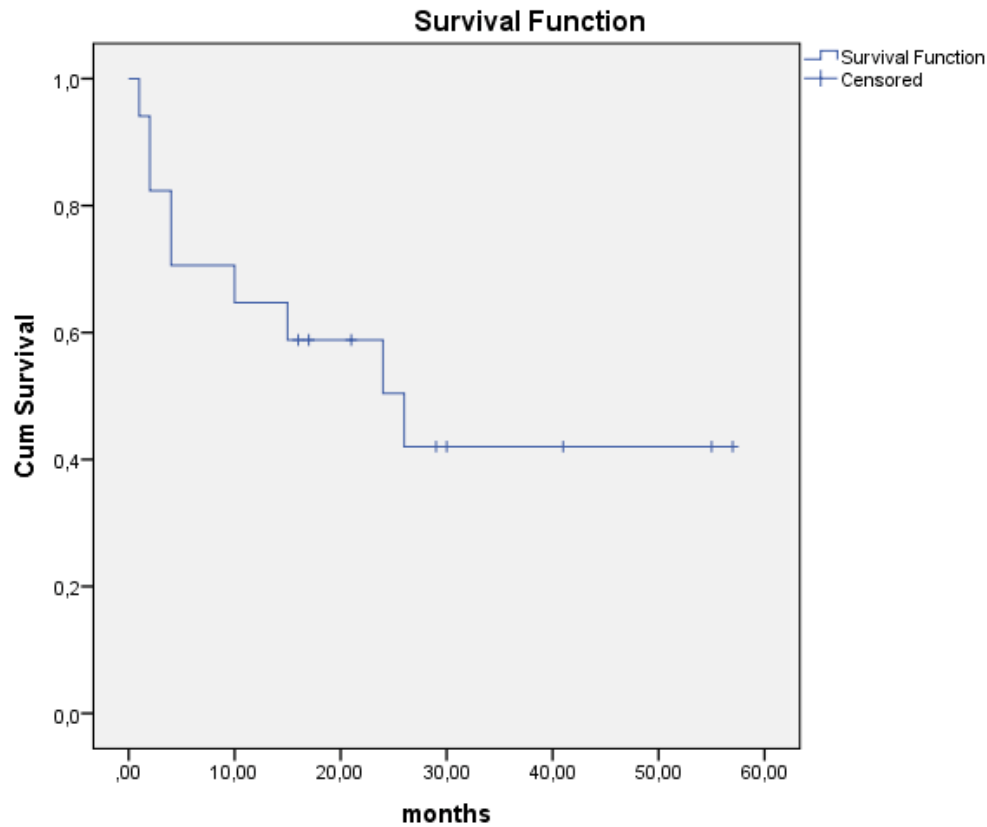
intenzivnostjo kondicioniranja (lahko tudi mieloablativnega) - premostitvena kemoterapija (FLAMSA, CLARA). Z uporabo klofarabina v kombinaciji z visokimi odmerki citarabina (CLARA) dosežemo CR pri 44 % bolnikov. S CLARA kot premostitveno kemoterapijo do PKMC lahko dosežemo mediano OS 24 mesecev in 55 % 3-letno celokupno preživetje. Poleg tega je CR mogoče doseči tudi pri bolnikih, ki se niso odzvali na sheme, ki vsebujejo fludarabin. Nedavno je na plenarnem zasedanju konference ASH 2022 nemška skupina predstavila rezultate faze III ASAP študije, ki je vključevala bolnike z relapsom AML in bolnike, pri katerih po enem ciklu intenzivne kemoterapije ni bila dosežena remisija in so bili primerni za intenzivno kemoterapijo in PKMC. Randomizirani so bili v skupino, ki je prejela reševalno intenzivno kemoterapijo z namenom indukcije remisije, ki ji je sledila PKMC, in v skupino s čakanjem na zgodnjo presaditev. Po potrebi so bolniki v drugi skupini lahko prejeli citoreduktivno terapijo za nadzor bolezni. Presenetljivo, med obema skupinama ni bilo opaziti razlik v primarnem končnem cilju (CR na 56. dan po presaditvi) in sekundarnem končnem cilju (OS), kar postavlja pod vprašaj vlogo intenzivne reševalne kemoterapije pri refraktarni/ponovljeni (R/R) AML.

V obdobju med januarjem 2019 in junijem 2022 smo na KO za hematologijo UKC Ljubljana opravili 54 PKMC pri bolnikih z AML (izključeni so bolniki z AML po predhodni mielodisplastični neoplazmi (MDS) in bolniki s ponovitvijo AML po predhodni PKMC). Od tega je bilo 17 (31 %) bolnikov zdravljenih zaradi R/R AML (upoštevani so bolniki z REF1 in relapsom < 6 mesecev po prvem CR). Mediana starost je bila 44 (18-65) let, 65 % bolnikov je bilo moških. 9 (53 %) bolnikov je bilo s PKMC zdravljenih zaradi REF1 in 8 (47 %) bolnikov zaradi zgodnjega relapsa, 5 bolnikov je imelo R/R akutno promieloicitno levkemijo (APL). Večina bolnikov je imela po ELN 2017 bolezen z visokim tveganjem za ponovitev. 7 bolnikov (41 %) je v sklopu reševalnega zdravljenja prejelo kemoterapijo po shemi FLAG-IDA, 4 bolniki (23 %) CLARA, 3 bolniki (18 %) so prejeli HAM 3+4, po 1 bolnik so prejeli še DA 2+5, GO in ATRA-ATO. 6 bolnikov (35 %) je prejelo skladno nesorodno PKMC, 5 (29 %) skladno sorodno, 2 bolnika (12 %) neskladno nesorodno in 4 bolniki haploidentično (24 %), ki je glede na indikacijo zelo ugodna izbira glede na časovno omejenost znižanja bremena bolezni pred PKMC. 2 bolnika (12 %) sta umrla neposredno po PKMC zaradi diseminirane glivne okužbe, 3 bolniki (18 %) so umrli zaradi relapsa – 1 bolnica je imela sočasno aGVHD gr III in relaps,

kar kaže na popolno refraktarnost. 3 bolniki (18 %) so umrli zaradi aGVHD gr IV in 1 bolnik (6 %) zaradi hudega cGVHD. Mediano celokupno preživetje je 26 mesecev. Ob dolgoročnem spremljanju 5 let je živih 40 % bolnikov.

*Tabela 1: Značilnosti bolnikov z R/R AML, zdravljenih z alogenično PKMC.*

<b>N = 17 (100 %)</b>	
<b>STAROST</b>	
mediana, razpon (leta)	44, 18-65
<b>SPOL</b>	
moški	6 (35)
ženski	11 (65)
<b>STATUS BOLEZNI</b>	
Primarno refraktarna (tip 1)	9 (53)
Relaps (trajanje 1. CR < 6 mesecev)	8 (47)
<b>STATUS BOLEZNI PRED PKMC</b>	
število blastov > 5 %	2 (12)
MRD POZ.	11 (64)
<b>VRSTA AML</b>	
AML	12 (71)
APL	5 (29)
<b>ELN (citogenetika/molekularna genetika)</b>	
Nizko tveganje	2 (12)
Vmesno tveganje	4 (23)
Visoko tveganje	11 (65)



Graf 1: Zdravljenje R/R AML z alogenično PKMC.

### Viri

1. Mohamed Jiffry MZ, Kloss R, Ahmed-Khan M, Carmona-Pires F, Okam N, Weeraddana P, et al. A review of treatment options employed in relapsed/refractory AML. *Hematology*. 2023;28(1):2196482.
2. Thol F, Heuser M. Treatment for Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. *HemaSphere*. 2021;5(6):E572.
3. Premnath N, Madanat YF. Paradigm Shift in the Management of Acute Myeloid Leukemia— Approved Options in 2023. *Cancers (Basel)*. 2023;15(11):1–21.
4. Stelljes M et al. In Patients with Relapsed/Refractory AML Sequential Conditioning and

Immediate Allogeneic Stem Cell Transplantation (allo-HCT) Results in Similar Overall and Leukemia-Free Survival Compared to Intensive Remission Induction Chemotherapy Followed By Allo-HCT: Results from the Randomized Phase III ASAP Trial. *Blood* 2022

5. Kaya AH, Tekgündüz E, Ilkkiliç K, Dal MS, Merdin A, Karakus A, et al. Efficacy of CLARA in recurrent/refractory acute myeloid leukaemia patients unresponsive to FLAG chemotherapy. *J Chemother*. 2018;30(1):44–8.
6. Delia M, Pastore D, Carluccio P, Pasciolla C, Ricco A, Rossi AR, et al. FLAG-Ida Regimen as Bridge Therapy to Allogeneic Transplantation in Refractory/Relapsed Acute Myeloid Leukemia Patients. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk*. 2017;17(11):767–73.
7. Westhus J, Noppeney R, Dührsen U, Hanoun M. FLAG salvage therapy combined with idarubicin in relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2019;60(4):1014–22.
8. Ferguson P, Craddock C et al. Operational definition of primary refractory acute myeloid leukemia allowing early identification of patients who may benefit from allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* 2016
9. Middeke JM, Herbst R, Platzbecker U, Sockel K, Thiede C et al. Long-Term Follow-Up and Impact of Comorbidity before Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia—Lessons Learned from the Prospective BRIDGE Trial. *ASTCT* 2017
10. Mohty M, Malard F, Blaise D et al. Sequential regimen of clofarabine, cytosine arabinoside and reduced-intensity conditioned transplantation for primary refractory acute myeloid leukemia. *Hematologica* 2017

## Reševalno zdravljenje akutne mieloične levkemije z venetoklaksom

Mojca Dreisinger<sup>1</sup> (mojca.dreisinger@ukc-mb.si), Saša Anžej Doma<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oddelek za hematologijo in hematološko onkologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor,

<sup>2</sup>Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Do relapsa akutne mieloične levkemije (AML) pride pri 40-50% mlajših in pri večini starejših bolnikov (1). Približno 20% bolnikov pa je refraktarnih na indukcijsko zdravljenje. Zdravljenje relapsa ali refraktarne AML (R/R AML) predstavlja velik izziv, saj je preživetje teh bolnikov izrazito slabo. Kljub številnim kliničnim raziskavam se 5-letno preživetje giblje okrog 10% (2). Alogenska presaditev krvotvornih matičnih celic (PKMC) predstavlja še vedno edino možnost ozdravitve, vendar je tudi tukaj 5-letno preživetje teh bolnikov zgolj 15-25% (2). Pri bolnikih, ki niso primerni za tako zdravljenje, je cilj zdravljenja podaljšati življenje, ki mora imeti tudi zadovoljivo kvaliteto. Tu prihajajo v poštev hipometilacijska zdravila, tarčna zdravila in male molekule, v določenih okoliščinah tudi hidrokisečnina in citarabin v nizkih odmerkih.

Venetoklaks je selektivni oralni BCL-2 inhibitor z dokazano aktivnostjo pri različnih hematoloških obolenjih. Ekspresija BCL-2 je visoko izražena na blastnih celicah, prav tako imajo BCL-2 inhibitorji potencial za senzibilizacijo blastnih celic na učinek hipometilacijskega zdravila (HMA) (3), zato je kombinacija venetoklaksa s HMA toliko bolj učinkovita. Uspehi tovrstnega zdravljenja so leta 2021 vodili do odobritve venetoklaksa za zdravljenje AML v prvi liniji za bolnike, ki niso primerni za intenzivno kemoterapijo, v kombinaciji s HMA (azacitidin, decitabin). Pri teh bolnikih je bila dosežena kompletna remisija v 66.4%, mediana preživetja je bila 14,7 mesecev (4). Zaradi pomanjkanja možnosti zdravljenja pri relapsu AML se vse več uporablja kombinacija teh zdravil v drugi liniji zdravljenja oz. kot poskus reševalnega zdravljenja pri refraktarnih AML. Podatki, ki so na voljo, so večinoma iz retrospektivnih analiz teh bolnikov (*tabela 1*). Skupno vsem analizam je, da imajo bolniki z *NPM1*, *IDH1/IDH2*, *TET2*, *RUNX1* mutacijo boljše odgovore na zdravljenje kot bolniki z mutacijami *TP53*, *FLT3* (5) in daljše trajanje remisij. Pričakovano je uporaba venetoklaksa v kombinaciji s HMA/nizkimi odmerki citarabina pri R/R AML pomenila slabše odgovore na

zdravljenje in krajše trajanje remisij ter celokupnega preživetja kot v prvi liniji zdravljenja. Neželjeni sopojava so bili povezani predvsem z dolgotrajnimi nevtropenijami in posledično okužbami (5).

Potekala je tudi klinična študija z venetoklaksom kot monoterapijo, kjer je bil dosežen kompletni odgovor zgolj v 19% (6), tako da se kljub morebitni predhodni izpostavljenosti HMA priporoča kombinacija venetoklaksa s HMA (7), saj je bila dosežena kompletna remisija v 43% tudi pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni s HMA v monoterapiji (1).

avtor, leto	vrsta študije	mediana starost (razpon)	število bolnikov z R/R AML	vrsta terapije	učinkovitost
DiNardo et.al., 2020	faza II	62 let (43-73)	55 (celokupno 168)	VEN + DEC10	ORR = 62%; CR = 24%, CRi =18%, mediana trajanja odgovora 16.8 mesecev
Aldoss et al., 2018	retrospektivna študija	62 let (19-81)	33	VEN + HMA	ORR = 64%; CR = 30%, CRi = 21%
Aldoss et al., 2019	retrospektivna študija	59 let (18-81)	90	VEN + HMA	ORR = 46%; CR = 26%, CRi = 20%
Wang et al., 2020	retrospektivna študija	63 let (20-88)	40		ORR = 50%; CR/CRi = 22.5%
Ganzel et al., 2022	retrospektivna študija	67 let (21-82)	40	VEN + HMA (62.5%) ali LDAC (22.5%)	CR/CRi = 37.5%, mediana preživetja 5.5 mesecev
Stahl et al., 2021	retrospektivna študija	67 let (29-86)	86	VEN + HMA ali LDAC	ORR = 31%; CR/CRi = 24%; ORR = 49% pri bolnikih zdravljenih s HMA in 15% pri kombinaciji z LDAC
Maiti et al., 2021	retrospektivna študija	64 let (18-85) DEC10+VEN, 58 let (19-80) IK	65 R/R AML primerjano z 130 bolniki, ki so prejeli IK	VEN + DEC10	ORR = 60% DEC10+VEN vs 36% IK; p <0.001, MRD negativnost =28% DEC10+VEN vs. 13% pri IK, p =0,017;
Labrador et al., 2022	retrospektivna študija	68 let (25-82)	51	VEN + HMA ali LDAC	ORR = 20.8%; CR/CRi = 12.4%

*Tabela 2.*Študije, ki so vključevale bolnike z relapsom/refraktarno AML in učinkovitost zdravljenja (5,10).

R/R AML – relaps/refraktorna akutna mieloična levkemija, ORR – celokupni odgovor na zdravljenje, CR – kompletna remisija, CRi – kompletna remisija z nepopolnim hematološkim

okrevanjem, VEN – venetoklaks, HMA – hipometilirajoči agens, LDAC – nizki odmerki citarabina, MRD – minimalno merljiva preostala bolezen, DEC10 – 10-dnevni decitabin, IK – intenzivna kemoterapija.

Na voljo so tudi že prvi podatki zdravljenja z venetoklaksom v kombinaciji z različnimi shemami intenzivne kemoterapije. FLAG-IDA z dodatkom venetoklaksa je kot reševalna terapija v klinični študiji faze II pri bolnikih z R/R AML privedla do celokupnega odgovora v 70%, kompletno remisijo je doseglo 61% bolnikov (8), izmed teh je bilo 70% bolnikov takih, kjer ni bilo dokazane minimalne preostale bolezni. Omeniti velja, da je bilo vključenih 30% bolnikov z relapsom po alogeni PKMC (8). Še boljše rezultate zdravljenja so bolniki dosegali v kombinaciji venetoklaksa z nizkimi odmerki citarabina in kladribina, kjer je bil celokupni odgovor dosežen pri 90.5% bolnikov (9). Pri dodatku venetoklaksa k mitoksantronu in visokim odmerkom citarabina (HAM) je bila kompletna remisija dosežena kar v 92% (9).

Zaradi potrebe po učinkovitih terapijah v drugi liniji zdravljenja ali kot reševalna terapija so v teku številne študije novih zdravil v kombinaciji z venetoklaksom, med drugim z gilteritinibom, IDH inhibitorji, magrolimabom, ... (4). Največja težava teh kombinacij je mielosupresija in infektivni zapleti; optimalni odmerki oz. trajanje zdravljenja s posameznim zdravilom znotraj ciklusa še niso dorečeni. Pričakovati je, da se bo področje zdravljenja AML še naprej hitro razvijalo in nadejamo se, da bo to prineslo dobrobiti tudi za naše bolnike.

## **Viri**

1. Thol F, Ganser A. Treatment of relapsed acute myeloid leukemia. *Curr Treat Options Oncol*, 2020;21(8): 66.
2. DeWolf S, Tallman MS. How I treat relapsed or refractory AML. *Blood*, 2020: 136 (9); 1023-1032.
3. Aldoss I, Yang D, Aribi A, Ali H, et al. Efficacy of the combination of venetoclax and hypomethylating agents in relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Haematologica*, 2018: 103:e407.



4. Oyogoa E, Traer E, Tyner J, Lachowicz C. Building on Foundations: Venetoclax-Based Combinations in the Treatment of Acute Myeloid Leukemia. *Cancers*, 2023; 12;15(14):3589
5. Brancati S, Gozzo L, Romano GL, Vetro C, Dulcamare I, Maugeri C, et al. Venetoclax in Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia: Are Supporting Evidences Enough? *Cancers*, 2021;14(1):22.
6. Konopleva M, Pollyea DA, Potluri J, et al. Efficacy and Biological Correlates of Response in a Phase II Study of Venetoclax Monotherapy in Patients with Acute Myelogenous Leukemia. *Cancer Discov*, 2016;6(10):1106-1117.
7. Ganzel C, Ram R, Gural A, Wolach O, Gino-Moor S, Vainstein V, et al. Venetoclax is safe and efficacious in relapsed/refractory AML. *Leukemia&Lymphoma*, 2022;61:9, 2221-2225.
8. DiNardo CD, Lachowicz CA, Takahashi K, Loghavi S, Xiao L, Kadia T, et al. Venetoclax Combined with FLAG-IDA Induction and Consolidation in Newly Diagnosed and Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*, 2021;39:2768–2778.
9. Gong X, Zhang Y, He X, et al. Venetoclax-based therapy for relapsed or refractory acute myeloid leukemia: latest updates from the 2022 ASH annual meeting. *Exp Hematol Oncol*, 2023;12, 57.
10. Labrador J, Saiz-Rodríguez M, de Miguel D, de Laiglesia A, Rodríguez-Medina C, Vidriales MB, et al. Use of Venetoclax in Patients with Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia: The PETHEMA Registry Experience. *Cancers*, 2022;14(7):1734.

## Uporaba gemtuzumab ozogamicina glede na molekularne pokazatelje bolezni pri akutni mieloični levkemiji

Luka Čemažar<sup>1</sup> (luka.cemazar@kclj.si), Jasmina Hauptman Faletič<sup>2</sup>

1 Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

2 Oddelek za hematologijo in hematološko onkologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

### Uvod

Akutna mieloična levkemija (AML) je kompleksno hematološko obolenje, za katerega je značilna genetska heterogenost, variabilnost v klinični sliki ter visoka stopnja umrljivosti. V zadnjih letih smo priča spremembam na področju terapije, ki nam ponujajo nove možnosti zdravljenja, hkrati pa predstavljajo velik izziv za pravilen izbor zdravljenja.

Gemtuzumab ozogamicin (GO) je imunokonjugat (ADC – Antibody Drug Conjugat), sestavljen iz humaniziranega monoklonskega protitelesa (IgG4 kappa), ki je usmerjen proti CD33 in je kovalentno vezan na citotoksično učinkovino N-acetil-gama-kaliheamicin (citotoksični antibiotik). CD33 je antigen, ki je izražen na večini blastnih celic bolnikov z AML (85 – 90%), delno pa tudi na normalnih matičnih ter progenitornih celicah. Po vezavi na CD33, se kompleks pospešeno internalizira. V celici se kaliheamicin sprosti v citoplazmo s pomočjo hidrolizacije v lizosomih ter se veže na celično DNK, ki jo poškoduje, kar posledično pripelje do apoptoze.

Zgodovina zdravljenja bolnikov z GO sega v leto 2000, ko je bilo zdravilo odobreno na podlagi treh multicentričnih študij za zdravljenje bolnikov s ponovitvijo AML (starejši od 60 let) ter niso bili kandidati za agresivno kemoterapevtsko zdravljenje (celokupni odgovor bolnikov 30%). Zdravilo je bilo leta 2010 umaknjeno iz tržišča na podlagi SWOG S0106 študije, v katero so bili vključeni bolniki, mlajši od 60 let ter z novo ugotovljeno AML, zaradi večje umrljivosti bolnikov (5,5% vs. 1,4%), kot posledica večje toksičnosti.

Zdravilo so ponovno odobrili (2017 FDA ter 2018 EMA) na podlagi multicentrične študije faze 3 ALFA – 0107 francoske študijske skupine, kjer so dokazali statistično pomembno preživetje brez dogodkov (EFS - event free survival) pri bolnikih z dodatkom GO k standardnemu režimu

indukcijske terapije s kombinacijo daunorubicina in citarabina (DA) v primerjavi z DA (3 letno obdobje spremljanja EFS 39,8% proti 13,6%, mediana celokupnega preživetja (OS) -statistično nepomembna razlika- 27.5 mesecev proti 21.8 mesecev).

Trenutno je zdravilo v Sloveniji indicirano za kombinirano zdravljenje z DA pri bolnikih starih 15 let in več, s predhodno nezdravljeno, de novo CD33 – pozitivno akutno mieloično levkemijo, razen tistih z akutno promielocitno levkemijo (APL).

### **Terapija z GO v današnji praksi**

Razumevanje narave same bolezni ter molekularnih podtipov je vodilo do izbora ciljne populacije bolnikov, pri katerih se pokaže dobrobit dodatka GO k standardni terapiji.

Predpogoj za uspešno uporabo GO je, glede na izsledke večine študij, izražanje antigena CD33 na površini blastnih celic pri bolnikih z AML. Nižje izražanje CD33 so ugotavljali pri bolnikih z neugodnimi citogenetskimi pokazatelji medtem, ko so največjo raven ekspresije antigena opazili pri bolnikih s FLT3-ITD, MLL ter NPM1 mutacijami. Paradoksalno je učinek zdravila izrazitejši pri CBF AML, kljub nižji ekspresiji antigena na CD33. Omenjeno pojasnjujejo z visoko občutljivost omenjenih celic na delovanje aktiviranega kaliheamicina.

Dobrobit dodatka GO k standardnim kemoterapevtskim shemam (DA), se je tako pokazala predvsem pri bolnikih z napovedno ugodnimi citogenetskimi spremembami (inv(16) ali t(16;16); CBF-MYH11) ter pri skupini bolnikov z vmesnim tveganjem.

V študiji ALFA-0701 se je izkazalo, da največ pridobijo bolniki s CBF AML, in sicer je bila statistična pomembna razlika v celokupnem preživetju v obdobju 5 let 77.5% napram 55%. Zdi se, da razlika nastane zaradi doseganja globljih molekularnih odgovorov pri bolnikih, ki dosežejo popolno remisijo (CR),

Pri bolnikih z neugodnimi citogenetskimi spremembami ni bilo vidne koristi dodatka GO.

Multicentrična študija faze 3 AMLSG 09-09 je vključevala bolnike nad 18 let, z na novo diagnosticirano NPM1 + AML. Bolniki so prejeli 2 kroga indukcijskega zdravljenja ter 3 kroge konsolidacijske terapije z ali brez GO v terapiji. Rezultati študije niso pokazali razlike v deležu doseženih kompletnih remisij(CR), v celokupnem preživetju (OS) ali preživetju do dogodka -EFS. Celokupna incidenca relapsov je bila sicer pomembno znižana v skupini s prejetim GO (37% vs. 25%), kar kaže na dejstvo, da je reševalna terapija potrebna pri manjšem številu bolnikov, ki so v terapiji prejeli dodatek GO. Prav tako so v skupini bolnikov s prejetim GO ugotavljali globlje znižanje molekularnega prepisa NPM1 ter višji odstotek bolnikov, ki so dosegli MRD negativno stanje. Ob pregledu študijskih podskupin so v skupini bolnikov, starih med 18 in 60 let ugotavljali statistično pomembno razliko v EFS ter celokupno incidenco ponovitve bolezni. Omenjen izid zdravljenja se ni prevedel v skupini bolnikov, starejših od 60 let.

Retrospektivna študija, predstavljena na zadnjem kongresu ASH, je pokazala višji odstotek bolnikov v skupini z vmesnim citogenetskim tveganjem v doseganju popolne remisije (CR) ali popolne remisije z delnim hematološkim okrevanjem (Cri; 82% vs. 55%). Prav tako so ugotavljali nižji odstotek ponovitve bolezni. Kljub temu se omenjeno ni izrazilo v podaljšanju celokupnega preživetja.

Glede samega odmerka zdravila so študije pokazale, da je odmerjanje GO v odmerku 3 mg/m<sup>2</sup> 1., 4. in 7. dan enako učinkovito kot višji odmerki GO (6 ali 9 mg/m<sup>2</sup>), vendar imajo bolniki ob tem manj stranskih učinkov (venookluzivna bolezen, infuzijske reakcije, okužbe, krvavitve itd.).

## **Zaključek**

Rezultati kliničnih študij, kjer so bolniki z AML prejeli GO, kot dodatek standardni terapiji, so si bili v preteklosti napotujoči. Kljub temu uporaba deljenega, nižjega odmerka zdravila, omogoča varno uporabo hkrati pa izboljša preživetje bolnikov z AML pri določenih podskupinah bolnikov z AML.

V zadnjih letih potekajo študije z dodatkom GO pri zdravljenju bolnikov z relapsom/rezistentno obliko APL (visok odstotek izražanja CD33), kjer kombinirana terapija z arzenovim trioksidom

(ATO), all-trans-retinojske kisline (ATRA) ter dodatkom GO vodi do trajne remisije pri večini vključenih bolnikov, vendar so za oceno te strategije potrebne nadaljnje študije.

## Viri

1. Castaigne S, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Bordessoule D, et al. Acute Leukemia French Association. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2012 Apr 21;379(9825):1508-16. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60485-1. Epub 2012 Apr 5. Erratum in: *Lancet*. 2018 Feb 8;: PMID: 22482940
2. Gottardi M, Simonetti G, Sperotto A, Nappi D, Ghelli Luserna di Rorà A, Padella A, Norata M, Giannini MB, Musuraca G, Lanza F, et al. Therapeutic Targeting of Acute Myeloid Leukemia by Gemtuzumab Ozogamicin. *Cancers*. 2021; 13(18):4566.
3. Frederick R. Appelbaum, Irwin D. Bernstein; Gemtuzumab ozogamicin for acute myeloid leukemia. *Blood* 2017; 130 (22): 2373–2376.
4. Baron J, Wang ES. Gemtuzumab ozogamicin for the treatment of acute myeloid leukemia. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018 Jun;11(6):549-559. doi: 10.1080/17512433.2018.1478725. Epub 2018 Jun 11. PMID: 29787320; PMCID: PMC6661897.
5. Döhner H, Weber D, Krzykalla J, Fiedler W, Kühn MWM et al. German–Austrian AML Study Group. Intensive chemotherapy with or without gemtuzumab ozogamicin in patients with NPM1-mutated acute myeloid leukaemia (AML5G 09-09): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2023 Jul;10(7):e495-e509.
6. Aribi A, Kantarjian HM, Estey EH, Koller CA, Thomas DA, Kornblau SM, Faderl SH, Laddie NM, Garcia-Manero G, Cortes JE. Combination therapy with arsenic trioxide, all-trans retinoic acid, and gemtuzumab ozogamicin in recurrent acute promyelocytic leukemia. *Cancer*. 2007 Apr 1;109(7):1355-9.

## ALOGENSKA PRESADITEV IN DIAGNOSTIKA

### Možnost alogenske PKMC ob prisotni glivni okužbi

Njetočka Gredelj-Šimec, Erik Rupnik

Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Sistemske in invazivne glivne okužbe predstavljajo pomemben vzrok obolevnosti in umrljivosti pri bolnikih s hematološko maligno boleznijo. Največje tveganje imajo bolniki z dolgotrajno in hudo nevtropenijo, ki je lahko posledica osnovne bolezni ali kemoterapije. Pri plesnih, kjer so vstopno mesto najpogosteje dihalna, je pomembno še breme izpostavljenosti iz okolja in spremembe sluznice dihal pri okužbah, npr. z virusom gripe ali koronavirusom. Za sistemske okužbe s kvasovkami, ki so endogene in najpogosteje izhajajo iz črevesja, je povečano tveganje pri bolnikih z vnetjem črevesne sluznice in pri dolgotrajnem zdravljenju s širokospektralnimi antibiotiki.

V preteklosti je aktivna ali nedavna invazivna glivna okužba predstavljala velik zadržek za zdravljenje z alogensko PKMC. Čeprav so že pred 30 leti uspešno opravili PKMC pri bolnikih s prisotno glivno okužbo, je bil izhod zdravljenja takrat pogosto slab. Offner je poročal o 88% umrljivosti pri tretjini bolnikov, pri katerih je prišlo do ponovitve ali zagona glivne okužbe po PKMC. Rezultati so se postopoma izboljševali. Fukuda je leta 2004 objavil podatke o PKMC pri 45 bolnikih s predhodno invazivno aspergilozo. Do zagona glivne okužbe je prišlo v 29% primerov, preživetje do 100. dneva je bilo 56% nasproti 77% pri ostalih. V študiji iz leta 2009 je Zhang opisal zagon glivne okužbe po PKMC pri 9 od 49 bolnikov (18%), od katerih so nato umrli trije (33%).

Penack je iz registra EBMT analiziral podatke o izhodu zdravljenja z alogensko PKMC, ki so jo med leti 2005 in 2010 opravili pri 689 bolnikih z akutno levkemijo in anamnezo invazivne aspergiloze. Stanje glivne okužbe na začetku PKMC (aktivna, pozdravljena) in morebitna sekundarna profilaksa ni bilo opredeljeno. V primerjavi s skupino 461 bolnikov brez predhodne invazivne aspergiloze niso ugotovili statistično pomembne razlike ne v 5 letnem skupnem preživetju (42,6% proti

45,2%), ne v katerem od drugih parametrov izhoda zdravljenja (NRM, aGVHD, cGVHD, relaps levkemije).

Podobno analizo so napravili iz podatkov registra CIBMTR. Primerjali so izhod zdravljenja z alogensko PKMC med 825 bolniki z anamnezo invazivne glivne okužbe v obdobju 1 leta pred PKMC in 10247 bolniki, ki so bili kontrolna skupina. Skupini sta se razlikovali. Bolniki iz prve skupine so bili v povprečju starejši, slabše zmogljivi in pogosteje so prejeli nemieloablativno kondicioniranje. Pri 17% bolnikov iz prve skupine so zabeležili invazivno glivno okužbo v obdobju po PKMC, pri čemer je le v eni tretjini šlo za glivo, ki je bila prisotna pred PKMC. 5 let po PKMC so imeli bolniki iz prve skupine nižje skupno preživetje (30% proti 45%), višjo NRM (29% proti 25%) in večji delež relapsov maligne bolezni (45% proti 39%). Avtorji raziskave so zaključili, da je na izhod zdravljenja bistveno bolj vplivalo izhodiščno stanje bolnika in maligna hematološka bolezen, kot pa glivna okužba. Predhodna glivna okužba naj ne bi predstavljala kontraindikacije za PKMC in odlašanje s tem načinom zdravljenja verjetno zmanjša možnost ozdravitve.

Nedavno so Ford in sodelavci pokazali, da je uspešna alogenska PKMC možna tudi pri bolnikih s še zelo aktivno invazivno glivno okužbo. Pri 14 bolnikih z mešanim radiološko ocenjevanim odzivom na antimikotično zdravljenje (deloma regres, deloma progres ali nove lezije) pred začetkom PKMC so v času po vgnezditev nevtroficcev ugotovili izboljšanje ali stabilno stanje. V obdobju enega leta po PKMC so umrli trije bolniki in pri nobenem smrt ni bila povezana s predhodno glivno okužbo.

Več dejavnikov je prispevalo k temu, da se je tekom zadnjih dveh desetletij izhod zdravljenja izboljšal. Z rutinsko uporabo CT, bronhoskopije z odvzemi BALa ter serološko in molekularno diagnostiko glivne okužbe odkrijemo v zgodnejši, manj razširjeni obliki. Z novimi triazoli (posakonazol, vorikonazol, izavukonazol) in ehinokandini imamo na voljo bolj učinkovita zdravila tako za primarno zdravljenje kot za profilakso. Izhod PKMC je boljši tudi na račun uporabe manj intenzivnega/nemieloablativnega kondicioniranja pri teh bolnikih in izboljšanja splošnih pogojev ter različnih vrst podpornega zdravljenja.

Ko se pri bolniku s hematološko maligno boleznijo in sočasno glivno okužbo odločamo o PKMC, moramo vzeti v obzir številne dejavnike. Ti zajemajo tako lastnosti bolnika, lastnosti hematološke

bolezni in načina PKMC, kot tudi same glivne okužbe in protiglivnega zdravljenja. Bolniki s hematološko maligno boleznijo, ki ni v popolni remisiji, imajo visoko tveganje za progres ali ponovitev glivne okužbe in visoko tveganje za smrt. Pomembna je starost bolnika, njegovo stanje zmogljivosti in pridružene bolezni. Pri izbiri intenzivnosti kondicioniranja tehtamo med neposredno ogroženostjo zaradi glivne okužbe in ogroženostjo zaradi relapsa maligne bolezni. Višje tveganje za progres ali ponovitev glivne okužbe je tudi pri večjem HLA neskladju, najbolj pri haploidentični presaditvi. Napovedno je zelo pomemben odgovor na začetno protiglivno zdravljenje. V splošnem priporočajo vsaj 4 tedensko zdravljenje in nato PKMC ob dokumentiranem jasnem regresu okužbe. V primeru težav pri razlikovanju med aktivno okužbo in fibroznimi spremembami se lahko poslužimo PET-CT, ki pa ima žal veliko lažno pozitivnih rezultatov na račun sterilnega vnetja. V obdobju po PKMC moramo biti pozorni na večjo možnost zagona ali ponovitve glivne okužbe v primeru akutne ali kronične GVHD in ob reaktivaciji CMV ali drugih virusov iz družine herpes. O trajanju sekundarne protiglivne profilakse se odločamo pri vsakem bolniku posebej, v splošnem jo priporočajo do 1 leta po PKMC.

V zaključku naj povzamemo, da je PKMC lahko uspešna metoda zdravljenja tudi pri bolnikih s hematološko maligno boleznijo in sočasno sistemsko ali invazivno glivno okužbo. Po preučitvi različnih dejavnikov, ki lahko vplivajo na izid, se za način zdravljenja odločamo za vsakega bolnika posebej, zelo individualno.

## **Viri**

1. Puerta-Alcalde P, Champlin RE, Kontoyiannis DP. How I perform hematopoietic stem cell transplantation on patients with a history of invasive fungal disease. *Blood*. 2020;136:2741-2753.
2. Penack O, Tridello G, Hoek J, Socié G, Blaise D, Passweg J et al. Influence of pre-existing invasive aspergillosis on allo-HSCT outcome: a retrospective EBMT analysis by the Infectious Diseases and Acute Leukemia Working Parties. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51:418-23.



3. Maziarz RT, Brazauskas R, Chen M, McLeod AA, Martino R, Wingard JR et al. Pre-existing invasive fungal infection is not a contraindication for allogeneic HSCT for patients with hematologic malignancies: a CIBMTR study. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52:270-278.
4. Ford ES, Duke ER, Cheng GS, Yoke LM, Liu C, Hill JA et al. Outcomes of Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Mixed Response to Pretransplantation Treatment of Confirmed or Suspected Invasive Fungal Infection. *Transplant Cell Ther.* 2021;27:684.e1-684.e9.
5. Rotte LGY, Loeffen YGT, Bierings MB, Wolfs TFW, Lindemans CA. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Is Feasible in Pediatric Patients with an Active or Recently Diagnosed Invasive Fungal Infection. *Transplant Cell Ther.* 2021;27:781.e1-781.e5.
6. Offner F, Cordonnier C, Ljungman P, Prentice HG, Engelhard D, De Bacquer D et al. Impact of previous aspergillosis on the outcome of bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis.* 1998;26:1098-103.
7. Fukuda T, Boeckh M, Guthrie KA, Mattson DK, Owens S, Wald A et al. Invasive aspergillosis before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: 10-year experience at a single transplant center. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2004;10:494-503.
8. Zhang P, Song A, Wang Z, Feng S, Qiu L, Han M. Hematopoietic SCT in patients with a history of invasive fungal infection. *Bone Marrow Transplant.* 2009;43:533-7.

## Mesto tarčnih zdravil v prvem zdravljenju akutne limfoblastne levkemije

Neva Kavčič, Gaja Cvejić Vidali

Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

### Uvod

Čeprav lahko s standardno kemoterapijo pozdravimo velik delež otrok z ALL, pa preživetja odraslih bolnikov z ALL zdravljenih zgolj s kemoterapijo niso tako dobra. 5-letno preživetje je le 30-40%. Daleč najslabše izide zdravljenja imajo starejši od 60 let. V tej skupini bolnikov je še vedno veliko zgodnje umrljivosti, manjši delež bolnikov doseže popolno remisijo, bolezen pa se pogosteje ponovi. Razlogi za to so slabše prenašanje intenzivnih shem zdravljenja, pa tudi pogostejše neugodne značilnosti same bolezni, kar je povezano z večjo odpornostjo bolezni na zdravljenje.

V luči dobrih rezultatov zdravljenja bolnikov s ponovitvijo ali na zdravljenje odporno B-ALL z monoklonskimi protitelesi, kot sta inotuzumab ozogamicin in blinatumomab, so ju preizkušali tudi v prvi liniji zdravljenja v kombinacijah z manj intenzivnimi shemami kemoterapije ali brez kemoterapije. (2)

### Ph - ALL

Mlajši bolniki s Ph negativno ALL

V MDACC so pri 38 mlajših bolnikih (mediana starost 37 let) z novougotovljeno Ph negativno B-ALL v raziskavi faze II preizkušali zdravljenje s kombinacijo 4 krogov po shemi hiper-CVAD, čemur so sledili 4 krogi konsolidacije z blinatumomabom 28 dni zapored, na vsakih 42 dni. Potem so bolniki prejeli še 12 krogov vzdrževalnega zdravljenja izmenjaje POMP (3 zaporedni krogi) in blinatumomab (1 krog). V prvih 2 letih spremljanja se bolezen ni ponovila pri nobenem bolniku, 3-letno preživetje brez ponovitve bolezni (PFS) je bilo 73%. Neželeni sopojavi zdravljenja so bili sindrom sproščanja citokinov (3%), nevrotoksičnost (11%), okužbe (71%), 2 bolnika sta umrla zaradi razlogov nepovezanih z zdravljenjem. (6)

## Starejši bolniki s Ph negativno ALL

Raziskovalci MD Anderson Cancer Center so prvi objavili rezultate raziskave faze 2, v kateri so inotuzumab ozogamicin kombinirali s nizkodozno kemoterapijo (mini-hiper-CVD) v prvi liniji zdravljenja bolnikov s Ph negativno ALL starejših od 60 let. Med prvimi 45 bolniki jih je 96% doseglo MRD negativen popoln odgovor brez zgodnje umrljivosti. 3-letno preživetje (OS) je bilo 56%. Od neželenih so pojavov so beležili trombocitopenijo, febrilno nevtropenijo hepatotoksičnost (VOD) in posledične smrti, predvsem pri starejših od 70 let, zato so poskusili z zmanjšanjem odmerkov kemoterapije, zmanjšanjem in frakcioniranjem odmerkov inotuzumaba ozogamicina, zmanjšanjem krogov zdravljenja in dodatkom blinatumomaba v konsolidaciji. (4,9)

V EWALL-INO raziskavi so prav tako vključili kombinacijo inotuzumaba ozogamicina z nizkodozno kemoterapijo, medtem ko so v nemški GMALL INITIAL-1 raziskavi in ameriški Alliance 041703 raziskavi bolnike zdravili v indukciji samo z inotuzumabom ozogamicinom, čemur je sledila konsolidacija z nizkodozno kemoterapijo oz. blinatumomabom. (3,5,7,9)

Inotuzumab ozogamicin (IO) je učinkovito zdravilo ne glede na breme bolezni in je še posebej primeren za indukcijsko zdravljenje. Blinatumomab pa je nasprotno bolj učinkovit pri manjšem bremenu bolezni in bolj primeren za poglobljanje remisije. V raziskavah MDACC, Alliance 041703 in GMALL so uporabljali konsolidacijo z blinatumomabom. V ameriški raziskavi SWOG 1318 so blinatumomab uporabljali tako za indukcijo kot za konsolidacijo in ugotovili nekoliko nižjo stopnjo popolnih odgovorov, kar nakazuje, da je blinatumomab bolj učinkovit po indukciji s kemoterapijo ali IO. (1,3,7,8,9)

Poleg imunoterapije so za zdravljenje bolnikov z B-ALL raziskovali tudi kombinacije BCL2 inhibitorja in kemoterapije. V študiji faze I/II so preizkušali kombinacijo venetoklaksa in mini-hiper-CVD pri bolnikih s ponovitvijo ali z na zdravljenje odporno ALL, pa tudi pri bolnikih starejših od 60 let z novougotovljeno ALL. Pri 91% bolnikih z novougotovljeno ALL, ki so poleg kemoterapije prejeli 600 mg venetoklaksa dnevno 21 dni na cikel, so dosegli MRD negativen CR. S kombinacijami, ki vključujejo venetoklaks lahko zdravimo tudi bolnike s T-ALL. (3,9)

Pričenjajo tudi raziskavo, ki primerja inotuzumab ozogamicin v kombinaciji z mini-hiper-CVD ter hiper-CVAD pri bolnikih z novougotovljeno CD22+ B-ALL. (9)

### **Ph + ALL**

Biološko in klinično različna oblika akutne limfoblastne levkemije s t(9;22)(q34;q11.2) je imela v pred TKI-obdobju zelo slabo prognozo, sedaj pa se z uporabo tretje generacije TKI (ponatinib) in imunoterapije s CD19-CD3 bispecifičnim protitelesom blinatumumab preživetje teh bolnikov pomembno izboljšuje. Še več, spreminja se vloga alogenske PKMC, ki je za zdaj še vedno del posteremisijanskega zdravljenja ustrezno fit bolnikov v prvi popolni remisiji (CR1).

Bolniki z Ph+ B-ALL niso homogena skupina. S slabšim preživetjem so povezane varianta BCR-ABL1 gena z izoobliko p210, prisotnost delecije IKZF1 (Ikaros gen), Ikaros<sup>plus</sup> spremembe, delecije v CDKN2A/2B in mutacije kinazne domene BCR-ABL1. Le-te so povezane s povečano odpornostjo na zdravljenje s TKI 1. in 2. generacije.

Osnova indukcijskega zdravljenja Ph+ B-ALL je običajno kombinacija kemoterapevtskih zdravil v različno intenzivnem odmerku z dodatkom druge generacije TKI, čeprav ni močnih dokazov, da je zdravljenje, ki kombinira TKI zgolj z glukokortikoidi inferiorno. Za starejše ali manj fit bolnike je zaradi nižje smrtnosti ob indukciji bolj varen pristop k zdravljenju 'manj je več'. Ti bolniki lahko 96 % -100 % delež popolnih remisij dosežejo že s kombinacijo TKI, glukokortikoidov in vinkristina. Zaradi nižje toksičnosti se v kliničnih študijah in tudi že v klinični praksi vse bolj uporabljajo režimi brez uporabe kemoterapije (ti. 'chemotherapy-free regimen'). Oba pristopa dosežeta > 95 % delež popolnih remisij, vendar so dolgotrajne remisije redke. Brez izjeme pa se glede na vpletenost osrednjega živčevja (CŽS) pri vseh režimih uporablja CŽS profilaksa oz. zdravljenje z intratekalnim metotreksatom +/- citarabinom.

Zaradi pogostih mutacij v ABL1 kinazni domeni, posebno T315I, se je ponatinib v indukcijskem zdravljenju ob intenzivni kemoterapiji (npr. Hyper-CVAD) izkazal kot zelo učinkovit z 100 % deležom popolnih odgovorov in 3-letnim OS 78 %. Po 5 letih pa se je celo izkazalo, da pri bolnikih

ni bilo razlike v preživetju med skupino, ki je nadaljevala s postremisijskim zdravljenjem z alogensko PKMC in med tisto, ki slednjega zdravljenja ni prejela.

Premik zdravljenja z blinatumumabom iz R/R B-ALL v indukcijsko zdravljenje je ponudil starejšim bolnikom učinkovito postremisijsko zdravljenje brez intenzivne kemoterapije z visokim deležom MRD negativnih bolnikov. Italijanska skupina s študijo GIMEMA D-ALBA in raziskava SWOG 1318 sta bolnike z novo odkrito Ph+ALL zdravili z indukcijo z dvema krogoma dasatiniba in glukokortikoida s postremisijsko kombinacijo dasatiniba in blinatumumaba in z dasatinib vzdrževanjem. Bolniki so dosegli 85-95 % 3-letni OS. Večina bolnikov, pri katerih je prišlo so ponovitve bolezni, je imela T315I mutacijo. Center MD Anderson je nato bolnikom do 60 let s PS 0-2 v njihovi revolucionarni študiji ponudil kombinacijo blinatumumaba s ponatinibom. Indukcijsko zdravljenje je kombiniralo ponatinib 30 mg in blinatumumab, v kolikor so bolniki dosegli popoln molekularni odgovor (tj. MRD) so nadalje 4 cikle blinatumumaba kombinirali z nižjim odmerkom ponatiniba 15 mg. Študija je predvidevala 5 letno vzdrževanjem s ponatinibom. Popolno remisijo so dosegli v 96%, po 4 letih pa je OS še vedno 93 %. Alogensko PKMC je v tej študiji prejel le en bolnik, ki je imel vseskozi pozitiven MRD.

MRD je postal glavni prognostični dejavnik pri B-ALL. Z uporabo visoko učinkovitih tarčnih terapij kot sta blinatumumab v kombinaciji s TKI druge ali tretje generacije večina bolnikov s Ph+ B-ALL doseže MRD negativnost (popoln molekularni odgovor) in dolga preživetja brez zdravljenja z alogensko PKMC. V deželah, kjer bo ta kombinacija postala standardni način zdravljenja, bo potrebna nova opredelitev vloge aloPKMC. Izkazalo se je, da imajo korist od presaditve še vedno bolniki, ki so po indukcijskem zdravljenju MRD pozitivni in tisti, ki imajo Ikaros<sup>plus</sup> spremembe. Dopusča se možnost, da bo aloPKMC ob tako učinkovitih terapijah uporabljena ob ponovitvi bolezni.

Trenutno poteka študija z inotuzumab ozogamicinom v kombinaciji dasatinibom pri novo odkritih bolnikih s Ph+ B-ALL. Kot tarčno zdravilo so tudi pri Ph+B-ALL uporabili BCL2 inhibitor venetoclax, in sicer v kombinaciji z ponatinibom na majhni kohorti bolnikov, pri katerih se je bolezen ponovila. Kot potencialna tarča se ponuja tudi asciminib v kombinaciji s klasičnim TKI.

Med posebno skupino B-ALL bolnikov uvrščamo Ph-like B-ALL. Ti bolniki imajo slabšo prognozo, zato se najboljši pristop še vedno zdi standardna kemoterapija v kombinaciji s blinatumumabom ali inotuzumab ozogamicinom s postremisijsko aloPKMC. Bistveno boljše preživetje imajo bolniki, ki v aloPKMC vstopijo MRD negativni. Dasatinib so pri pediatrični populaciji preiskovali pri podtipih Ph-like s ABL-fuzijami, medtem ko so pri podtipih z JAK, CRLF2 in EPOR fuzijami genov kombinirali standardno kemoterapijo z ruxolitinobom.

### **Zaključek:**

Premik učinkovitih tarčnih terapij, kot sta blinatumumab in inotuzumab ozogamicin v indukcijsko zdravljenje bolnikov z B-ALL, je pomembno izboljšal doseganje popolnih odgovorov in celokupno preživetje odraslih bolnikov. Manj intenzivne sheme kemoterapevtskega zdravljenja ali celo indukcije zgolj s glukokortikoide so postale privlačen, manj toksičen, pristop pri starejši in krhki populaciji. Doseganje MRD negativnosti je najpomembnejši prognostični dejavnik in konsolidacija MRD negativnosti s tarčnimi imunoterapijami preizprašuje vlogo alogenske PKMC pri odraslih bolnikih s B-ALL. Vpeljava novih tarčnih zdravil za zdravljenje Ph+B-ALL bo v klinični praksi postopna, saj omenjene učinkovite kombinacije nimajo idealnega varnostnega profila, nenazadnje pa so povezane tudi z visokimi stroški.

### **Viri**

1. Niyongere S, Sanchez-Petitto G, Masur J, Baer MR, Duong VH, Emadi A. Frontline Blinatumomab in Older Adults with Philadelphia Chromosome-Negative B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020 Jun 16;13(6):124. doi: 10.3390/ph13060124. PMID: 32560218; PMCID: PMC7345996.
2. Winters A, Gore L. Moving immunotherapy into the front line in ALL. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2019 Dec 6;2019(1):209-217. doi: 10.1182/hematology.2019000017. PMID: 31808875; PMCID: PMC6913504.
3. Lusk MR. Acute lymphoblastic leukemia in older adults: curtain call for conventional chemotherapy? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2021 Dec 10;2021(1):7-14. doi: 10.1182/hematology.2021000226. PMID: 34889389; PMCID: PMC8791151.

4. Jabbour E, Short NJ, Senapati J, Jain N, Huang X, Daver N, DiNardo CD, Pemmaraju N, Wierda W, Garcia-Manero G, Montalban Bravo G, Sasaki K, Kadia TM, Houry J, Wang SA, Haddad FG, Jacob J, Garris R, Ravandi F, Kantarjian HM. Mini-hyper-CVD plus inotuzumab ozogamicin, with or without blinatumomab, in the subgroup of older patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-negative B-cell acute lymphocytic leukaemia: long-term results of an open-label phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2023 Jun;10(6):e433-e444. doi: 10.1016/S2352-3026(23)00073-X. Epub 2023 May 12. Erratum in: *Lancet Haematol.* 2023 Jul;10(7):e490. PMID: 37187201.
5. Chevallier P, Leguay T, Doubek M, Huguet F, Salek C, Cabannes A, et al. Fractionated Inotuzumab Ozogamicin Combined with Low-Intensity Chemotherapy Provides Very Good Outcome in Older Patients with Newly Diagnosed CD22+ Philadelphia Chromosome-Negative B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: First Results from the EWALL-INO Study, ASH 2021
6. Jabbour E, Short NJ, Jain N, Thompson PA, Kadia TM, Ferrajoli A, Huang X, Yilmaz M, Alvarado Y, Patel KP, Garcia-Manero G, Macaron W, Garris R, Konopleva M, Ravandi F, Kantarjian H. Hyper-CVAD and sequential blinatumomab for newly diagnosed Philadelphia chromosome-negative B-cell acute lymphocytic leukaemia: a single-arm, single-centre, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2022 Dec;9(12):e878-e885. doi: 10.1016/S2352-3026(22)00285-X. Epub 2022 Oct 22. PMID: 36279879.
7. Jabbour, E., Short, N.J., Jain, N. et al. The evolution of acute lymphoblastic leukemia research and therapy at MD Anderson over four decades. *J Hematol Oncol* 16, 22 (2023). <https://doi.org/10.1186/s13045-023-01409-5>
8. Samra B, Jabbour E, Ravandi F, Kantarjian H, Short NJ. Evolving therapy of adult acute lymphoblastic leukemia: state-of-the-art treatment and future directions. *J Hematol Oncol.* 2020 Jun 5;13(1):70. doi: 10.1186/s13045-020-00905-2. PMID: 32503572; PMCID: PMC7275444.

9. Curran E, Muffy L, Luskin MR; Innovative Approaches to the Management of Acute Lymphoblastic Leukemia Across the Age Spectrum; American Society of Clinical Oncology Educational Book 2022 :42, 584-594
10. Matthew J. Wieduwilt; Ph+ ALL in 2022: is there an optimal approach?. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2022; 2022 (1): 206–212.
11. DeBoer R, Koval G, Mulkey F, et al. Clinical impact of ABL1 kinase domain mutations and IKZF1 deletion in adults under age 60 with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) acute lymphoblastic leukemia (ALL): molecular analysis of CALGB (Alliance) 10001 and 9665. Leuk Lymphoma. 2016 Oct;57(10):2298-306.
12. Foa R, Bassan R, Vitale A, et al. Dasatinib–Blinatumomab for Ph-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. N Engl J Med 2020; 383:1613-1623.
13. Jabbour E, Kantarjian H, Ravandi F, et al. Combination of hyper-CVAD with ponatinib as first – line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a single-centre, phase 2 study. Lancet Oncol 2015; 16:1547.
14. Advani A, Moseley A, O'Dwyer K, et al. A Phase 2 Study of Dasatinib, Prednisone, and Blinatumomab for Older Patients with Philadelphia-Chromosome (Ph) Positive or Ph-like Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (with Dasatinib Sensitive Fusions/ Mutations). Blood (138 (1) 2021;3397)



## Akutna limfoblastna levkemija s preostalo boleznijo; mesto novih tarčnih zdravil, CAR-T in alogenske presaditve krvotvornih matičnih celic

Ana Čebokli (anck88@gmail.com), Matjaž Sever  
Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

### Uvod

Pojavnost akutne limfoblastne levkemije (ALL) pri odraslih je okrog 1 primer /100.000 /leto. Od tega je približno  $\frac{3}{4}$  četrtine primerov B celične limfoblastne levkemije, ostalo predstavljajo T-limfoblastne levkemije. Izjemno redke so NK levkemije. Zdravljenje ALL pri odraslih je zahtevno, prognoza je precej slabša kot pri otrocih, kjer 5 letno preživetje presega 80%, napram odraslim, kjer je celokupno 5 letno preživetje nekje od 30-40%. Celokupno preživetje (OS) se je, še posebej za skupino mlajših odraslih (do 40 let) z implementacijo pediatričnih protokolov izboljšalo na do 79%. (1). Prav tako se je pokazalo, da je podobno kot pri otrocih, bolj kot standardni napovedni parametri (levkemično breme, imunofenotip, citogenetika) pomembna merljiv preostanek bolezni (MRD) kot neodvisni prognostični dejavnik. Še več, v zadnjih letih uporabljamo MRD za odločanje o nadaljnjem zdravljenju oz. izbiri konsolidacijskega zdravljenja (2,3).

### Ocena MRD

Predpostavlja se, da ima bolnik ob odkritju B-ALL nekje  $10^{12}$  malignih celic v telesu. Meja zaznave klasične citologije je 1%, kar vseeno pomeni prisotnost  $10^{10}$  malignih celic v telesu. Še občutljivejša metoda zaznave MRD je večbarvna pretočna citometrija, ki ima mejo zaznave na 0,01% oz  $10^{-4}$ , in jo v največji meri uporabljamo pri nas. Možno je tudi spremljanje fuzijskih genov, npr. BCR-ABL1 pri Ph-pozitivni B-ALL s kvantitativnim PCR. Tudi to metodo uporabljamo pri nas. V svetu je že na voljo določanje MRD na podlagi prepisa imunoglobulinskega receptorja ali T celičnega receptorja (TCR) z metodo naslednje generacije sekvenciranja (NGS). Meja zaznave v tem primeru je  $10^{-6}$  (2,3).

## **Klinična uporabnost MRD pri ALL**

Več raziskav (najprej pri otroških ALL) je pokazalo, da je MRD boljši napovedni dejavnik ponovitve bolezni kot pa klasični prognostični kazalniki (limfocitoza, citogenetika, imunofenotip). Zaradi prepoznane pomembnosti MRD, so le to različni protokoli zdravljenja implementirali v oceno tveganja in glede na to prilagodili zdravljenje (4). V retrospektivni raziskavi MD Anderson so dokazali, da ima največjo prognostično vrednost zgodaj dosežen negativen MRD. Najslabše OS imajo bolniki s persistentnim MRD. Pri bolnikih, ki so imeli zgodaj neg. MRD, je le ta vztrajal, kaže pa tudi na to, da ti bolniki ne profitirajo z nadaljevanjem zdravljenja z alogensko PKMC, deloma tudi zaradi višje umrljivosti povezane s alogensko presaditvijo. Na podlagi te raziskave so zaključili, da je najverjetneje najboljši pristop k zdravljenju ta, ki omogoča zgodnji negativen MRD. Zato potekajo raziskave z dodatkom inotuzumab ozogamicina in blinatumomaba v indukcijsko zdravljenje (5). Ne glede na jasno vlogo MRD kot prognostičnega dejavnika, pa le ta ne vpliva na prognozo bolezni pri prognostično neugodnih citogenetskih in molekularnogenetskih spremembah, kot so hipodiploidni (haploidni) kariotip, triploidni kariotip in kompleksni kariotip (več kot 5 preureditev) (6). Prav tako so jasno opredeljene kot neugodne spremembe preureditve MLL, fokalne delecije IKZF1, pozitiven zgodnji MRD pri B-ALL, visoko tvegan (molekularno genetski) profil T-ALL in poz. zgodnji MRD pri T-ALL. (7).

## **Ph-pozitivna B-ALL**

Ph-pozitivna B-ALL je v preteklosti veljala za prognostično neugodno. Po odkritju tirozin kinaznih inhibitorjev (TKI), (imatinib in kasnejše generacije TKI) se je prognoza bolnikov s tem podtipom B-ALL izboljšala. V raziskavi MD Anderson s hyper-CVAD in dodatkom TKI so dokazali, da imajo najdaljše preživetje bolniki, ki pri 3 mesecih dosežejo molekularno negativen MRD. MRD dosežen kasneje nima tako močnega vpliva na OS (8).

## **Vpliv peritransplantacijskega MRD**

MRD nad  $10^{-4}$  pred alogensko presaditvijo močno poviša tveganje za relaps bolezni po presaditvi (HR 7.7) (2,9). Vloga MRD med  $10^{-4}$  in  $10^{-6}$  pred presaditvijo ni določena. MRD nad  $10^{-6}$  po alogenski presaditvi pa napoveduje 100% relaps bolezni. (9)

Vloga MRD v primeru reševalnega zdravljenja prav tako ni določena, so pa imeli bolniki z negativnim MRD pred alogensko presaditvijo, ne glede katero zdravljenje po vrsti so prejeli, daljše preživetje (2).

## **Vloga MRD pri odločitvah o zdravljenju**

### **Alogenska PKMC**

V PETHEMA raziskavi visoko tveganih ALL (MLL, levkocitoza nad 30.000 in starost 30-60 let) so bolnike po prejetem indukcijskem zdravljenju zdravili glede na dosežen MRD po indukciji. Bolniki z zgodnjim citološkim odgovorom in MRD pod  $5 \times 10^{-4}$  po zgodnji konsolidaciji so nadaljevali konsolidacijsko zdravljenje s kemoterapijo. Bolniki s slabšim odzivom so nadaljevali zdravljenje z alogensko PKMC. Verjetnost preživetja brez bolezni in celokupnega preživetja je bila višja v skupini z zgodaj negativnim MRD, ki so se zdravili s kemoterapijo. Bolniki z merljivim MRD pred alogensko presaditvijo so imeli slabo prognozo (10).

## **Eradikacija MRD z imunoterapijo**

### Blinatumomab

Tarčno zdravljenje z blinatumomabom se je pokazalo kot dobra alternativa, po tem ko s standardnim kemoterapevtskim zdravljenjem nismo uspeli doseči negativnega MRD. V registracijski študiji za blinatumomab (BLAST) je 78% bolnikov doseglo negativen MRD po enem krogu zdravljenja. To se je potem odrazilo tudi v podaljšanju preživetja. V tej raziskavi tudi ni bilo bistvene razlike v celokupnem preživetju med bolniki, ki so zdravljenje nadaljevali z alogensko presaditvijo in tistimi, ki so za zdravljenje prejeli blinatumomab, predvsem na račun umrljivosti zaradi presaditve. V skupini bolnikov, ki so bili zdravljeni samo z blinatumomabom, jih je 25%

ostalo v dolgi remisiji (2,9). V raziskavi GMALL (na voljo so le preliminarni rezultati), so prav tako dokazali učinkovitost blinatumomaba pri bolnikih s perzistentnim MRD, vendar naj bi bil dokazan učinek nekoliko slabši, kot v drugih raziskavah. Se pa, sodeč po tej raziskavi, zdi izboljšano celokupno preživetje pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo imunoterapije in alogenske presaditve, kljub temu, da se zdravljenje z alogensko presaditvijo uporablja manj pogosto, kot v preteklih GMALL raziskavah (11).

#### Inotuzumab ozogamicin

Blinatumomab se je bolj izkazal za eradikacijo MRD in ne kot zdravilo za doseg CR ob indukciji. Nasprotno pa se je inotuzumab ozogamicin izkazal v primerjavi s standardno kemoterapijo pri uspešnosti za doseg CR. Njegova vloga za doseg MRD še ni jasna in zato potekajo nadaljnje raziskave (2).

#### CAR-T

CAR-T celične terapije so se pokazale za uspešnejše pri eradikaciji bolezni pri nizkem bremenu bolezni. Bolniki, ki so imeli nižje breme bolezni in so prejeli CAR-T, so imeli tudi daljše celokupno preživetje v primerjavi z bolniki z višjim bremenom bolezni. Prav tako je bilo manj neželenih učinkov CAR-T (CRS, ICANS) pri bolnikih, ki so prejeli CAR-T pri nizkem MRD ali negativnem MRD. Do sedaj so CAR-T v raziskavah prejeli močno pretretirani bolniki. Posledično se razmišlja o dodatku CAR-T v konsolidacijski del prvega zdravljenja, po znižanju tumorskega bremena. Zaenkrat s CAR-T še niso uspeli doseči trajnejših remisij, zato so tudi v raziskavah za to primerne bolnike zdravili še z alogensko presaditvijo (2,12).

#### T-ALL

Za T-ALL še nimamo na voljo uspešnih imunoterapij za slabše odzivne bolnike. Nekateri odgovorijo na zdravljenje z nelarabinom, vendar je to manjšina. V bližnji prihodnosti se morda lahko nadejamo izboljšanja rezultatov zdravljenja z dodatkom BH3 inhibitorjev (venetoclax, navitoclax). Identificirajo se številne različne tarče, tako da potekajo raziskave in razvoj novih tarčnih zdravil tudi za T-ALL (13).

## Zaključek

Ni dvoma o tem, da je pri zdravljenju ALL ena prognostično najpomembnejših komponent doseganje zgodnjega negativnega MRD. Pri bolnikih, ki imajo ob ugotovitvi bolezni prognostično neugodne kazalnike, je trenutno na mestu še vedno konsolidacijsko zdravljenje z alogensko presaditvijo. Negativen MRD ne izniči nekaterih prognostično neugodnih sprememb. Vedno več je raziskav o uporabi novejših tarčnih zdravil v indukcijskem zdravljenju skupaj z ali brez standardne kemoterapije. Vlogo pridobiva tudi CAR-T celično zdravljenje. Glede na prve rezultate se morda lahko nadejamo, da bomo v prihodnosti lahko pozdravili večji delež bolnikov z ALL, morda celo brez alogenske presaditve.

## Viri

1. Roberts KG. Genetics and prognosis of ALL in children vs adults. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018 Nov 30;2018(1):137-145. doi: 10.1182/asheducation-2018.1.137. PMID: 30504302; PMCID: PMC6245970.
2. Hein K, Short N, Jabbour E, Yilmaz M. Clinical Value of Measurable Residual Disease in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood Lymphat Cancer*. 2022;12:7-16 <https://doi.org/10.2147/BLCTT.S270134>
3. Saygin C, Cannova J, Stock W, Muffly L. Measurable residual disease in acute lymphoblastic leukemia: methods and clinical context in adult patients. *Haematologica* 2022;107(12):2783-2793; <https://doi.org/10.3324/haematol.2022.280638>.
4. M. Brüggemann, T. Raff, M. Kneba; Has MRD monitoring superseded other prognostic factors in adult ALL?. *Blood* 2012; 120 (23): 4470–4481. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2012-06-379040>
5. Yilmaz M., Kantarjian H., Wang X., et al. The early achievement of measurable residual disease negativity in the treatment of adults with Philadelphia-negative B-cell acute lymphoblastic leukemia is a strong predictor for survival. *Am J Hematol*. 2020; 95: 144–150. <https://doi.org/10.1002/ajh.25671>

6. Issa G.C., Kantarjian H.M., Yin, et.al. (2017), Prognostic impact of pretreatment cytogenetics in adult Philadelphia chromosome–negative acute lymphoblastic leukemia in the era of minimal residual disease. *Cancer*, 123: 459-467. <https://doi.org/10.1002/cncr.30376>
7. K. Beldjord, S. Chevret, V. Asnafi, et.al.; on behalf of the Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GRAALL), Oncogenetics and minimal residual disease are independent outcome predictors in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2014; 123 (24): 3739–3749. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-01-547695>
8. N. J. Short, E. Jabbour, K. Sasaki, et.al.; Impact of complete molecular response on survival in patients with Philadelphia chromosome–positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2016; 128 (4): 504–507. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-707562>
9. Logan AC, Vashi N, Faham M, Carlton V, et.al. Immunoglobulin and T cell receptor gene high-throughput sequencing quantifies minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia and predicts post-transplantation relapse and survival. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014 Sep;20(9):1307-13. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.04.018. Epub 2014 Apr 24.
10. J.-M. Ribera, A. Oriol, M. Morgades, et.al. Treatment of High-Risk Philadelphia Chromosome–Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adolescents and Adults According to Early Cytologic Response and Minimal Residual Disease After Consolidation Assessed by Flow Cytometry: Final Results of the PETHEMA ALL-AR-03 Trial *Journal of Clinical Oncology* 2014 32:15, 1595-1604
11. N. Goekbuget , M. Stelljes , A. Viardot , et.al. First Results of the Risk-Adapted, MRD-Stratified GMALL Trial 08/2013 in 705 Adults with Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma (ALL/LBL) *Blood* ( IF 20.3 ) Pub Date: 2021-11-05 ,
12. Oren Pasvolsky, Partow Kebriaei, Bijal D. Shah, Elias Jabbour, Nitin Jain; Chimeric antigen receptor T-cell therapy for adult B-cell acute lymphoblastic leukemia: state-of-the-(C)ART and the road ahead. *Blood Adv* 2023; 7 (14): 3350–3360.
13. V. Cordo', J. C.G. van der Zwet, K. Canté-Barrett, et.al.; T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Roadmap to Targeted Therapies. *Blood Cancer Discov* 1 January 2021; 2 (1): 19–31. <https://doi.org/10.1158/2643-3230.BCD-20-0093>

## Ocena kostnega mozga pri indukcijskem zdravljenju AML z novimi zdravili.

Enver Melkić

Klinični oddelek za hematologijo. Univerzitetni klinični center Ljubljana

### Uvod

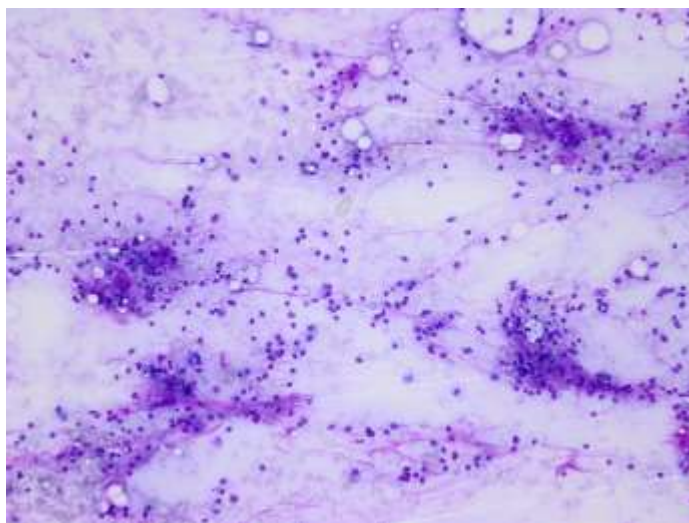
Uporaba novih, tarčnih zdravil in njihove kombinacije v protokolih, ki so manj intenzivni, pri zdravljenju akutne mieloične levkemije (AML), nam danes omogoča zdravljenje tudi bolnikov, ki sicer niso primerni za intenzivno terapijo z visokimi odmerki citostatikov, bodisi zaradi slabega kliničnega stanja ob diagnozi ali visoke starosti. Za preverjanje učinkovitosti zdravljenja, tudi pri uporabi novih zdravil, ostaja citološki pregled kostnega mozga (KM) ključna preiskava. Pri zdravljenju z manj intenzivnimi protokoli je bistvena odločitev ali nadaljevati naprej s terapijo, kako dolge premore med terapijo lahko delamo in koliko časa je takšna terapija za bolnika sploh učinkovita. Ker je intenzivnost terapije na kostni mozeg manjša, učinek novih zdravil pa je, ob rednem jemanju konstanten, je citološki pregled kostnega mozga pri preverjanju učinkovitosti tovrstne terapije pogostokrat pravi izziv. Poleg jasne morfološke displazije celic, ki je posledica terapije in/ali bolezni, so v preparatu dodatno vidna še številna gola jedra in razpadle celice. Pri pregledu preparata je potrebno prepoznati morfološko spremenjene ne rakave celice mieloične vrste od blastnih celic in njihovih ekvivalentov- promonocitov.

### Definicija citološke remisije akutne levkemije.

Citološki pregled kostnega mozga je ključna preiskava pri ugotavljanju remisije akutne mieloične levkemije (AML) po zaključenem indukcijskem zdravljenju s kemoterapijo (KT). Glede na kriterije svetovne zdravstvene organizacija (SZO), lahko o remisiji AML po zaključenem indukcijskem zdravljenju govorimo le, kadar je po določenem času prišlo do popolne regeneracije kostnega mozga, v periferni krvi potrdimo osnovne pogoje citarnih vrednosti, ki predstavljajo; absolutno število nevtrofilnih granulocitov nad  $1,0 \times 10^9$ , vrednost hemoglobina nad 100 g/L in vrednost trombocitov nad  $100 \times 10^9$ , pri citološkem pregledu kostnega mozga pa potrdimo normo

celularno stanje in delež blastnih celic pod 5%, če upoštevamo dejstvo, da smo pregledali vsaj 500 celic mieloične vrste.

Glede na priporočila NCCN (ang.: National Comprehensive Cancer Network) iz leta 2022 pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z intenzivnimi oblikami KT, je potrebno opraviti prvi citološki pregled KM 14 do 21 dni od začetka zdravljenja, zaradi preverjanje kemosenzitivnosti bolzeni, ki jo potrdimo s stanjem aplazije kostnega mozga. Če aplazija ni bila dosežena po priporočilih NCCN, ponovimo citološki pregled čez najmanj 7 do 14 dni, da izključimo še prisotno bolezen. V primeru, da smo ob kontrolni punkciji KM ugotovili aplazijo, je naslednje citološko preverjanje potrebno opraviti pred nadaljevanjem zdravljenja, zaradi potrditve citološke remisije bolezn. V primeru dokazanega aberantnega imuno fenotipa, ob postavljeni diagnozi, je v tem času smiselno opraviti tudi preiskavo pretočne citometrije za preverjanje merljive preostale bolezn (MRD), v nasprotnem pa to ni smiselno.



Slika1. Prikaz aplazije kostnega mozga, 14 dan po zaključenem intenzivnem zdravljenju s KT. (Vir; *Enver Melkić, KO za hematologijo, UKC Ljubljana*).

Omenjeni diagnostični kriteriji za kontrolo odziva na zdravljenje, so bili postavljeni na podlagi številnih različnih protokolov intenzivnega zdravljenja s kemoterapijo, vendar ne pridejo v poštev v klinični praksi pri drugih oblikah manj intenzivnega zdravljenja.



Zdravljenje AML pri bolnikih, starejših od 60 let, ostaja velik izziv, saj je še vedno ni povsem jasnih priporočil, katerim bolnikom bo intenzivna kemoterapija koristila v primerjavi z manj intenzivnim zdravljenjem glede na klinične značilnosti bolnika in molekularne ter citogenetske značilnosti bolezni.

Uvedba novih načinov zdravljenja, ki temeljijo na kombinacijah z venetoklaxsom, je izboljšal prognozo bolnikov z AML, ki niso primerni za intenzivno kemoterapijo.

Iz dosedanjih kliničnih izkušenj ter tudi na podlagi kliničnih študij, pri preverjanju odzivnosti na zdravljenje, pri tej skupini bolnikov ni mogoče uporabiti enaka diagnostična merila in kriterije kot jih upoštevamo pri skupini bolnikov, ki so bili zdravljeni z intenzivno kemoterapijo.

Pri začetnem zdravljenju bolnikov po shemi Venetoclax v kombinaciji z hipometilirajočimi agensi (HMA) ne dosežemo popolne začetne aplazije kostnega mozga in večina bolnikov ne izpolnjuje pogojev citarnih vrednosti v periferni krvi, zato v tem primeru govorimo o morfološkem stanju kontnega mozga brez blastnih celic (ang. Morphologic leukemia-free state (MLFS)).

Za takšno stanje kostnega mozga brez prisotne levkemije (MLFS), je postavljena enaka razmejitvena vrednost glede deleža blastnih celic tj. manj kot 5 %, pri pregledu razmaza narejenega iz odtisnjenca z zadovoljivim številom delcev kostnega mozga, vidnih pod malo 100x povečavo. Zaradi hipocelularnega stanja, v tem primeru zadostuje, če pregledamo vsaj 200 celic. Pri pregledu preparata ne smejo biti prisotni blasti z značilnimi Auerjevimi palčkami ali jasno prisotne ekstramedularne oblike bolezni.

Kadar sumimo na rezistentno levkemijo, moramo citološki pregled ponoviti čez 7 dni. V primeru suhe punkcije, pri kateri ne dobimo delcev kostnega mozga, je potrebno opraviti biopsijo KM za histološki pregled.

Kriteriji za odgovor na zdravljenje:

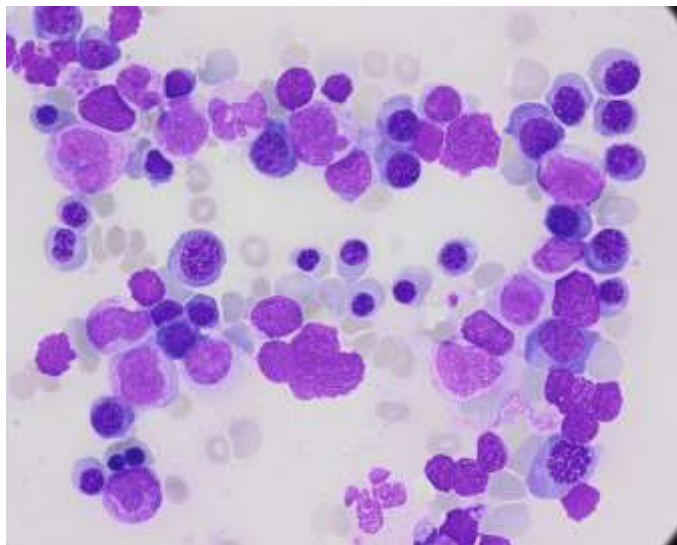
1. Popoln odgovor (CR; ang prevod Complete remission) na zdravljenje dosežemo, ko bolnik postane transfuzijsko neodvisen, v kostnem mozgu ni več kot 5% blastnih celic, absolutna vrednost nevtrofilcev v periferni krvi je nad  $1,0 \times 10^9$  in je število trombocitov enako ali več kot  $100 \times 10^9$ .
2. Delni odgovor na zdravljenje je opredeljen, ko pri pregledu citološkega preparata ne najdemo več kot 5 % blastov, brez jasnih dokazov ekstramedularne oblike bolezni in z delnimi pogoji citarnih vrednosti v periferni krvi, s številom trombocitov več kot  $50 \times 10^9/L$  in absolutnim številom nevtrofilnih granulocitov več kot  $0,5 \times 10^9/L$ .

Pri nepopolnem hematološkem odgovoru na zdravljenje, moramo upoštevati vsa merila popolnega morfološkega odgovora, doseženo neodvisnost od transfuzijskega zdravljenja, vendar z vztrajanjem nevtropenije  $< 1.0 \times 10^9$  ali trombocitopenije pod  $100 \times 10^9$ .

Učinkovitost terapije je lahko tudi slabša od zgoraj navedenih pogojev. V tem primeru ocenjujemo, da gre za vsaj 50-odstotno zmanjšanje deleža blastov; med 5 do 25 % pri citološkem pregledu, in dosežene citarne vrednosti v osnovni krvni sliki, kot je navedeno zgoraj.

Relaps bolezni je opredeljen, kot ponovni pojav blastnih celic v periferni krvi ali, če pri ponovnem citološkem pregledu kostnega mozga ugotovimo več kot 5 % blastov, po že prej doseženem popolnem ali delnem odgovoru na zdravljenje.

Neodzivnost na zdravljenje pomeni, če ne dosežemo popoln ali delni odgovor po vsaj dveh krogih indukcijskega zdravljenja.



Slika 2; prikazuje morfolški pregled celic v KM na 28 dan terapije v kombinaciji venetoclax + azacitadin. Poleg morfolško spremenjenih celic ortotopne hematopoeze, so vidne še številne razpadle celice in gola jedra. (Vir; Enver Melkić, KO za hematologijo, UKC Ljubljana).

#### **Priporočeni čas za citološki pregled kostnega mozga**

Pri bolnikih, ki jih zdravimo z venetoclaxom v kombinaciji s HMA opravimo kontrolni pregled kostnega mozga med 21 in 28 dnevom terapije (najbolj optimalen čas je med 21 in 24 dnevom). Dan citološkega pregleda kostnega mozga je odvisen od klinične presoje glede na stanje bolnika in citarnih vrednosti v periferni krvi.

- Če pri citološkem pregledu nismo dosegli kriterijev morfološke remisije, kjer je delež blastov v KM še vedno nad 5%, vendar pa obstajajo očitni dokazi o učinkovitosti zdravljenja, nadaljujemo z drugim krogom brez prekinitve terapije s ciljem, da dosežemo morfološko remisijo in nato ponovno opravimo citološki pregled kostnega mozga med 21 in 28 dnevom drugega kroga.
- V primeru, da je delež blastov <5 %, prekinemo s terapijo.

V primeru dosežene remisije in prisotne kritične nevtropenije pričnemo s stimulacijo kostnega mozga z granulocitnim rastnim faktorjem (GCSF).

- Če se število nevtrofilnih granulocitov povrne na klinično pomembno vrednost, lahko po 14 dneh nadaljujemo z naslednjim krogom zdravljenja.

V primeru, da se citarne vrednosti nevtrofilnih granulocitov in/ali trombocitov ne popravijo na klinično pomembno vrednost, v tem primeru ponovno opravimo citološki pregled kostnega mozga z namenom preverjanja preostanka bolezni v KM.

Če je pri drugem preverjanju v KM še vedno prisotna morfološka remisija, lahko še počakamo z zdravljenjem dokler se citarne vrednosti v periferni krvi ne izboljšajo, ali pa pričnemo z naslednjim drugim krogom zdravljenja s prilagojenim, zmanjšanim odmerkom terapije, ali s krajšim intervalom zdravljenja.

#### **Priporočila za citološko preverjanje KM v nadaljevanju zdravljenja**

Če pri bolniku dosežemo remisijo po prvem krogu zdravljenja in da glede na citarne vrednosti v periferni krvi ni znakov ponovitve bolezni, je po priporočilih NCCN smiselno preverjanje stanja bolezni v kostnem mozgu na vsakih 3 do 6 mesecev.

Če po prvem krogu zdravljenja dosežemo željen odgovor na terapijo (CR), nadaljujemo z zaporednimi cikli s 14 dnevnimi prekinitvami, zaradi nujno potrebne regeneracije kostnega mozga.

V primeru, da pri prvem citološkem preverjanju v KM še vedno potrdimo obstoj bolezni, brez prekinitve zdravljenja nadaljujemo z drugim krogom in ponovno opravimo citološki pregled po zaključenem drugem krogu zdravljenja.

Namen priporočenih citoloških kontrol je poleg preverjanja preostanka bolezni, tudi kontrola celularnosti kostnega mozga in s tem možnost prilagoditve terapije, ki vključuje uporabo rastnih faktorjev ali prilagajanja odmerka in časa terapije.

V primeru, da po 2. ali 3 krogu zdravljenja ne dosežemo kriterije morfološke remisije, je verjetnost učinkovitosti zdravljenja zelo majhna.

### **Viri**

1. Mary-Elizabeth Percival et al. Marrow evaluation for diagnosis and monitoring of acute myeloid leukemia, *Blood Rev.* 2017 July ; 31(4): 185–192.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Acute Myeloid Leukemia, Version 4.2023 — July 11, 2023.
3. Jonas BA, Pollyea DA. How we use venetoclax with hypomethylating agents for the treatment of newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2019;33:2795-2804.

## Statistični kotiček

Mirjana Rajer

Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

*Z dovolj velikim vzorcem vse dokažeš.*

*Statistika je naša dika, što poželiš, to naslika.*

*Garbage in, garbage out.*

*Če podatke dovolj dolgo tepeš, priznajo.*

### Uvod

Statistka je del našega vsakdana, saj se z njo srečujemo ob vsakodnevnem branju člankov in izobraževanju. Velikokrat nam pomeni izziv in raje, kakor da bi se poglobili, verjamemo, kar preberemo, brez kritičnega razmišljanja. V prispevku in predavanju na hematološki sekciji želim osvetliti in obnoviti naše znanje osnov statistike. Z dodatnim znanjem bomo lahko članke brali s kritičnim očesom. Tako se bomo tudi lažje odločali, ali bomo na osnovi podanih podatkov zdravljenje bolnikov spreminjali in s tem izboljšali izid bolezni, ali bomo ob branju članka le zamahnili z roko.

### Osnove statistike

Na začetku se moramo vprašati zakaj sploh potrebujemo statistiko in kaj z njo delamo. Kot prvo moramo iz populacije pravilno izbrati vzorec. Najlažje bi bilo, če bi imeli na voljo podatke iz cele populacije, a to je nemogoče. Predstavljajte si, da bi imeli vse podatke o vseh bolnikih, ki so kadarkoli zboleli za diseminiranim plazmocitomom (populacija). Ker je to nemogoče, moramo iz populacije pravilno izbrati vzorec. Pravilna izbira pomeni, da vzorec verodostojno predstavlja celotno populacijo. Vzorec nato ustrezno analiziramo. Na osnovi analize vzorca naredimo sklepe glede populacije (z določenim, navadno vnaprej opredeljenim, tveganjem). Pri tem upoštevamo tri temeljne pogoje:

- Brez jasnega raziskovalnega vprašanja in osnove iz teorije ter prakse ne moremo smiselno uporabiti statistike.
- Brez ustreznega števila opazovanj ne moremo smiselno uporabiti statistike.
- Brez variabilnosti ne potrebujemo statistike.

### **Analiza preživetja**

Pri uporabi analize preživetja imamo tri osnovne cilje. Oceniti želimo funkcijo preživetja („survival function“), primerjati različne funkcije preživetja med seboj ter najti faktorje, ki vplivajo na preživetje. Analiza preživetja je uporabna v veliko primerih, ne le v medicini. Eden izmed pomembnih elementov so t.i. »krnjeni podatki«. Njihova specifika je v tem, da se opazovani subjekt „izgubi“, podatek ob koncu študije ni znan. Vsebinsko to pomeni, da pravo vrednost za določen subjekt le delno poznamo, vendar če bi ga npr. izključili iz študije, bi vseeno **izgubili pomembne informacije** (npr. ne vemo, ali je bolnik imel progres bolezni, vendar recimo vemo, da ga do določenega datuma ni imel) ali celo dobili **pristranske rezultate**. V idealnem scenariju je krnjenje slučajno. Tehnike analize preživetja nam omogočajo ohranitev informacij kljub krnjenim podatkom. Temeljna pristopa v medicini sta Kaplan-Meier metodologija in Coxov regresijski model. Kaplan-Meier je eden izmed načinov za ocenjevanje funkcije preživetja. To naredi tako, da razbije čas na intervale, tako da je dogodek (ali krnjenje) na robu intervala. Zato je prikazana krivulja „stopničasta“.

Naša naloga je, da definiramo, kaj je dogodek (recimo napredovanje bolezni), čas do dogodka (čas do napredovanja bolezni) in časovno skalo, v kateri želimo podatke prikazati (dnevi/tedni/meseci). Ne smemo pa pozabiti na definicijo časovnega izhodišča. Pri definiciji dogodka je pomembno, da ga dobro izberemo in definiramo, bodisi da je to smrt pri oceni preživetja ali progres bolezni. V tem primeru je izjemnega pomena, kako progres bolezni definiramo in ocenjujemo (klinično znanje in enotnost definicij sta tu v ospredju). Ko govorimo o časovnem izhodišču, je potrebno določiti ter napisati, kdaj to je (ob postavitvi diagnoze, randomizaciji, pričetku terapije...).

Z analizo preživetja ne moremo ocenjevati so-tveganj („competing risk“), primer: če umreš zaradi srčnega napada, ne moreš umreti zaradi raka. Prav tako ne moremo ocenjevati (obsega) vpliva drugih dejavnikov (kovariat), kar naredi Cox-ov model. Lahko pa (npr. z Log rank testom) primerjamo krivulje med seboj med stratumi ali nivoji neke (kategorialne) spremenljivke. Testi (npr. Log rank) delujejo tako, da primerjajo dejansko število dogodkov s „pričakovanim“ številom; slednje izhaja iz velikosti skupin (npr. če je večja skupina starejših in manjša mlajših ljudi, jih bo več umrlo v prvi).

### **Coxov model**

Pri uporabi Coxovega modela nas zanima vpliv drugih spremenljivk, bolj kot sami nivoji preživetja. Pri tem je pomembna predpostavka, da velja „proportional hazards“, kar pomeni, da če ima faktor „X“ nek vpliv v času T1, ga ima tudi v času T2. Kdaj je Coxov model lahko problematičen? Ko je »proportional hazards« predpostavka pod vprašajem. To nam nakazuje križanje krivulj ali veliko razmikanje krivulj preživetja.

### **Namesto zaključka**

Da bi dosegli optimalno pomoč statistike pri razlagi pojavov, moramo upoštevati in se držati vrstnega reda in osnovnih pravil. Najprej moramo imeti dodobra izdelano klinično vprašanje, na katerega želimo odgovoriti. Na osnovi tega postavimo ustrezno hipotezo, načrtujemo raziskavo, določimo reprezentativen vzorec, pridobimo natančne verodostojne podatke, opravimo ustrezno statistično analizo in na osnovi vsega tega pridemo do pravih zaključkov. Pri tem nikoli in nikdar ne smemo pozabiti, da je potrebno 90% dela vložiti v kvalitetno pripravo vhodnih podatkov.

### **Vir:**

1. Lee-Jonson, NIH course 2016/2017, posnetki predavanj.



## NOVE MOŽNOSTI ZDRAVLJENJA PRI DISEMINIRANEM PLAZMOCITOMU

Mesto in učinkovitost CAR-T celičnega zdravljenja pri diseminiranem plazmocitomu

Matjaž Sever (matjaz.sever@kclj.si), Samo Zver  
Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Terapija z B-cell maturing agent (BCMA) CAR-T celicami je revolucionirala zdravljenje ponovljenega in/ali refraktornega diseminiranega plazmocitoma (RRMM). Globoki in trajni odgovori zdravljenja z obvladljivim varnostnim profilom so privedli do odobritve ameriške Uprave za hrano in zdravila (FDA) za dve CAR-T celični terapiji, idecabtagene vicleucel (ide-cel) in ciltacabtagene autoleucel (ciltacel), v letu 2021 in 2022, čemur so sledile odobritve v Evropski uniji. Na srečanju ASCO 2023 so predstavili pomembne nove podatke BCMA CAR-T za RRMM z dolgoročnim spremljanjem bolnikov v več raziskavah.

Poročali so podatke spremljanja  $\geq 5$  let iz raziskave LEGEND-2, prve raziskave faze 1 LCAR-B38M CAR-T, izvedene na Kitajskem, in z najdaljšim spremljanjem za katero koli CAR-T celično terapijo usmerjeno proti BCMA. Celokupni odgovor (ORR), popoln odgovor (CR) in mediana preživetja brez napredovanja (PFS) so ostali nespremenjeni v primerjavi s predhodnimi poročili. Pri mediani spremljanja 65,4 mesecev je bila mediana OS 55,8 mesecev in 18% bolnikov z RRMM je bilo živih brez znakov bolezni. Bolniki brez napredovanja bolezni so imeli manj predhodnih zdravljenj in dober splošni status. 9,5% bolnikov je imelo stopnjo  $\geq 3$  sindroma sproščanja citokinov (CRS) in en dogodek sindroma nevrotoksičnosti (ICANS) reverzibilne stopnje 1, niso pa poročali o novih sopojevih.

Poročali so o končnih rezultatih CARTITUDE-1, raziskave faze 1b/2 cilta-cel pri predhodno zdravljenih bolnikih z RRMM in mediano 6 redov terapije. Mediana PFS je bila 34,9 mesecev, neprimerljivo s kateri kolim zdravljenjem na tej stopnji bolezni. Po 3-letnem spremljanju je bilo

62,9% bolnikov živih in skoraj polovica je ostala v popolni remisiji. Niso poročali o novih zapletih s CRS ali ICANS. Bolnike bodo še naprej spremljali glede varnosti in preživetja še 15 let v dolgoročni raziskavi CARTINUE (NCT05201781; MMY4002).

BCMA CAR-T za RRMM v KarMMa-3 in CARTITUDE-4 sta pokazali obete za zdravljenje v zgodnejših redih. Faza 3 raziskave KARMMa-3 ide-cel pri bolnikih z 2–4 predhodnimi redi terapije je pokazala 51% zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni ali smrt v primerjavi s standardno terapijo (SOC) s podobnim sopojavi in v primerjavi s prejšnjimi poročili, brez novih varnostnih signalov. V fazi 3 randomizirane, kontrolirane raziskave s cilta-cel pri bolnikih z 1–3 predhodnimi redi terapije, refraktornimi za lenalidomid, je ta zmanjšal tveganje za napredovanje bolezni ali smrt v primerjavi s SOC za 74%, pri čemer so koristi opazili v vseh podskupinah bolnikov. Cilta-cel je bil tudi bolj uspešen pri ORR, CR in boljšim doseganjem negativnega minimalnega preostanka bolezni (MRD). Sopojavi cilta-cel so bili obvladljivi z nižjo incidenco in stopnjo CRS, ICANS, citopenij in drugih sopojavov v primerjavi s CARTITUDE-1. Ti rezultati nakazujejo, da bi lahko bil cilta-cel nov standard oskrbe za bolnike po prvi ponovitvi DP, refraktornim za lenalidomid. Uporabo v zgodnejših redih terapije trenutno preizkušajo v CARTITUDE-5 (NCT04923893) in Emagine/CARTITUDE-6 (EMN28; NCT05257083).

Več raziskav uporablja nove platforme za skrajšanja časa izdelave BCMA CAR-T. Predstavili so posodobljene rezultate faze 1 za PHE885, BCMA CAR-T celic pri RRMM. Uporaba nove platforme T-Charge™ omogoča izdelavo CAR-T v manj kot dveh dneh, z mediano 16 dni od afereze do pričetka limfodeplecije. PHE885 doseg 100% ORR z 10% stopnjo 3 CRS in 6% stopnjo 3 nevrotoksičnosti. Trenutno poteka faza 2 raziskave pri RRMM (NCT05172596). Predstavili so tudi rezultate faze 1 za BCMA/CD19, dvojno usmerjeni FasT CAR-T GC012F pri RRMM. Platforma FasTCAR omogoča izdelavo CAR-T v 22–26 urah. V visoko tvegani populaciji bolnikov je bil ORR 93,1% s 100% doseganjem MRD in medianim PFS 38 mesecev. Raziskava faze 1b/2 za GC012F bo potekala v ZDA in na Kitajskem (NCT05850234).

Gledano celokupno so na letnem srečanju ASCO 2023 predstavili veliko inovacij s področja BCMA CAR-T celic pri RRMM. Uspešen prenos tega pristopa zdravljenja v vsakodnevno prakso bo ključen za bolnike z DP.

## Viri

1. Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG, et al. Ciltacabtagene autoleucel, an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor T-cell therapy, for relapsed/refractory multiple myeloma: CARTITUDE-1 2-year follow-up. *J Clin Oncol.* 2023;41(6):1265–74.
2. Mi JQ, Zhao W, Jing H, et al. Phase II, open-label study of ciltacabtagene autoleucel, an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor-T-cell therapy, in Chinese patients with relapsed/refractory multiple myeloma (CARTIFAN-1). *J Clin Oncol.* 2023;41(6):1275–84.
3. Mi JQ, Zhao WH, Chen LJ, et al. Long-term remission and survival in patients with relapsed or refractory multiple myeloma after treatment of LCAR-B38M CAR-T: At least 5-year follow-up in LEGEND-2. *J Clin Oncol.* 2023;41(Supplement 16):8010.
4. Lin Y, Martin TG, Usmani SZ, et al. CARTITUDE-1 final results: Phase 1b/2 study of ciltacabtagene autoleucel in heavily pretreated patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2023;41(Supplement 16):8009.
5. Dhakal B, Yong K, Harrison SJ, et al. First phase 3 results from CARTITUDE-4: Cilta-cel versus standard of care (Pvd or DPd) in lenalidomiderefractory multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2023;41(Supplement 17):LBA106.
6. Sperling AS, Derman BA, Nikiforow S, et al. Updated phase I study results of PHE885, a T-Charge manufactured BCMA-directed CAR-T cell therapy, for patients (pts) with r/r multiple myeloma (RRMM). *J Clin Oncol.* 2023;41(Supplement 16):8004.
7. Du J, Fu WJ, Jiang H, et al. Updated results of a phase I, open-label study of BCMA/CD19 dual-targeting fast CAR-T GC012F for patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *J Clin Oncol.* 2023;41(Supplement 16):8005.
8. Rodriguez-Otero P, Ailawadhi S, Arnulf B, et al. Ide-cel or standard regimens in relapsed and refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2023;388(11):1002–14.

## Obvladovanje težke CRS in ICANS pri zdravljenju z novimi zdravili

Karla Rener, Erik Rupnik

Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

### Uvod

Zdravljenje z genetsko spremenjenimi limfociti T (CAR-T, ang. chimeric antigen receptor T-cell) in bispecifičnimi protitelesi (BsAg), ki z angažiranjem imunskih celic delujejo usmerjeno na tarčne maligne celice, postaja vse bolj uveljavljeno. V nasprotju s klasično kemoterapijo delujejo preko »tarče« na bolezensko spremenjene celice in praviloma ne poškodujejo zdravih celic, vendar pa lahko zaradi prekomerne aktivacije imunskega sistema pride do sistemskih zapletov. Ti se pokažejo v obliki sindroma sproščanja citokinov (CRS, ang. cytokine release syndrome) ali nevrotoksičnosti (ICANS, ang. Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome). Ob interakciji s tarčno celico se limfociti T aktivirajo ter sproščajo citokine IL-2, IL-6, IFN $\gamma$  in TNF $\alpha$ . Temu sledi aktivacija monocitov in makrofagov, ki nato sproščajo še več pro-vnetnih citokinov. Velika količina citokinov lahko vodi v neposredno okvaro tkiv ali pa preko aktivacije endotela privede do povečane prepustnosti kapilar. Posledično tekočina prehaja iz žilja v tkiva, razvije se hipotenzija, edemi in hipoperfuzija tkiv.

### CRS in ICANS, prepoznavanje in zdravljenje

CRS se lahko klinično kaže samo s povišano telesno temperaturo in z blagimi splošnimi simptomi. Lahko pa napreduje v dihalno odpoved, hipotenzijo, šokovno stanje in v večorgansko odpoved. Nevrotoksičnost ICANS-a se kaže v obliki motnje pozornosti, zaspanost, težave pri govoru ali pisanju, v težjih primerih nastopijo različne stopnje motnje zavesti do kome, epileptični napadi in možganski edem. Stopnje CRS in ICANS ter ukrepi za obvladovanje so prikazani v tabeli 1 in 2. Dejavniki tveganja za razvoj težje oblike CRS in ICANS so: osnovna bolezen z visoko proliferativno aktivnostjo (DVCBL > DP), bolezen v naglem progresu, veliko tumorsko breme, vrsta CAR-T oz. BsAb produkta. Težjo obliko CRS po CAR-T terapiji lahko pričakujemo tudi, če se razvije zgodaj po aplikaciji celic.

Prav obvladovanje CRS in ICANS je bilo ključno za nadaljnjo klinično uveljavitev CAR-T terapij in sedaj vse bolj prisotnih BsAg. Ne glede na vrsto zdravila, ki sproži nastanek CRS ali ICANS, so ukrepi enaki. Pri obvladovanju CRS uporabljamo tocilizumab, monoklonsko protitelo, ki se veže na receptor za IL-6 ter kortikosteroide, ki imunski odziv zavirajo na več ravneh, zlasti zavirajo produkcijo vnetnih citokinov. Kortikosteroidi lahko zmanjšajo tudi antineoplastično delovanje limfocitov T, vendar so raziskave pokazale, da ne vplivajo na delež doseženih remisij ali preživetje. S skrbnim nadzorom bolnika stremimo k temu, da preprečimo razvoj težjih oblik CRS/ICANS. Ukrepamo namreč že pri zgodnjih stopnjah. Pri CRS stopnje 2. pričnemo z aplikacijami tocilizumaba. Če ni ustreznega odziva, dodamo tudi deksametazon (glej tabelo 1).

Pri krhkih bolnikih in bolnikih, ki imajo dejavnike tveganja za težje oblike CRS, lahko terapijo uvajamo že pri dlje časa trajajočem CRS 1. stopnje. Profilaktično zdravljenje s tocilizumabom ali kortikosteroide, se zaenkrat pri CAR-T terapijah ne priporoča.

Se pa profilaksa s kortikosteroidi uporablja pri zdravljenju z BsAg. V nasprotju s CAR-T celicami, ki po aplikaciji v telo in stiku s tarčnim antigenom potrebujejo čas za aktivacijo in pomnožitev, ter posledično vodijo v CRS navadno v nekaj dneh, do CRS po BsAg lahko pride takoj po aplikaciji zdravila. Da bi zmanjšali možnost nastanka infuzijske reakcije in CRS po aplikaciji BsAg, upoštevamo protokole zdravljenja, ki določajo časovne intervale in postopnost zvišanja odmerka BsAg. Pred prvimi aplikacijami zdravila bolniki prejmejo premedikacijo s kortikosteroidom (deksametazon 16–20 mg).

Osnovno zdravilo za težje oblike CRS in vse stopnje ICANS so kortikosteroidi. V najtežjih primerih v odmerku 1 g metilprednizolona dnevno. Ponavadi je odziv dober in lahko odmerek na nekaj dni razpolavljamo ter nato ukinemo. V kolikor se za zdravljenje odločimo v zgodnejših stopnjah, je kumulativni odmerek uporabljenega kortikosteroida navadno manjši. Če s kortikosteroidi ne dosežemo dobrega odziva, se vedno bolj priporoča anakinra, monoklonsko protitelo za receptor za IL-1. Preizkušajo pa se tudi druga monoklonska protitelesa, ki usmerjeno zavirajo delovanje posameznih citokinov, kot so npr. siltuksimab (antagonist IL-6), etanercept (antagonist TNF $\alpha$ ), emapalumab (antagonist IFN $\gamma$ ) in lenzilumab (antagonist GM-CSF). Obetajo tudi molekule iz

skupine kinaznih inhibitorjev, ki zavirajo nastajanje citokinov. Dasatinib se je v in vitro študijah kot tudi na živalskem modelu izkazal kot reverzibilni zaviralec CAR-T celic. Ibrutinib poleg BTK zavira tudi IL-2 tirozin kinazo. IL-2, IL-6, IFN $\gamma$  in drugi citokini delujejo prek signalne poti JAK/STAT, ki jo lahko zaviramo z ruxsolutinibom ali itacitinibom. Podatkov o klinični rabi teh zdravil pri omenjenem zdravljenju je še zelo malo.

V kolikor z vsemi opisanimi možnostmi ne uspemo obvladati hudo potekajočega CRS/ICANS, lahko v skrajnem primeru uporabimo zdravila, ki uničijo T-limfocite. To so npr. antitimocitni globulin (ATG), alemtuzumab ali ciklofosfamid. Na ta način lahko prekinemo citokinski vihar, ki bolnika neposredno ogroža, vendar hkrati zavremo tudi imunsko zdravljenje maligne bolezni.

Tabela 1. Priporočila za obvladovanje CRS.

STOPNJA 1	STOPNJA 2	STOPNJA 3	STOPNJA 4
TT > 38,0°C	TT > 38,0°C hipotenzija, brez vazopresorja ali hipoksemija, kisik po BNK	TT > 38,0°C hipotenzija, noradrenalin ali hipoksemija, VM > 40 %, HFNO	TT > 38,0°C hipotenzija, visoke doze, več vazopresorjev ali hipoksemija, mehanska ventilacija
<b>UKREPI</b>			
Paracetamol ali metamizol Antibiotična terapija Hidracija i.v. Odvzem kužnin RTG p.c.	Vsi ukrepi stopnje 1  Tocilizumab*, če ni izboljšanja ponovi čez 8-12h  <u>Ob hipotenziji:</u> Ionolyte 500-1000 ml i.v., pp ponovi  Arterijska linija UZ srca  <u>Ob hipoksemiji:</u> kisik po BNK za saturacijo 94- 96%.	Vsi ukrepi stopnje 1  Deksametazon 10 mg/6h i.v. 1-3 dni, pp povečati na 20 mg/6h Tocilizumab*  <u>Ob hipotenziji:</u> Ionolyte 500-1000 ml i.v., pp ponovi  Noadrenalin (10mg do 50 ml 0.9%NaCl za MAP>65mmHg) Arterijska linija UZ srca <u>Ob hipoksemiji:</u> kisik po VM ali HFNO za saturacijo 94-96%.	Vsi ukrepi stopnje 1  Deksametazon 20 mg/6 h ali ob naglem slabšanju Medrol 1g/24h, 3 dni, nato nižati za 50% na dva dni Tocilizumab* Reševalna terapija**  <u>Ob hipotenziji:</u> infuzije kristaloidov Noadrenalin, vazopresin i.v.  <u>Ob hipoksemiji:</u> mehanska ventilacija
<p>*Tocilizumab 8 mg/kg, max. Odmerek 800 mg; redči v 100 ml 0.9% NaCl, teče 1h, na 8 h do skupno 4x.  **Siltuximab 11 mg/kg, redči v 100 ml 0.9% NaCl, teče 1 h.  **Anakinra 100 mg s.c. ali i.v., 1- 4x dnevno</p>			

TT-tesna temperatura, BNK-binazalni kateter, VM-venti maska, HFNO- ang. High-Flow Nasal Oxygen, pp-po potrebi, MAP- ang. Mean Arterial Pressure, slo. srednji arterijski tlak, i.v.-intravenozno, s.c.-subkutano

Tabela 2. Priporočila za obvladovanje ICANS.

	STOPNJA 1	STOPNJA 2	STOPNJA 3	STOPNJA 4
ICE točkovnik/8h (ocenuje orientacijo, poimenovanje, sledenje navodilom, pisanje, pozornost)	7-9	3-6	0-2	0
Motnja zavesti	Bolnik je zaspan, spontano odpira oči	Bolnik je somnolenten, zbudi se na klic, zvočni dražljaj	Bolnik je somnolenten, zbudi se na dotik, fizični dražljaj	Stupor ali koma, bolnik je neodziven ali odreagira le na močnejši fizični dražljaj
Epileptični napadi	/	/	Epileptični napad, ki traja <5 min ali nekonvulzivni epi napad, ki preneha po terapiji	Epileptični status
Motnje motorike	/	/	/	Hemipareza ali parapareza
Znaki zvišanega intrakranialnega tlaka/edem	/	/	Lokaliziran edem možganov	Difuzni edem možganov, edem papile, pareza n.VI, decerebracijska ali dekortikacijska drža
	<b>UKREPI</b>			
	Posvet z nevrologom,*  Ocena ICE/4-6h CT ali MRI glave EEG, pp ponoviti Lumbalna punkcija pp Karenca (za preprečevanje aspiracijo hrane) Hidracija i.v. Brez uporabe sedativov!	Vsi ukrepi stopnje 1,*  Deksametazon 10 mg/6h i.v. ali Medrol 1 mg/kg i.v./12h**	Premestitev v enoto intenzivne terapije  <u>Pri encefalopatiji:</u> Deksametazon 10 mg/6h i.v. <u>Pri epileptičnih napadih:</u> Benzodiazepini*** Deksametazon 20 mg/6h i.v. <u>Pri možganskem edemu:</u> Medrol 1g/24h i.v. ****	Premestitev v enoto intenzivne terapije  Intubacija in mehanska ventilacija Medrol 1g/24h i.v.
	tocilizumab ali siltuksimab, če sočasen CRS ** pri refraktornosti na anti IL-6 ali če ICANS brez sočasnega CRS *** lorazepam 0.5 mg i.v.+ ponovno po 5 min, levetiracetam 500 mg i.v.+vzdrževanje **** do izboljšanja na ICANS stopnje 1, nato postopno nižanje			

ICE-ang. Immune Effector Cell Encephalopathy, n.-nervus, CT-ang. Computed tomography, MRI-ang. Magnetic resonance imaging, EEG- elektroencefalogram, pp-po potrebi



## Zaključek

CRS in ICANS sta resna zapleta sodobnega zdravljenja s CAR-T celično terapijo ali bispecifičnimi protitelesi. Aplikacija obeh vrst zdravil zahteva hospitalno obravnavnavo in skrbno spremljanje bolnikov. Opazujemo tako kognitivno stanje kot vitalne znake. Skladno s priporočili pravočasno uvajamo zdravljenje s ciljem, da reakcijo tem hitreje obvladamo. V kolikor z začetnimi ukrepi nismo uspešni, jih intenziviramo, pri čemer je temeljno zdravilo kortikosteroid. Ob slabem odzivu gremo v protokol reševalnega zdravljenja (siltuksimab, anakinra). Hkrati obvladujemo tudi morebitne sočasne zaplete (okužbe, makrofag aktivirajoči sindrom, srčno-žilna toksičnost) katerih simptomi in znaki se lahko prepletajo s simptomi in znaki CSR in ICANS.

## Viri:

1. Brudno JN, Kochenderfer JN. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management. *Blood*. 2016 Jun 30;127(26):3321-30. doi: 10.1182/blood-2016-04-703751.
2. Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, Wierda W, Gutierrez C, Locke FL, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018 Jan;15(1):47-62. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.148.
3. Hayden PJ, Roddie C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Bonini C, et al. Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA). *Ann Oncol*. 2022 Mar;33(3):259-275. doi: 10.1016/j.annonc.2021.12.003.
4. Jain MD, Smith M, Shah NN. How I treat refractory CRS and ICANS after CAR T-cell therapy. *Blood*. 2023 May 18;141(20):2430-2442. doi: 10.1182/blood.2022017414.
5. Lakomy T, Akhoundova D, Nilius H, Kronig MN, Novak U, Daskalakis M, Bacher U, Pabst T. Early Use of Corticosteroids following CAR T-Cell Therapy Correlates with Reduced Risk of High-Grade CRS without Negative Impact on Neurotoxicity or Treatment Outcome. *Biomolecules*. 2023 Feb 17;13(2):382. doi: 10.3390/biom13020382.

6. Strati P, Ahmed S, Kebriaei P, Nastoupil LJ, Claussen CM, Watson G, et al. Clinical efficacy of anakinra to mitigate CAR T-cell therapy-associated toxicity in large B-cell lymphoma. *Blood Adv.* 2020 Jul 14;4(13):3123-3127. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002328.
7. Gazeau N, Liang EC, Wu QV, Voutsinas JM, Barba P, Iacoboni G, et al. Anakinra for Refractory Cytokine Release Syndrome or Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome after Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy. *Transplant Cell Ther.* 2023 Jul;29(7):430-437. doi: 10.1016/j.jtct.2023.04.001.
8. Leclercq G, Steinhoff N, Haegel H, De Marco D, Bacac M, Klein C. Novel strategies for the mitigation of cytokine release syndrome induced by T cell engaging therapies with a focus on the use of kinase inhibitors. *Oncoimmunology.* 2022 Jun 1;11(1):2083479. doi: 10.1080/2162402X.2022.2083479.
9. Hayden PJ, Roddie C, Bader P, et al. Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA). *Ann Oncol.* 2022 Mar;33(3):259-275. doi: 10.1016/j.annonc.2021.12.003. Epub 2021 Dec 16. PMID: 34923107.

## Mesto druge avtologne presaditve pri novih zdravilih

Nejc Pulko<sup>1</sup>[nejc.pulko@ukc-mb.si](mailto:nejc.pulko@ukc-mb.si), Barbara Skopec<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Oddelek za hematologijo in hematološko onkologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

<sup>2</sup> Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

### UVOD

Diseminiran plazmocitom (DP) je maligna klonalna bolezen plazmatk, ki prizadene predvsem starejše bolnike. Način zdravljenja DP se s prihodom novih učinkovitih terapevtskih možnosti hitro spreminja. Pri bolnikih z novoodkritim DP, ki so kandidati za avtologno presaditev krvotvornih matičnih celic (avtoPKMC), ostaja ta ključni del zdravljenja. AvtoPKMC ne omogoča ozdravitve, vendar pomembno podaljša čas do ponovnega progressa bolezni. Manj je znanega o učinku tandemske avtoPKMC in vlogi presaditve ob ponovitvi bolezni.

### TANDEMSKA avtoPKMC

Tandemska avtoPKMC pomeni načrtovani zaporedni presaditvi, ki si sledita v treh do šestih mesecih. Študiji Attal's trial in Dutch-Belgian HOVON trial sta primerjali zdravljenji s tandemsko avtoPKMC v primerjavi s kemoterapijo po shemi VAD (vinkristin, doksorubicin and deksametazon). Rezultati so pokazali, da so imeli bolniki z neugodno citogenetiko, ki so prejeli zdravljenje s tandemsko avtoPKMC, daljši čas do napredovanja bolezni in boljše celokupno preživetje. Največjo korist so imeli tisti, ki po prvi presaditvi niso dosegli vsaj zelo dobrega delnega odgovora. Raziskava StaMINA je primerjala bolnike, ki so po indukcijski kemoterapiji terapiji in avtoPKMC prejeli še štiri kroge zdravljenja po shemi VRd (bortezomib, lenalidomid, deksametazon), z bolniki, ki so bili zdravljeni z indukcijsko kemoterapijo in tandemsko avtoPKMC. Obe skupini sta prejeli tudi vzdrževalno terapijo z lenalidomidom. V nasprotju s preteklimi študijami, kjer so preiskovanci prejeli VAD, v tej raziskavi niso ugotovili razlik med skupinama v času do napredovanja bolezni ali skupnem preživetju. Prav tako ni bilo razlik v podskupini bolnikov z neugodno citogenetiko.

S prihodom novih zdravil postaja odločitev za tandemsko avtoPKMC redkejša. Kandidati za to obliko zdravljenja ostajajo mlajši bolniki z neugodno citogenetiko, ki po prvi presaditvi ne dosežejo vsaj zelo dobrega delnega odgovora.

#### avtoPKMC OB PONOVI TVI BOLEZNI

Ob številnih novih terapevtskih možnostih je tudi pri bolnikih s ponovitvijo bolezni vloga avtoPKMC manjša kot v preteklosti. Za ponovno presaditev se lahko odločimo pri tistih, pri katerih je prva presaditev potekala brez težkih zapletov in so imeli dolgotrajno remisijo bolezni. Največji dobrobit od ponovne presaditve imajo bolniki, ki so po prvi avtoPKMC imeli remisijo bolezni vsaj dve leti oziroma vsaj tri leta, v primeru da so prejeli vzdrževalno zdravljenje. Obdobje brez ponovitve bolezni po drugi avtoPKMC je povezano z dolžino remisije po prvi presaditvi in praviloma je ta čas po drugi presaditvi krajši. Izidi zdravljenja z avtoPKMC so bili boljši ob prvi ponovitvi bolezni, zato se uporaba v kasnejših linijah ne priporoča.

Najustreznejša izbira reindukcijske kemoterapije ni znana in se med različnimi centri razlikuje. Priporoča se uporaba zdravil iz terapevtskih skupin, ki ji bolnik predhodno še ni prejel. Trenutno so znani dobri rezultati indukcijskega zdravljenja po shemi KPD (karfilzomib, pomalidomid, deksametazon) in PCD (pomalidomid, ciklofosamid, deksametazon). Pomembno je, da z indukcijskim zdravljenjem dosežemo čim globlji odgovor, saj imajo ti bolniki daljše obdobje brez ponovitve bolezni. Če je prisoten le biokemični relapsom bolezni, lahko zdravimo neposredno z avtoPKMC, brez potrebe po predhodnem indukcijskem zdravljenju.

#### ZAKLJUČEK

DP ostaja neozdravljiva bolezen, vendar nam je z razvojem novih terapevtskih možnosti in uporabo kombinacije bioloških zdravil, citostatikov, kortikosteroida ter avtoPKMC omogočen dober nadzor bolezni. Z uporabo novih terapevtskih možnosti, kot so bispecifična protitelesa in CAR-T v zgodnjih linijah, pričakujemo spremembo vloge avtoPKMC. Tandemska avtoPKMC se priporoča pri mlajših bolnikih z neugodno citogenetiko, ki po prvi presaditvi ne dosežejo vsaj zelo dobrega delnega odgovora. V drugi liniji zdravimo z avtoPKMC tiste bolnike, pri katerih je prva

presaditev potekala brez težkih zapletov in so imeli remisijo bolezni vsaj dve leti oziroma vsaj tri leta, v primeru da so prejeli vzdrževalno zdravljenje.

## Viri

1. Goldman-Mazur S, Kumar SK. Current approaches to management of high-risk multiple myeloma. *Am J Hematol*. 2021;96(7):854-871.
2. Soekojo CY, Kumar SK. Stem-cell transplantation in multiple myeloma: how far have we come? *Ther Adv Hematol*. 2019;10:2040620719888111.
3. Morè S, Corvatta L, Manieri VM, Saraceni F, Scortechini I, Mancini G et al. Autologous Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma: Where Are We and Where Do We Want to Go? *Cells*. 2022;11(4):606.
4. Hagen PA, Stiff P. The Role of Salvage Second Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Relapsed Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(3):e98-e107.
5. Gonsalves WI, Buadi FK, Ailawadhi S, Bergsagel PL, Chanan Khan AA et al. Utilization of hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: a Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus statement. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(3):353-367.
6. Jimenez-Zepeda VH, Mikhael J, Winter A, Franke N, Masih-Khan E et al. Second autologous stem cell transplantation as salvage therapy for multiple myeloma: impact on progression-free and overall survival. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(5):773-9.
7. Kastritis E, Terpos E, Dimopoulos MA. How I treat relapsed multiple myeloma. *Blood*. 2022;139(19):2904-2917.
8. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S et al. Multiple Myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Hemasphere*. 2021;3;5(2):e528.
9. Dima D, Ullah F, Mazzoni S, Williams L, Faiman B et al. Management of Relapsed-Refractory Multiple Myeloma in the Era of Advanced Therapies: Evidence-Based Recommendations for Routine Clinical Practice. *Cancers* . 2023;5;15(7):2160.

## SEKCIJA MEDICINSKIH SESTER IN ZDRAVSTVENIH TEHNIKOV V HEMATOLOGIJ

Predstavitve Dnevne bolnišnice oddelka za onkologijo in hematologijo Splošne bolnišnice Slovenj Gradec

Suzana Moravac (suzana.moravac@sb-sg.si)  
Splošna bolnišnica Slovenj gradec, Slovenj gradec.

V Splošni bolnišnici Slovenj Gradec se od leta 1999 v okviru Dnevne bolnišnice izvaja zdravljenje sistemskega in podpornega zdravljenja bolnikov z rakom dojke in rakom debelega črevesa in danke, saj je bil v okviru Državnega programa obvladovanja raka izdelan načrt za decentralizacije sistemskega zdravljenja onkoloških bolnikov, ki je zahtevalo ureditev te dejavnosti v vseh regijskih bolnišnicah.

Od leta 2004 se je obravnava bolnikov v Dnevni bolnišnici razširila na področja hematologije, revmatologije, nevrologije in gastroenterologije. Dnevna bolnišnica deluje znotraj oddelka interne medicine. Vse do leta 2016 se je delo izvajalo na hematološkem oddelku, kjer je bila ena bolniška soba namenjena za naročene bolnike v Dnevni bolnišnici.

Februarja leta 2016 je bila Dnevna bolnišnica preseljena v novi prostor v pritličje internega oddelka, kjer se izvaja diagnosticiranje, zdravljenje in druge oblike zdravstvene oskrbe s ciljem odpustitve v domačo oskrbo istega dne. Bolniki so ali obravnavani ambulantno ali so hospitalizirani v Dnevni bolnišnici in sicer ob ponedeljkih, torek, sredo in petek.

V Dnevni bolnišnici se izvaja sistemsko zdravljenje na področju hematologije, onkologije, gastroenterologije, revmatologije in nevrologije, kjer uporabljamo več različnih citostatikov in bioloških zdravil. Prav tako se izvaja aplikacija vseh krvnih pripravkov, pripravkov železa (Iroprem) in aplikacije antibiotikov za zdravljenje Borelioze. Najpogostejši način aplikacije zdravil je intravenozni, sledi pa mu subkutani način aplikacije zdravil. Aplikacije lahko trajajo od nekaj minut do nekaj ur.

V povprečju obravnavamo 20 bolnikov dnevno, velikokrat je potrebno dnevno prilagajanje dejavnosti glede na različne potrebe. Časovno in prostorsko je Dnevna bolnišnicaa zasedena med 95 - 100%. V letu 2022 je bilo opravljenih preko 3000 obravn. Največ časa v Dnevni bolnišnici namenimo aplikacijam krvnih pripravkov, sledijo aplikacije citostatikov in tarčna zdravila.

Dnevna bolnišnica obsega:

- čakalnico za Dnevno bolnišnico;
- ambulanto, ki je namenjena pregledu bolnikov pred aplikacijo terapije in pogovoru glede predvidenega začetnega ali nadaljevalnega zdravljenja;
- ambulanto z 8. počivalniki, kjer se nahaja centralni pult in omogoča stalno prisotnost medicinske sestre in nadzor nad bolniki . Ob vsakem počivalniku je nameščen monitor, za spremljanje življenjskih funkcij;
- prostor je namenjen odvzemu krvi, pripravi premedikacij, sprejemu sistemske terapije iz lekarne, aplikaciji kratkotrajnih in dolgotrajnih terapij, sprejemu in aplikaciji transfuzijskih pripravkov iz transfuzijskega centra.

Osnovni tim v Dnevni bolnišnici sestavljajo zdravnik, 3 diplomirane medicinske sestre in farmacevtke, ki pripravljajo terapijo. Za zagotavljanje kakovostne zdravstvene nege in oskrbe bolnikov je zelo pomembno tesno sodelovanje multidisciplinarnega tima.

Diplomirana medicinska sestra v Dnevni bolnišnici je odgovorna za strokovno in varno izvajanje aplikacije terapije in zdravstveno vzgojno delo. Diplomirane medicinske sestre zaposlene v Dnevni bolnišnici se vključujejo v delo na internem oddelku, izvajajo pedagoško delo, organizacijo dela, pripravo standardov in dokumentacije ter sodelujejo pri strokovnih izobraževanjih.

Dela in naloge medicinske sestre v Dnevni bolnišnici:

- priprava dokumentacije za bolnike, ki so naročeni v ambulanto, planiranje in naročanje zdravil;
- merjenje in beleženje vitalnih funkcij, odvzemi krvi in drugega biološkega materiala (sputum, urin, odvzem brisov na bakterije, viruse...);

- odvzemi krvi in priprava naročilnic za različne laboratorijske preiskave, ki zahtevajo posebne postopke in načine odvzema (endokrinološka testiranja, genska testiranja,...) ;
- priprava zdravil za aplikacijo in izvajanje aplikacij terapij (venozna, muskularna, subkutana);
- aplikacija citostatikov, hormonskih in bioloških zdravil;
- aplikacija krvnih pripravkov;
- prebrizgavanje podkožnih venskih valvul;
- sodelovanje pri diagnostično terapevtskih posegih (punkcija kostnega mozga) ;
- izvajanje edukacije bolnikov za samostojno subkutano aplikacijo zdravil;
- izvajanje terapevtskih vene punkcij;
- planiranje in naročanje zdravil in ostalega materiala;
- priprava in razkuževanje prostora in počivalnikov;
- evidentiranje in obračunavanje opravljenih storitev;
- koordiniranje in komuniciranje s sodelavci in bolniki;
- naročanje napotnih bolnikov iz drugih ustanov.

Zaradi kompleksnega in zahtevnega zdravljenja onkoloških in hematoloških bolnikov, možnosti pojava interakcij in stranskih učinkov zdravil je nujno potrebno dobro sodelovanje s farmacevti. Celotna priprava sistemske terapije se izvaja v lekarni, zato so farmacevti v lekarni odgovorni za nadzor nad našimi naročili citostatikov in ostalih terapij, njihovo pripravo in strokovno podporo pri izobraževanju o pripravljanih terapijah. Vso pripravo sistemskih terapij izvajajo farmacevti v izolatorju Freja.

Za naročanje zdravil v naši bolnišnici uporabljamo računalniški program Birpis in GoSoft program. V pripravi pa je program Cypro za naročanje vseh oblik sistemskih terapij.



Klinična pot od naročila do aplikacije sistemske terapije je naslednja:

- vsi bolniki so v Dnevno bolnišnico naročeni med 7. in 8. uro zjutraj, kjer se jim odvzame kri in kontrolira vitalne funkcije ;
- zdravnik po pregledu laboratorijskih izvidov pregleda bolnika, določi shemo zdravljenja, odmerek zdravila in ročno izpolni naročilnico za naročilo zdravila;
- medicinska sestra v Dnevni bolnišnici podatke za lekarniško naročilo zdravila vnese v program in preko cevne pošte pošlje naročilnico v lekarno ter telefonsko obvesti farmacevte o naročilu zdravila;
- zdravnik bolnika napoti v ambulanto za aplikacije zdravila, kjer se medicinske sestre ponovno pogovorijo z bolnikom, opravijo zdravstveno vzgojno delo in aplicirajo premedikacijo;
- ko farmacevti pripravijo zdravilo, ga transportna ekipa v posebnih prenosnih torbah dostavi v sobo za pripravo terapije;
- po preverjanju bolnikovih podatkov, izmerjenih vitalnih funkcijah in identifikaciji bolnika se prične postopek aplikacije terapije;
- pri aplikaciji terapij upoštevamo izbrane sheme in protokole za aplikacijo zdravil, ki jih imamo; v primeru komplikacij infuzijo prekinemo, obvestimo zdravnika in po naročilu damo ustrezna zdravila, ter počakamo 30 min; ko se težave umirijo in po navodilu zdravnika lahko nadaljujemo z aplikacijo;
- sistemska terapija se zaključi z meritvijo vitalnih funkcij, določenim časom opazovanja pri določenih terapijah, navodili za premagovanje stranskih učinkov ter navodili za nadaljnje zdravljenje doma; bolnik prejme izvid in vabilo z datumom in uro ponovnega kontrolnega pregleda v ambulanti;
- bolnika vpišemo v čakalno knjigo in zvezek za naročanje zdravil za naslednji cikel.

V Dnevni bolnišnici smo pripravili protokole zdravljenja s posameznimi shemami sistemskega zdravljenja, s katerimi smo dosegli, da so zbrani vsi podatki o posamezni shemi zdravljenja.

Protokoli so pripravljene na podlagi povzetih glavnih značilnosti zdravil (SmPC), navodilih za posamezno shemo ter terciarnih centrov in druge strokovne literature.

Za vsako predpisano zdravilo in krog zdravljenja zdravnik napiše terapijo na list obravnave bolnika v Dnevni bolnišnici, kar pomeni da protokoli ne nadomeščajo tega lista. Vsako obravnavo in predpisano terapijo v ambulanti je potrebno zabeležiti na list obravnave bolnika in tudi na izdelan list – shemo aplicirane terapije. Vsak list obravnave bolnika in list aplicirane terapije vsebuje identifikacijske podatke bolnika, prostor za vitalne funkcije, razpredelnico z vpisanimi zdravili (premedikacija, podporna terapija, citostatiki), prostor za vpisovanje ne željenih učinkov ter prostor za podpis zdravnika in medicinske sestre.

Vsak bolnik na sistemskem zdravljenju pred prvo aplikacijo in po vsaki nadaljnji aplikaciji terapij prejme ustna in pisna navodila glede nadaljnjih ukrepov v domačem okolju. Navodila se nanašajo na jemanje zdravil, pojav stranskih učinkov, zdravljenja in ukrepa za zmanjšanje le-teh. Navodila vsebujejo napotke glede telesne aktivnosti, razvad in prehrane med zdravljenjem.

V prihodnosti si medicinske sestre kot tudi farmacevti želimo elektronsko naročanje sistemske terapije, s čimer bi zmanjšali tveganje človeške napake in hkrati učinkoviteje izrabili čas.

## Ambulantna aplikacija monoklonskih protiteles

Vida Oražem (vida.orazem@kclj.si)

Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Na Kliničnem oddelku za hematologijo UKC Ljubljana med drugim izvajamo tudi ambulantno zdravljenje bolnikov, ki prejemajo terapijo z monoklonskimi protitelesi. Zdravila za gensko zdravljenje nekateri uvrščajo med biološka zdravila. Njihova bistvena značilnost je ciljno delovanje. Najpogosteje uporabljamo rituksimab, gemtuzumab ozogamicin, daratumumab, elranatamab, obinutuzumab, ravulizumab in druge. Monoklonska protitelesa se glede na vrsto zdravila aplicira tako intravenozno kot tudi subkutano. Prednost ambulantne aplikacije za bolnike je bivanje v domačem okolju med terapijami, kar bistveno pripomore pri kakovosti življenja, zmanjšanju obolenja zaradi bolnišničnih okužb in zmanjšanju števila hospitalizacij. Bolnike, ki jim uvajamo monoklonska protitelesa za prvo aplikacijo praviloma hospitaliziramo na hematološki kliniki, vendar je ta odločitev odvisna od presoje lečečega hematologa. Lečeči hematolog bolnika seznanj s terapijo in tudi pridobi njegovo pisno soglasje. Nekatera zdravila prejmejo bolniki tudi prvič v dnevni bolnišnici, vendar jih je potrebno po terapiji spremljati, če bi slučajno utrpeli kasnejše stranske učinke. Ti bolniki v dnevni bolnišnici odležijo vsaj nekaj ur po aplikaciji zdravila. V kolikor bolnik nima reakcije, nadaljne aplikacije potekajo ambulantno v dnevni bolnišnici. Velika prednost je, da se sistemska, biološka zdravila in citostatiki pripravljajo v bolnišnični klinični lekarni. Predpisano zdravilo se pošlje v klinično lekarno, kjer ga v dogovoru z ambulanto pripravijo ob določenem terminu in določeni uri. Zaradi morebitnih zdravstvenih odstopanj ali nezmožnosti prihoda bolnikov je potrebno vsakodnevno telefonsko dogovarjanje z bolniki, ki nas pokličejo na dan terapije in zdravilo potrdijo. Bolniki predhodno prejmejo tudi pisna navodila, kjer je zapisana telefonska številka ambulante in navodila, ki jih opozorijo na morebitne zdravstvene težave. V kolikor se pojavijo zdravstvene težave oziroma odstopanja (prehlad, povišana telesna temperatura, bolečine...), obvestimo lečečega hematologa, ki odloči ali bolnik prejme predpisano zdravilo ali ne. Pred nekaterimi terapijami je dogovorjeno, da bolnik zaužije premedikacijo doma.

Medicinska sestra pred aplikacijo terapije preveri, ali je bolnik pred prihodom predpisano terapijo zaužil.

Delo medicinskih sester je usmerjeno predvsem v varno in kakovostno obravnavo. Pri izvajanju diagnostično–terapevtskih postopkov je potrebno dosledno upoštevanje standardov zdravstvene nege. Pomembno je da znanja ohranjamo, nadgrajujemo, izmenjujemo in obnavljamo. Predpriprava zajema vzpostavitev partnerskega odnosa z bolniki, ki bodo osnova dobrih nadaljnih medosebnih odnosov. Občutek varnosti pomeni tudi zaupanje. Raziskave kažejo, da je pomanjkanje komunikacije med zdravstvenim osebjem in bolniki najmočnejši izvor stresa.

Medicinske sestre, ki opravljajo delo na Kliničnem oddelku za hematologijo UKC Ljubljana, kamor sodi tudi dnevna bolnišnica, morajo poleg specialnih znanj poznati tudi zakonska določila. Zdravnik je zadolžen in odgovoren, da predpiše zdravilo na temperaturni list. Terapija mora biti napisana čitljivo, predpis zajema vrsto zdravila, odmerek, pogostost in način aplikacije. Pisni dokument pomeni tudi uradno naročilo za medicinsko sestro. Ob vsaki aplikaciji je potrebno slediti smernicam za varno in kakovostno obravnavo bolnikov. Medicinska sestra, ki aplicira zdravilo mora biti pri obravnavi bolnika vedno zbrana in dosledna, ter upoštevati smernice varnostnih pravil (12P; pravemu bolniku, pravo zdravilo, na prav način, pravo količino, ob pravem času....), ki so usmerjene k preprečevanju morebitnih napak. Z aplikacijo terapije medicinska sestra prevzema tudi odgovornost. Predpriprava zajema tudi pripravo bolnikov (ustrezen prostor, namestitve, pogovor z edukacijo, ki jo po potrebi nadgrajujemo, priprava delovne površine..).V kolikor je bilo zdravilo v hladilniku, ga zaradi zmanjšanja možnosti kožne reakcije, ogrejemo na sobno temperaturo. Potrebno je pravilno rokovanje s prednapolnjenimi brizgami ali infuzijami, si ustrezno razkuževati roke in namestiti rokavice. V kolikor zdravilo apliciramo v podkožje, je potrebno izbrati primerno mesto aplikacije. Odločimo se za mesto kjer bo zdravilna učinkovina dosegla optimalno sproščanje v krvni obtok. V primeru aplikacije zdravila v podkožje, so ta običajno trebuh, nadlaket ali stegno. V praksi se najpogosteje odločamo za trebuh. Zdravilo Darzalex (za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma), je glede aplikacij izjema, saj dovoljuje aplikacijo le v predel trebuha in ne na druga mesta na telesu. Koža na mestu aplikacija mora biti čista, brez vidnih poškodb, vbodno mesto razkužimo z alkoholnim zložencem, s krožnimi gibi od

sredine vbodnega mesta navzven, premera 5 cm. Pred vbodom je potrebno počakati, da se razkužilo na vbodnem mestu posuši. Preverimo podatke bolnika na pripravku zdravila in odstranimo pokrovček prednapolnjene brizge. Pred vbodom naredimo kožno gubo. Pri izrazito suhih bolnikih pazimo, da igla, ki je daljša od 6 mm ne prebode 2/3 kožne gube. Zbodemo s hitrim kratkim gibom, tako da je celotna igla v koži. Glede na debelino podkožnega maščevja izberemo ustrezen kot aplikacije; to je 45° (manj maščevja) ali 90° (več maščevja). Ko je igla v celoti v koži, se kožno gubo spusti, nato se zdravilo brez aspiracije počasi in enakomerno injicira. Zračnega mehurčka se ne odstranjuje, ker je namenjen potisku celotnega volumna zdravila v podkožje. Pomembno je, da ne apliciramo na mesta, kjer je koža pordela, občutljiva, trda, zabrazgotinjena in ne v predel popka. V kolikor bolnik toži o bolečini je potrebno z injiciranjem počakati.

Bolnike je potrebno seznaniti, da se lahko pojavijo lokalne alergijske reakcije in da je potrebno samoopazovanje (rdečina, srbečica, oteklina, hematoma, bolečina, ali druga odstopanja). Lahko pride tudi do sistemskih reakcij, kot so težko dihanje, rdečica, mrzlica, povišana telesna temperatura in druge, glede na predpisano vrsto terapije specifične reakcije. Aplikacija zdravila po navodilih proizvajalca traja 5 minut.

Pri intravenoznih aplikacijah izbiramo ohranjene, prožne vene in ves čas aplikacije zdravila opazujemo vbodno mesto. Bolnika nadzorujemo z monitorjem. Pri venozni terapiji so lokalne reakcije redke, pogosteje pride do sistemskih reakcij. V primeru, da do njih pride se zmanjša hitrost infuzije ali se infundiranje začasno prekine. Glede na vrsto in težo reakcije lahko sledi tudi dodatna terapija ter nadaljevanje infuzijske terapije. V kolikor se tudi po dodatni aplikaciji terapije reakcija ponovi, lahko pride tudi do ukinitve terapije. V večini primerov se z nekaterimi prilagoditvami aplikacijo terapije tudi dokonča. Po končani aplikaciji je potrebno vbodno mesto sterilno pokriti.

Spremljanje vsakega bolnika zajema tudi njegova zdravstveno negovalna dokumentacija kamor je potrebno beleženje vseh vitalnih znakov in opažanj. Velika prednost pri ambulantni obravnavi

hematoloških bolnikov je prisotnost zdravnika, ki bolnika, med aplikacijo zdravila opazuje in v kolikor je potrebno predpiše dodatno terapijo.

### **Viri**

1. Kodrič, K., et al., 2017. Razpotja kongruentne kulture odnosov. In: Leskovic, L., ed. Razkorak med teorijo in prakso v zdravstveni negi. 9. dnevi Marije Tomšič. Dolenjske Toplice, 20. januar, 2017. Novo mesto: Fakulteta za zdravstvene vede Novo mesto, pp. (17-25).
2. Zbornica zdravstvene in babiške nege Slovenije - Zveza strokovnih društev medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov Slovenije. Nacionalni protokoli aktivnosti zdravstvene in babiške nege: Podkožna aplikacija biološkega zdravila s prednapolnjeno brizgalko. Dosegljivo na: <https://www.zbornica-zveza.si/wp-content/uploads/2019/09/NP-Podko%C5%BEna-aplikacija-biolo%C5%A1kega-zdravila.pdf>
3. Šmitek J, Krist A. Venski pristopi, odvzemi krvi in dajanje zdravil. Univerzitetni klinični center Ljubljana. Ljubljana, 2008: p. 24-31,116-183.
4. Darzalex. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Dosegljivo na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information\\_sl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_sl.pdf)

## Rokovanje z gensko spremenjenimi organizmi (GSO)

Martina Tomažin, Irena Auersperger (irena.auersperger@kclj.si)  
Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana.

CAR (himerni antigenski receptor) T celična terapija je obetaven način zdravljenja raka, ki temelji na genskem spreminjanju bolnikovih celic T, ki so pomembni del imunskega sistema. CAR T celična terapija je uspešna terapija za zdravljenje hematoloških malignomov. Odobrenih je šest komercialnih produktov za zdravljenje z omenjeno metodo. V Sloveniji imamo na voljo en produkt, s katerim zdravimo že od leta 2020. Na Kliničnem oddelku za hematologijo (KOH), UKC Ljubljana v sodelovanju z Inštitutom za mikrobiologijo, Medicinske fakultete Ljubljana smo si že pred časom zadali nalogo, da bi postopoma razširili možnosti zdravljenja in sicer tako, da bomo sami sposobni pripraviti CAR T celični produkt. Proces bo potekal v sklopu kliničnega preskušanja, sprva za odrasle bolnike z levkemijo ALL, ki so izvzeti iz komercialnega CAR-T celičnega zdravljenja, kasneje tudi za bolnike z limfomi in diseminiranim plazmocitomom. Pri postopku proizvodnje oz. reprogramiranja limfocitov T, se genetski zapis za CAR, ki prepozna tarčni protein na maligni celici, v bolnikov limfocit T vnese s pomočjo virusnega vektorja. Ta je s strani proizvajalca pripravljen tako, da je replikativno inkompetenten, kar pomeni, da se ne more pomnoževati. Obenem nosi zapis le za receptor proti tarči in nobenega drugega zapisa za gene, ki bi lahko povzročili bolezen pri ljudeh, živalih ali rastlinah in bi povzročali škodljive vplive na okolje ter ogrožali biotsko raznovrstnost. Tako proizveden celični pripravek zaradi prenosa genskega zapisa iz tujega organizma uvrščamo med gensko spremenjene organizme (GSO). Gensko spremenjeni organizmi so organizmi, z izjemo človeka, ali mikroorganizmi (bakterije, glive, virusi), katerih genski material je spremenjen s postopki, ki spreminjajo genski material drugače kot to poteka v naravnih razmerah s križanjem ali naravno rekombinacijo. Pred samim začetkom dela z GSO moramo pridobiti ustrezna dovoljenja za delo in namerno sproščanje v okolje, kakor je opredeljeno v Zakonu o ravnanju z gensko spremenjenimi organizmi (ZRGSO).

V postopku pridobivanja dovoljenja so poleg navodil za delo z GSO vključeni še načrt ukrepov v primeru izrednega dogodka ali nesreče ter načrt zadrževalnih ukrepov.

### **Delo z GSO**

Navodila za delo z GSO zajemajo zbirko navodil za delo z GSO s poudarkom na varnem delu, načinu ravnanja z odpadki in opisu ukrepov v primeru izrednega dogodka oziroma nesreče. Bolniška soba 31 (na KOH, ob aplikaciji se vhod označi z nalepko za biološko nevarnost) je klasificirana za delo z GSO oz. potek infuzije CAR T celičnega pripravka. Zdravstveni delavci morajo pri rokovanju s celičnim produktom upoštevati ustrezne previdnostne ukrepe in ob standardni zaščitni uniformi uporabljati še varnostno opremo (dvojne rokavice, maska, zaščitni plašč in zaščitna očala, ki tesnijo) za preprečevanje možnosti prenosa infekcijskih bolezni in za zaščito delavca pred neposrednim stikom z GSO.

Celični pripravek je zapakiran v transportno vrečko z oznako za biološki material in z vpojno blazinico, ki do mesta aplikacije prispe v transportni torbi označeni z nalepko za GSO (Slika 1).



Slika 1: Opozorilni znak za biološko nevarnost

Infuzija CAR T celic poteka po navodilih in pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje in je usposobljen za apliciranje CAR T terapije. Po preverbi bolnikove identitete in primerjavi s podatki na infuzijski vrečki celičnega pripravka, pričnemo z infuzijo preko centralnega venskega katetra s pomočjo intravenskega sistema za infundiranje brez filtra. S težnostnim pretokom se aplicira celotna vsebina infuzijske vrečke. Infuzijsko vrečko se s povratnim pretokom izpere z 10-30 ml raztopine NaCl 9 mg/ml (0,9%) za infundiranje. Postopek traja od 10 do 20 minut. V zdravstveno dokumentacijo je potrebno zabeležiti količino infundiranega celičnega pripravka ter čas začetka



in konca postopka. Vsako aplikacijo celičnega pripravka CAR T je potrebno zabeležiti v GSO obratovalni dnevnik, ki se hrani v predprostoru bolniške sobe 31. Pred, med in po infuziji je potrebno spremljati vitalne znake bolnika, ki se beležijo na ustreznem obrazcu. Prvih 14 dni po infuziji se bolnike spremlja v bolnišnični oskrbi zaradi simptomov morebitnega sindroma sproščanja citokinov, nevroloških dogodkov in drugih toksičnih učinkov. Podroben opis zdravljenja s CAR T celično terapijo je opisan v *SOP 0534 – Zdravljenje s CAR-T celično terapijo (KOH, UKC Ljubljana)*.

### **Odpadki**

Predmete in pripomočke, ki so prišli v stik s krvjo, telesnimi tekočinami in biološkim materialom uvrščamo med infektivne odpadke. Ker rokujemo z GSO, so uvedeni dodatni ukrepi za odpadke, ki nastanejo pri delu z GSO in so bili v direktnem stiku s CAR T celicami (infuzijska vrečka z intravenskim sistemom za infundiranje, rokavice ali drugi material). Pred odstranitvijo v ustrezen odpadni zbirnik je potrebna inaktivacija. Po koncu dela se inaktivirane odpadke hermetično zapre v plastični zabojnik iz trde plastike z možnostjo enkratnega hermetičnega zapiranja, ki je označen z znakom za biološko nevarnost. V nadaljevanju se postopa skladno z Načrtom za gospodarjenje z odpadki UKCL .

V primeru manjšega razlitja celičnega pripravka je potrebno nemudoma preveriti obseg dogodka, omejiti prehod in kraj zavarovati pred nadaljnjim širjenjem GSO. Oseba, ki je prva prisotna na kraju nesreče uporablja ustrezno varovalno opremo. Manjše razlitje se takoj prekrije s papirnatimi brisačkami in prelije z razkužilom za površine ter pusti delovati ustrezen kontaktni čas (glej navodila za uporabo razkužilnega sredstva). Med inaktivacijo se ne dotika čistih površin in zamenja rokavic. Oseba pokliče strežnico – čistilko, ki čisti na oddelku in je usposobljena za ravnanje z odpadki GSO, da po predpisanem času odstrani umazane brisačke in onesnaženo površino očisti.

### **Tveganja**

CAR T celice niso sposobne preživeti izven dobro nadzorovanega okolja (ustrezni hranilni medij, nadzorovana atmosfera in temperatura), kar pomeni, da bi ob razlitju prišlo do takojšnjega

propada GSO. Verjetnost pojava škodljivih učinkov na zdravje ljudi in okolje je zaradi tega izjemno majhna.

Izpostavljenost nevarnosti za okužbo se najpogosteje zgodi ob incidentu. Incident je nenamerna poškodba (vbod, ureznina) z okuženim ostrim predmetom ali izpostavljenost sluznic oči, nosu ali ust potencialno nevarnemu aerosolu, ali razlitje krvi ali telesnih tekočin po poškodovani koži ali sluznici. Zdravstveni delavci morajo poznati navodila za preprečevanje incidentov in ukrepe ob incidentu.

Ob nesreči, pri kateri pride do nenamerne sproščanja GSO iz zaprtega sistema 2. varnostnega razreda, se takoj obvesti pooblaščenca za biološko varnost ter vse pristojne službe, da se zmanjša tveganje za zaposlene in druge osebe, ki sodelujejo pri odpravi ogroženosti in posledic nesreče.

### **Usposobljenost za delo z GSO**

Pred začetkom dela z GSO, morajo biti vsi zaposleni, ki bodo delali z GSO, ustrezno usposobljeni in seznanjeni s postopki in tveganji, skladno s 14. členom Uredbe o merilih za uvrstitev dela z gensko spremenjenimi organizmi v zaprtem sistemu v varnostni razred in o zadrževalnih ter drugih varnostnih ukrepih za posamezen varnostni razred (Uradni list RS, št. 71/11).

### **Viri:**

1. Sever M. ABC o celični terapiji CAR-T. Vodnik za bolnike. Ljubljana : Slovensko združenje bolnikov z limfomom in levkemijo, L&L; 2021.
2. Zakon o ravnanju z gensko spremenjenimi organizmi (ZRGSO) (Ur. L.RS 67/02)

## PNH v vsakodnevni klinični praksi

Preložnik Zupan Irena (irena.zupan@kclj.si)

Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Paroksizmalna nočna hemoglobinurija (PNH) je redka pridobljena hematološka bolezen z različnimi kliničnimi znaki. Zanja so značilne intravaskularna hemoliza, trombofilija z nagnjenostjo k trombozam na tipičnih in atipičnih lokalizacijah ter citopenija, ki je lahko različno huda, od blage subklinične citopenije do hude pancitopenije (aplasična anemija/hipoplastični mielodisplastični sindrom). Osnova oziroma vzrok za nastanek PNH je pridobljena somatska mutacija v genu PIG-A na ravni pluripotentne oziroma multipotentne krvotvorne matične celice kostnega mozga. Mutirane matične celice in njihovi celični potomci imajo posledično na celični površini zmanjšano število ali odsotnost glikozilfosfatidilinozitol (GPI) sidranih/vezanih beljakovin. Izguba GPI vezanih beljakovin pomeni, da celice na membrani nimajo zaviralcev delovanja komplementa, tako imenovanih beljakovin CD55 in CD59. Pomanjkanje le teh na eritrocitih vodi do kronične in/ali paroksizmalne intravaskularne hemolize.

Gre za življenje ogrožajočo bolezen, ki lahko vodi v kronično okvaro organov ter prezgodnjo smrt, najpogosteje zaradi tromboz ali odpovedi ledvic. Zaradi raznolikosti simptomov ter znakov, s katerimi se bolezen kaže, zdravniki še vedno prereditko ter prepozno ali nikoli ne pomislimo nanjo.

### **EPIDEMIOLOGIJA**

PNH prizadene predvsem odrasle, brez jasnih geografskih, rasnih, etničnih ali spolnih predispozicij. Pojavnost klinično pomembne PNH je ocenjena na vsaj 1 do 10 primerov na milijon prebivalcev, vendar je to morda podcenjena ocena, saj nekateri posamezniki ostanejo nedagnosticirani. Povprečna starost bolnikov ob začetku bolezni je okoli 30 let, poročali pa so tudi o primerih v otroštvu. Rasna ali etnična povezanost ni znana, o PNH poročajo po vsem svetu. Enako prizadene moške in ženske.

## PATOGENEZA

Izvorna mutacija lahko nastane v eni ali več celic. Ker je mutacija v genu PIG-A pridobljena, niso prizadete vse matične celice kostnega mozga in nastane tako imenovani mozaik. Nadaljnji patofiziološki mehanizmi so obravnavani kot avtoimunsko posredovano izčrpavanje zdravih matičnih celic, torej GPI+, čemur sledi sekundarno kopičenjem matičnih celic PNH s pomanjkanjem GPI.

## KLINIČNE MANIFESTACIJE

Klasične značilnosti kronične hemolitične anemije PNH so šibkost, utrujenost in dispnea ob naporu. Stopnja utrujenosti ni strogo linearno povezana z obsegom anemije, temveč z obsegom hemolize in velikostjo klona PNH. Številni bolniki s PNH nimajo klinično očitne hemoglobinurije ali imajo v najboljšem primeru občasne epizode, ki niso povezane z dnevno-nočnim ritmom. Vendar obstaja povezava med hemoglobinurijo in velikostjo klona PNH.

Klinična slika PNH se med bolniki razlikuje. **Hemoliza**, povezana s PNH, povzroča vrsto kliničnih simptomov in znakov: npr. povezanih z anemijo (npr. dispnea, utrujenost), bolečine, motnje v delovanju organov in povečano tveganje za trombozo. Številni bolniki opisujejo utrujenost, zlatenico ali rdeč/rožnat/temen urin, drugi glavobol, disfagijo, ikterus ali zmedenost. Nekateri bolniki utrpijo **venske tromboze** (na tipičnih in netipičnih mestih npr. v trebuhu - jetrne, portalne, mezenterične vene, tudi v možganih, koži...) ali le nespecifične simptome, povezane z distonijo gladkih mišic, ki lahko povzroči bolečine v trebuhu, erektilno disfunkcijo, ledvično okvaro ali pljučno hipertenzijo. Podskupina bolnikov s PNH utрпи **prizadetost kostnega mozga** s klinično pomembno aplastično anemijo ali mielodisplastičnim sindromom. V tem primeru imajo bolniki poleg anemije tudi trombocitopenijo in/ali nevtropenijo. Nekateri bolniki imajo subklinično obliko bolezni, z zelo majhnim PNH klonom celic, ki se nikoli ne izrazi ali šele po nekaj letih spremljanja.

Najpogostejši simptomi bolnikov s PNH po odstotkih iz mednarodnega registra so naslednji: utrujenost - 80 %, dispneja - 64 %, hemoglobinurija - 62 %, bolečine v trebuhu - 44 %, zmanjšanje

delovanja kostnega mozga - 44 %, erektilna disfunkcija - 38 %, bolečine v prsih - 33 %, tromboza - 16 %, ledvična insuficienca - 14 %.

## **DIAGNOZA**

Diagnoza PNH je lahko zaradi nespecifičnih kliničnih znakov, spremenljive klinične slike in redkosti zapoznena. Hitra in natančna diagnoza je pomembna, ker so na voljo učinkovita zdravila - zaviralci komplementa. Zlati standard za dokazovanje bolezensko spremenjenega celičnega klona PNH je postala visoko občutljiva pretočna citometrija, ki poteka s testiranjem periferne krvi samo v specializiranih laboratorijih. V Sloveniji se testiranje izvaja centralno v Specializiranem hematološkem laboratoriju Kliničnega oddelka za hematologijo (KOH) UKC Ljubljana.

## **ZDRAVLJENJE**

Zdravljenje je usmerjeno v simptome. Pri asimptomatskih bolnikih običajno pristopamo po principu "počakaj in poglej", po potrebi se odločamo za preventivno antikoagulantno zdravljenje. Pri simptomatskih bolnikih je razvoj zdravljenja v zaviranje (končne) kaskade komplementnega sistema prinesel pomembno izboljšanje kliničnih simptomov in preprečevanje zapletov, povezanih z boleznijo. Po odobritvi ekulizumaba leta 2006, ravulizumaba leta 2019 in pegcetakoplana leta 2021 se trenutno preizkušajo še druge različne snovi s področja zaviranja komplementa. V Sloveniji smo z ekulizumabom pričeli zdraviti prvo bolnico leta 2011. V primerjavi z zgodovinskimi kontrolami se je preživetje simptomatskih bolnikov s PNH bistveno izboljšalo.

## **Viri**

1. Brodsky RA. Clinical manifestation and diagnosis of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Pristop: 1.10.2023.
2. Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Nat Rev Dis Primers 2017; 3:17028.

3. Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica* 2014; 99:922.

Podjetje Amgen je sponzor simpozija s predavanjem PNH v vsakodnevni klinični praksi. Vsebina članka v zborniku odraža mnenje avtorja, na katero podjetje Amgen ni vplivalo.

## Predstavitev aplikacije podobnega biološkega zdravila za zdravljenje PNH

Petra Triler (petra.triler@kclj.si)

Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana.

V Hematološki ambulanti obravnavamo najrazličnejše bolezni, ki prizadanejo krvni sistem in ena izmed teh bolezni je tudi paroksizmalna nočna hemoglobinurija (PNH).

Paroksizmalna nočna hemoglobinurija je redka bolezen, ki vključuje hemolitično anemijo, odpoved kostnega mozga, tromboze in slabo kakovost življenja. Pri bolnikih se pojavljajo bolečine, utrujenost, oteženo dihanje in temno obarvan urin. Gre za napreduvalo in življenjsko ogrožajočo bolezen, ki pogosto vodi v končno odpoved organov in prezgodnjo smrt.

Bolezen nastane zaradi pridobljene napake v membrani krvnih celic, kjer pride do pomanjkanja beljakovin, ki zavirajo aktiviranje komplementa. Bolezen se diagnosticira z analizo periferne krvi, s pomočjo večparametrične visoko specifične citometrije v Specializiranem hematološkem laboratoriju, kjer v krvi dokažejo PNH klon. Zgodnje odkrivanje PNH je ključno za učinkovito zdravljenje in preživetje bolnikov. V hematološki ambulanti se zdravi 9 bolnikov iz celotne Slovenije.

Zdravljenje PNH se je v preteklosti izvajalo s presaditvijo krvotvornih matičnih celic ali simptomatsko s transfuzijami krvnih pripravkov, glukokortikoidi in rastnimi dejavniki. Zdravljenje je napreduvalo, ko so odkrili monokonsko protitelo ekulizumab, ki se veže na enoto C5 komplementa, prepreči njegovo aktivacijo in s tem hemolizo celic.

Prvi izmed tovarniško registriranih ekulizumabov je Soliris, na tržišču je sedaj možno dobiti podobno biološko zdravilo (PBZ) za zdravljenje PNH. PBZ ima fizikalne, kemijske in biološke lastnosti, ki so zelo podobne lastnostim referenčnega zdravila. Med njim in referenčnim zdravilom lahko obstajajo manjše razlike, ki pa niso klinično pomembne v smislu varnosti in učinkovitosti. Razlik v doseganju kliničnih izidov se ne pričakuje. PBZ so odobrena na podlagi enakih standardov kakovosti, varnosti in učinkovitosti kot originator. Razlike med referenčnim zdravilom in PBZ so v

pomožnih snoveh. Referenčno zdravilo vsebuje natrijev dihidrogenfosfat, natrijev hidrogenfosfat, natrijev klorid, polisorbitat 80. PBZ pa vsebuje očetno kislino, natrijev hidroksid, dinatrijev edetat (EDTA), sorbitol, polisorbitat 80. Zdravilo Soliris se uporablja tudi za zdravljenje atipičnega hemolitično uremičnega sindroma, refraktarne generalizirane miastenije gravis ter za zdravljenje specifične oblike nevromielitisa vidnega živca. PBZ se uporablja samo za zdravljenje PNH. Obe zdravili imata enak način priprave, enak način odmerjanja in enak način aplikacije. Razlika je v roku uporabnosti. Soliris ima rok uporabe 30 mesecev, PBZ 3 leta. Razlika je tudi v kemični in fizikalni stabilnosti obeh zdravil. Po redčenju je potrebno zdravilo Soliris takoj uporabiti, čeprav je bila dokazana kemična in fizikalna stabilnost 24 ur pri temperaturi med 2 °C in 8 °C. Kemična in fizikalna stabilnost PBZ po redčenju je naslednja:

- poliolefinke infuzijske vrečke: 14 dni pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, nato do 48 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C ali sobni temperaturi
- polivinilkloridne infuzijske vrečke: 48 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C ali sobni temperaturi

Z mikrobiološkega stališča je bolje obe zdravili uporabiti takoj. Čas shranjevanja zdravila med uporabo ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen v primeru priprave v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

PBZ ekulizumab spada v skupino zdravil, imenovano monoklonska protitelesa. V telesu se veže na specifično beljakovino, ki povzroča vnetje, jo zavira ter tako prepreči, da bi telo napadlo in uničilo občutljive krvne celice. Zdravilo se uporablja za zdravljenje odraslih in otrok s PNH. Zdravilo ni primerno za otroke mlajše od dveh let, zaradi nediagnosticirane dedne intolerance na fruktozo. Zdravila ne smejo uporabljati bolniki, alergični na katerokoli učinkovino v zdravilu in bolniki intolerantni na fruktozo. Zdravila ne smejo dobiti bolniki, ki prebolevajo meningokokno okužbo in tisti, ki niso bili cepljeni proti meningokoknim okužbam. Otroci in mladostniki morajo biti pred prejemom zdravila cepljeni proti okužbam Haemophilus influenzae in pnevmokokom. Otroci, težji od 40 kg se zdravijo z odmerkom za odrasle, otroci lažji od 40 kg potrebujejo prilagoditev odmerka. Otroci težki od 5 do 10 kg prejemajo 300 mg tako v začetni kot tudi v vzdrževalni fazi, otroci težki od 10 do 20 kg najprej prejemajo 600 mg v začetni fazi nato v vzdrževalni fazi 300 mg na 2 tedna.



Otroci težki med 20 in 30 kg dobivajo 600 mg v začetni in tudi v vzdrževalni fazi, otroci težki med 30 in 40 kg pa v začetni fazi dobijo 600 mg nato pa v vzdrževalni fazi 900mg zdravila. Zdravnik izračuna odmerek glede na otrokovo telesno maso. Pri ženskah v rodni dobi je smiselno razmisliti o uporabi kontracepcije med zdravljenjem in 5 mesecev po zaključku zdravljenja.

Zdravilo se daje intravensko v obliki infuzije.

Zdravnik, ki zdravilo predpiše bolniku zdravilo tudi predstavi in pojasni način delovanja, ter možne stranske učinke. Prva faza zajema štiri tedne. Bolnik prejme 600 mg odmerek zdravila, infuzija traja 25 do 45 minut, enkrat tedensko. V fazi vzdrževanja, bolnik prejema 900 mg zdravila vsaka 2 tedna. Čas infuzije je 25 do 45 minut.

Najpogostejši neželeni učinek je glavobol, pogosti so okužba pljuč, levkopenija, nespečnost, omotica, motnje okušanja, okužba zgornjih dihal, driska, slabost in bruhanje, bolečine v sklepih ter zvišana telesna temperatura. Med redke neželene učinke spadajo depresija, izguba apetita in zamegljen vid. Najresnejši neželeni učinek je meningokokna sepsa.

Zdravilo je pakirano v vialah in se za pripravo redči s 30 ml tekočine. Za redčenje se uporablja 0,9% NaCl, 0,45% NaCl in 5% glukoza v vodi. Pripravljeno mora biti v skladu s pravili dobre prakse, po možnosti v aseptičnih pogojih. V naši ambulanti nam zdravilo ekulizumab pripravlja centralna lekarna. Zdravilo se shranjuje v hladilniku, in ga je pred aplikacijo potrebno pri sobni temperaturi ogreti na 18 do 25°C.

Diplomirana medicinska sestra ali diplomirani zdravstvenik zdravilo aplicira preko infuzijske črpalke, pred aplikacijo zagotovi intravenozni dostop ter izmeri vitalne funkcije. Upoštevati je potrebno smernice varne zdravstvene nege (12P – pravi bolnik, pravo zdravilo, pravi odmerek, pravi način, ob pravem času...), bolniku še enkrat razložiti stranske učinke in ga nadzorovati tekom aplikacije. Bolnika opazujemo še eno uro po zaključeni infuziji.

V naši dnevni bolnišnici trenutno za bolnike s PNH uporabljamo ekulizumab drugega proizvajalca (Ultomiris), a razvoj napreduje, na tržišče prihajajo novi ponudniki, ki omogočajo zdravljenje, ki je za bolnike prijazno in kakovostno, zdravstvenim ustanovam pa omogoča znižanje stroškov.

Za zdravstvene delavce je pomembno da poznajo razlike v načinu priprave, aplikacije in morebitnih neželenih učinkih.

## **Viri**

1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila in Navodila za uporabo zdravila Soliris 300mg koncentrat za raztopino za infundiranje - ekulizumab

Dosegljivo na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/soliris-epar-product-information\\_sl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/soliris-epar-product-information_sl.pdf)

2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila in Navodila za uporabo zdravila BEKEMV 300mg koncentrat za raztopino za infundiranje - ekulizumab

Dosegljivo na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bekemv-epar-product-information\\_sl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bekemv-epar-product-information_sl.pdf)

3. Hauptman J, Žontar D, Preložnik Zupan I (2016). Paroksizmalna nočna hemoglobinurija – pregled populacije bolnikov v Sloveniji. Zdrav Vestn 85 (7-8): 383-392.

4. Preložnik Zupan I (2012). Paroksizmalna nočna hemoglobinurija – prve izkušnje zdravljenja s ekulizumabom pri slovenskih bolnikih. Zdrav Vestn 81 (11): 113-119.

5. Podobna biološka zdravila v EU: Informativni priročnik za zdravstvene delavce. Dosegljivo na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals\\_sl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_sl.pdf)

Podjetje Amgen je sponzor simpozija s predavanjem Predstavitev aplikacije podobnega biološkega zdravila za zdravljenje PNH. Vsebina članka v zborniku odraža mnenje avtorja, na katero podjetje Amgen ni vplivalo.

## Gibalna terapija za otroke in najstnike, ki se zdravijo za rakom (Projekt FORTEe)

Barbara Konda, Domen Ravnik, Meta Rovan (info@fit-forma.com)  
Forma 3D d.o.o. / Univerzitetni klinični center Ljubljana

### Uvod

Ocenjuje se, da več kot 5,9 od 10.000 oseb v Evropski uniji zbolijo za rakom v otroštvu. Kljub temu, da je v Evropi rak vodilni vzrok smrti zaradi kroničnih nenalezljivih boleznih pri otrocih [1], se je zaradi napredka v metodah zdravljenja stopnja preživetja v zadnjih 40 letih povečala iz približno 20 % na današnjih 80 % [2].

Med zdravljenjem raka pogosto opazimo upad motoričnih sposobnosti in telesne vzdržljivosti, kar je v največji meri posledica zdravljenja in z boleznijo povezanih zapletov ter psihosocialnih dejavnikov [3]. Šele pred kratkim je specifična gibalna terapija za bolnike z rakom, ki ugodno vpliva na potek zdravljenja, pridobila večjo vlogo in se razširila v praksi kot nova oblika podpore primarnemu zdravljenju. Pri odraslih bolnikih se je izkazalo, da izvajanje gibalne terapije med intenzivnim zdravljenjem raka znatno izboljša toleranco na zdravljenje in poveča mišično moč posameznikov ob koncu zdravljenja [4]. Kljub ugodnim izidom na populaciji odraslih, učinki takšne oblike gibalne terapije med zdravljenjem pediatričnih onkoloških bolnikov ostajajo slabo raziskani, zaradi česar se med standardnim zdravljenjem v pediatrični onkologiji ne izvaja.

### O projektu FORTEe

Z implementacijo gibalne terapije v projektu FORTEe želimo na evropski ravni z združevanjem trenutnega strokovnega znanja preveriti vpliv prilagojene in standardizirane vadbene intervencije pri otrocih in mladostnikih, ki se zdravijo za rakom. Skupno predvideno trajanje projekta je 5,5 let z več vmesnimi stopnjami. Ena izmed stopenj je klinična študija, s katero se proučuje učinkovitost inovativne in bolniku prilagojene gibalne terapije, ki se izvaja kot podpora primarnemu onkološkemu zdravljenju. Trenutno se klinična študija izvaja v 7 državah v 11 centrih. Trajala bo

2,5 let, vanjo bo ob koncu vključenih 450 pediatričnih bolnikov z rakom. V projektu sodelujeta dva partnerja iz Slovenije: Pediatrična klinika UKC Ljubljana, katere vloga je presejanje pacientov za vključitev v projekt FORTEe in njihovo primarno zdravljenje ter Forma3D, ki skrbi za izvedbo in spremljanje gibalne terapije v randomizirano klinično študijo vključenih otrok.

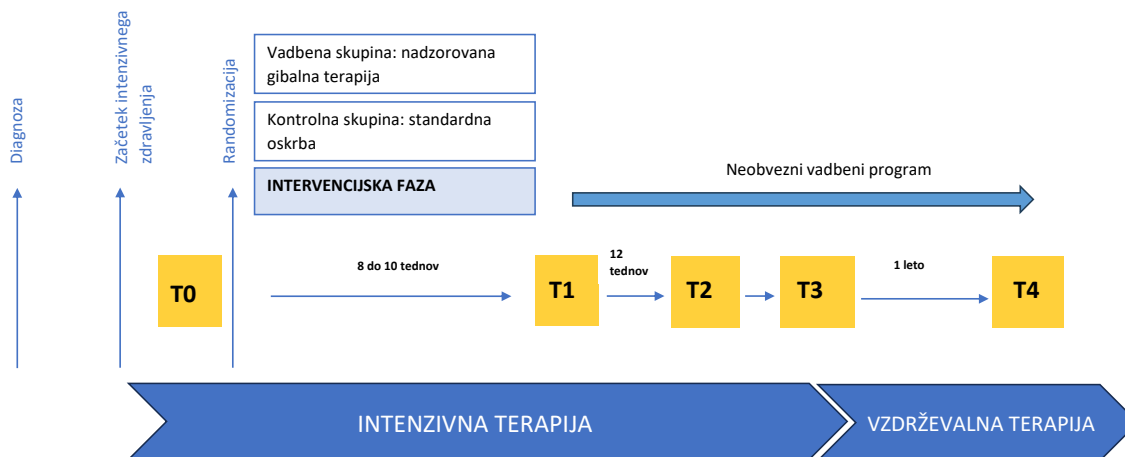
### **Cilji projekta FORTEe**

Glavni cilj projekta FORTEe je, s pomočjo največje randomizirane klinične študije na področju pediatrične onkologije doslej dokazati, da ima gibalna terapija pozitivne učinke na zmanjšanje utrujenosti, ki je posledica bolezni in zdravljenja ter z zdravjem povezano kakovost življenja. Dolgoročen namen projekta je uveljavitev gibalne terapije v pediatrični onkologiji kot na dokazih temelječ standard, ki je v klinični oskrbi dostopen za vse pediatrične bolnike z rakom v državah Evropske unije in širše. Poleg proučevanja učinkovitosti vadbene intervencije je namen projekta FORTEe spodbujanje nadaljnjih raziskav, ki bi zagotovile širokemu krogu deležnikov dostop do znanstveno preverjenih metod gibalne terapije pri pediatričnih onkoloških bolnikih.

Na področju Slovenije je cilj projekta uveljavitev in umestitev strokovnjaka na področju gibanja – kineziologa na Kliničnem oddelku za otroško hematologijo in onkologijo, ki je v nekaterih vključenih državah že član standardnega tima. S primerom dobre prakse želimo vplivati na ostala področja zdravljenja kronično nenalezljivih bolezni in gibalno terapijo vpeljati na ostale oddelke, ki zdravijo omenjene bolezni.

## Potek in doseganje izkušnje

**Tabela 3.** Shema poteka randomizirane kontrolirane študije FORTEe.



**Opomba.** T0 = Začetek intervencije, testiranje pred pričetkom; T1 = Konec intervencije, testiranje po zaključku; T2 = Prvo spremljevalno testiranje, 12 tednov po T1; T3 = Drugo spremljevalno testiranje, ob koncu intenzivnega zdravljenja; T4 = Tretje spremljevalno testiranje, 12 mesecev po T3.

Vadbena intervencija traja od 8 do 10 tednov, odvisno od poteka zdravljenja. Intervencijska faza se začne z začetnim testiranjem, po vadbeni intervenciji sledi končno testiranje (T0 in T1) ter tri spremljanja, ki potekajo dvanajst tednov po koncu intervencijske faze (T2), ob koncu intenzivnega zdravljenja raka (T3) in eno leto po T3 (T4) (tabela 1). Cilj intervencijske skupine so vsaj tri gibalne terapije tedensko. Predviden čas vadbene enote je od 45 do 60 minut. Tako trajanje kot vsebina gibalne terapije je sprotno prilagojena počutju in stanju pacienta. Vsaka vadbena enota vsebuje vaje za vzdržljivost, moč, gibljivost, koordinacijo in ravnotežje. Gibalne terapije potekajo v prostorih Pediatrične klinike. Če je pacient doma, za gibalno terapijo uporabljamo video klic. S pomočjo uporabe primerne komunikacije, različnih vadbenih pripomočkov, metod in stalne vzpodbude pacienta in staršev, pri otroku vzdržujemo motivacijo za udeležbo na gibalnih terapijah na visoki ravni ves čas intervencije. Po zaključku intervencijske faze je pomembno, da otrok vztraja

z aktivnim načinom življenja in se vključuje v vodene gibalne terapije, ki so mu ponujene v sklopu projekta, ter je gibalno dejaven tudi sam, v krogu svojih prijateljev in družine.

Po zaključeni intervencijski fazi (po T1) lahko vsi udeleženci iz obeh skupin, eksperimentalne in kontrolne, sodelujejo v programu gibalne terapije znotraj svojega centra do konca zdravljenja. Otrokom ponujamo možnost izvedbe gibalne terapije na kliniki in preko video klica, ko niso hospitalizirani. Otroci tudi po zaključeni intervencijski fazi večkrat izrazijo željo po gibalni terapiji s kineziologom kadar so hospitalizirani.

Pacienti so naključno razporejeni v eksperimentalno (vadbena skupina, ki izvaja specifično in prilagojeno gibalno terapijo) in kontrolno skupino (preiskovanci so deležni standardne oskrbe brez vadbene intervencije). V Sloveniji smo do sedaj zajeli otroke starosti od 4 do 17 let. Med diagnozami pri vključenih otrocih prevladuje akutna limfoblastna levkemija. Prvi pacient v Sloveniji je bil vključen decembra 2022. Trenutno je število vključenih v vseh državah preseglo 50 % predvidenih vključitev, v Sloveniji je število vključenih pacientov že preseglo 80 % predvidenih vključitev. Čeprav nekateri vključeni centri ne dosegajo predvidenega števila treh vadbenih enot tedensko, imajo težavo z motivacijo otrok za izvedbo gibalne terapije in se srečujejo z manjšim številom vključenih kot je predvideno, v Sloveniji sledimo protokolu projekta oziroma ga presegamo. Od vključitve prvih pacientov v projekt je bilo vedno vključenih več pacientov kot je bilo za tisto terminsko obdobje predvideno. Do sedaj je bilo vključenih v vadbeno skupino 11 pacientov. Redno so se udeleževali vsaj treh gibalnih terapij tedensko in ob zaključku intervencijske faze podali pozitivna mnenja o vključitvi v projekt. Vključitev v projekt bi omenjeni pacienti predlagali tudi ostalim otrokom in prav pozitivne izkušnje omenjenih otrok in mnenja njihovih staršev so večkrat pripomogla pri odločitvi novih pacientov za vključitev. Z udeležbo v intervenciji so bili zadovoljni tudi starši otrok, saj so pri otroku opazili izboljšanje telesne pripravljenosti, izboljšanje samopodobe in pozitivnega razmišljanja. Starši so omenili, da je bila gibalna terapija še predvsem zaželena v času hospitalizacije, saj je izbor vaj, ki sta jih otrokom skozi igro predstavila kineziologa, izboljšal njihovo splošno razpoloženje. Kljub temu, da poskušamo čim več gibalnih sposobnosti izboljševati skozi igro in z dodatnimi kognitivnimi

nalogami, lahko trdimo, da otroci progresivno izboljšujejo ali vsaj ohranjajo svojo vzdržljivost, mišično moč, koordinacijo, ravnotežje in gibljivost. Čeprav raziskava še poteka, že beležimo pozitivne učinke gibalne terapije, ki jih opažajo strokovnjaki na področju gibanja, zdravniki Kliničnega oddelka za otroško hematologijo in onkologijo, starši in otroci sami. Otroci se vestno udeležujejo spremljevalnih testiranj in skupaj s starši izpolnjujejo potrebno dokumentacijo, kljub temu, da so nekateri z intenzivnim zdravljenjem zaključili pred zadnjimi testiranjmi. Vsako srečanje otrok in kineziologov v projektu FORTEE po zaključku zdravljenja je pozitiven trenutek in razhod spremlja nasmeh ter motivacijski pozdrav za naprej.

Rezultati klinične študije in dosedanje izkušnje, ki smo jih tekom projekta pridobili, nam kažejo, da je umestitev kineziologa na Kliničnem oddelku za otroško hematologijo in onkologijo nujno potrebna.

## Viri

1. Kyu, H.H., Stein, C., Boschi Pinto, C., Rakovac, I., Weber, M.W., Dannemann Purnat, T., et al., *Causes of death among children aged 5-14 years in the WHO European Region: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016*. The Lancet Child & Adolescent Health, 2018. 2(5): p. 321-337.
2. Vassal, G., Schrappe, M., Pritchard-Jones, K., Arnold, F., Basset, L., Biondi, A., et al., The SIOPE strategic plan: A European cancer plan for children and adolescents. Journal of Cancer Policy, 2016. 8:p. 17-32.
3. Chang, C.-W.; Mu, P.-F.; Jou, S.-T.; Wong, T.-T.; Chen, Y.-C. Systematic review and meta-analysis of nonpharmacological interventions for fatigue in children and adolescents with cancer. *Worldviews Evid.-Based Nurs.* **2013**, *10*, 208–217.
4. Stene, G. B., Helbostad, J. L., Balstad, T. R., Riphagen, I. I., Kaasa, S., & Oldervoll, L. M. (2013). Effect of physical exercise on muscle mass and strength in cancer patients during treatment- a systematic review. *Critical reviews in oncology/hematology*, *88*(3), 573–593.

5. Kuehn, M., Wypyrsczyk, L., Stoessel, S., Neu, M.A., Ploch, L., Dreismickenbecker, E., et al., Physical Activity as a Treatment for Cancer-Related Fatigue in Children, Adolescents and Young Adults: A Systematic Review. *Children* 2023, 10, 572.



## Presaditev blata

Polona Frelih Klanšček (polona.klanscek@kclj.si)  
Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Človeški mikrobiom sestavlja več kot 100 trilijonov bakterij, gliv, praživali in virusov, ki živijo na ali v telesu. V človeškem telesu je 10 krat več mikrobnih celic, kot človeških celic in večina teh celic se nahaja v prebavnem traktu, še posebej v debelem črevesju.

Bakterije našega mikrobioma so nujno potrebne za ohranjanje zdravja in so vključene v vzdrževanje bioloških procesov kot so:

- izkoriščanje energije iz hrane;
- absorpcija hranil in proizvodnja vitaminov B in K, ki so zelo pomembni za našo presnovo;
- regulacija imunskega sistema; v črevesju je namreč 90% našega imunskega sistema;
- regulacija glukoze in metabolizma;
- zaščita pred patogenimi mikroorganizmi.

Mikrobiom vsake osebe se spreminja v odvisnosti od življenjskega sloga, prehrane, gibanja, povzročiteljev bolezni, zdravljenja z antibiotiki in drugimi dejavniki okolja.

Mikroorganizmi tako v našem črevesju kot drugod po telesu (na koži, v sečilih, dihalih...) so povezani v kompleksno skupnost, ki ji pravimo mikrobiota. Kjerkoli mikrobiota je, tam skrbi za pravilno delovanje organa in trenira naš imunski sistem.

V črevesju se nahaja kar 90% celotnega imunskega sistema, zato je pomembno, da ohranjamo naš imunski sistem v črevesju zdrav, da se lahko bori proti tujim, za naše telo škodljivim, bakterijam. Te »koristne« bakterije so izredno pomembne za naše vsesplošno zdravje, za procese prebave in presnove. Da se bakterije dobro počutijo, jim moramo zagotoviti dovolj hrane, omogočiti dobro okolje, pravo temperaturo, stopnjo kislosti... Torej medtem, ko jemo hranimo dva organizma –

nas in črevesne bakterije. Zato je pomembno, da je hrana raznolika, lokalno pridelana, vsebuje veliko vlaknin in da uživamo čim manj predelane hrane, ki dokazano povzroča veliko škode naši mikrobioti. Konzervirana in predelana hrana namreč vsebuje snovi, ki bakterije uničujejo saj s tem zaščitijo propadanje hrane, vendar z zaužitjem takšne hrane uničujemo tudi za nas potrebne bakterije. Hrana je pogosto konzervirana, s čimer jo želijo proizvajalci zaščititi pred bakterijami. Konzervansi uničujejo bakterije, a z vnosom v naše telo uničijo tudi bakterije, ki so v nas in bi morali zanje skrbeti. Podobno je z ostanki pesticidov ali antibiotikov v naši prehrani.

Zelo pomembna je tudi možgansko-črevesna os, saj črevesne bakterije vplivajo na to, ali smo veseli, žalostni, nas je strah, se lažje učimo. Molekule, ki jih izločajo bakterije, so zelo podobne tistim, ki jih živci uporabljajo za komunikacijo.

Črevesne bakterije so izjemno koristne, zato pogosto rečemo, da mikrobiota skrbi za naše zdravje. Mikrobiota je eden od pglavitnih dejavnikov našega zdravja. Črevesne bakterije izdelujejo hranila za naše celice, proizvajajo signale za naš imunski sistem, komunicirajo z našim živčnim sistemom in nas branijo pred škodljivimi mikroorganizmi. Zato je pomembno, da tudi mi pravilno skrbimo za naše bakterije in jih pravilno hranimo. O bakterijah in virusih slišimo predvsem, ko povzročajo bolezni, vendar je velika večina mikroorganizmov bolj koristnih kot škodljivih; črevesne bakterije so eden od boljših primerov takšnega koristnega sodelovanja.

Znano je, da je mikrobiota zelo raznolika in značilna za vsakega posameznika, presenetljivo je to dejstvo pogledati skozi številke. Zanimivo je, da si med seboj delimo le malo število teh bakterij. V povprečju ima posameznik 120 različnih bakterij v svojem črevesju in izmed teh je le 9 takšnih, ki so jih našli pri več kot 95% vseh prostovoljcev.

V kolikor je mikrobiota zaradi različnih vzrokov (prehrana, pretirana raba antibiotikov...) zelo poškodovana, lahko uporabimo postopek imenovan fekalna mikrobiotna transplantacija (FMT). Po svetu se največkrat uporablja postopek presaditve blata pri hudih okužbah z bakterijo *Clostridium difficile*.

## CLOSTRIDIUM DIFFICILE

Okužba, povzročena z bakterijo *Clostridium difficile* (*C. difficile*), je ena najpogostejših bolnišničnih okužb. *C. difficile* kolonizira, zaradi uporabe antibiotikov, spremenjen prebavni trakt. Okužba se lahko kljub ustreznem zdravljenju večkrat ponovi.

*C. difficile* je po Gramu pozitivna anaerobna sporogena bakterija, ki proizvaja toksin A (enterotoksin) in toksin B (citotoksin). Spore so zelo odporne, želodčna kislina jih ob prehodu skozi želodec ne uniči. Razmnožujejo se v tankem črevesju in kolonizirajo predvsem spodnje dele črevesja. Toksina neposredno okvarita epitelne celice, aktivirata nevtrofilne granulocite in sprožita izločanje tekočine in elektrolitov v črevesni lumen. Rezervoar za spore *C. difficile* v bolnišničnem okolju sta človek in neživo okolje. Prenos je fekalno-oralen, pomemben vir spor je poleg iztrebkov tudi bolnikova koža, saj spore zelo dolgo preživijo na različnih površinah. Prenosalec okužbe z bolnika na bolnika je lahko bolniško osebje. Dejavniki tveganja za okužbo so: jemanje antibiotika (predvsem klindamicin, penicilin, cefalosporin in fluorokinolon), starost, pridružene bolezni, kirurški poseg, zmanjšana imunost in zdravljenje z zdravili, ki vplivajo na peristaltiko. Simptomi in znaki okužbe vključujejo drisko, ki ji je primešana sluz, lahko tudi kri, vročina, izguba apetita, slabost, bruhanje in krčevite bolečine v trebuhu. Okužba se redko kaže kot ileus, psevdomembranozni kolitis ali toksični megakolon.

## FEKALNA MIKROBIOTNA TRANSPLANTACIJA

Fekalna mikrobiotna transplantacija, je metoda, ki jo je v klinično okolje uvedel profesor Peter Hawkey iz univerze v Birminghamu. Poznamo jo tudi pod imenom presaditev blata. FMT je proces prenosa fekalnih bakterij in drugih mikrobov iz zdravega darovalca na drugega prejemnika. To je učinkovita metoda pri zdravljenju okužbe s *C. difficile*. Najpogostejši stranski učinek presaditve blata so okužbe, zato je pomembna pravilna izbira zdravega darovalca. *Fekalna* transplantacija naj bi med drugim pomagala pri boju proti ulceroznemu kolitisu, Chronovi bolezni in akutnemu Graft versus host disease (GVHD). V prihodnosti bi lahko to metodo uporabljali tudi za zdravljenje debelosti, avtizma, sladkorne bolezni in multiple skleroze.

Po presaditvi krvotvornih matičnih celic lahko pride do zapleta, ki se imenuje akutni Graft versus host disease (aGVHD) ali bolezen presadka proti gostitelju. Največkrat se pojavi na jetrih, koži ali gastrointestinalnem traktu. V kolikor je poškodovana črevesna flora lahko pride do hudih drisk, ki se kljub terapiji ne izboljšajo. Ena izmed možnosti izboljšanja stanja je tudi fekalna mikrobiotna transplantacij, ki je v Sloveniji ne izvajamo. Opravljenih je bilo več študij, katerih rezultati so nakazovali izboljšanje stanja in kompletno remisija v približno 50%. Zdravljenje je učinkovito, poceni ter povezano z večjo ozdravitvijo in nižjo stopnjo recidivov kot pri zdravljenju z fidaksomicinom in vankomicinom, torej antibiotikov, ki se uporabljata za zdravljenje *C. difficile* okužbe.

### **Viri**

1. Pokorn M, Lejko Zupanc T. Driska, povezana z antibiotiki. In: Tomažič J, Strle F, et al. Infekcijske bolezni. 2nd ed. Ljubljana.
2. Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo Ljubljana; 2017. p. 344-347.
3. Ribič H. Obvladovanje okužb s *Clostridium difficile* v bolnišnicah. Med Razgl. 2015 Nov; 54 Suppl 2: 179-186.
4. Centers for Disease Control and Prevention. CDC 24/7: Saving Lives, Protecting People™ [Internet]. Dostopano 14.3.2018.
5. Bizjak V. Okužba z bakterijo *clostridium difficile* *clostridium difficile* infection, farm vestn 2018; 69.
6. <https://sl.lifeafterjob.com/class-stuhltransplantation-T6C>
7. Restoration of the Original Inhabitants: A Systematic Review on Fecal Microbiota Transplantation for Graft-Versus-Host Disease, Mohamad S. A, 2022 Apr; 14(4).

## Presaditev krvotvornih matičnih celic pri bolniku s folikularnim limfomom- predstavitev primera

Kovačič Jana (jana.kovacic.hema@kclj.si)

Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Folikularni limfom (FL) je počasi rastoč indolentni limfom zrelih limfocitov B. Spada med ne-Hodgkinove limfome (NHL), zanj je značilno dolgo preživetje bolnikov. Povprečna starost bolnikov obolelih za FL je 65 let. Za potrditev diagnoze se opravi anamneza s fizikalnim pregledom in biopsija povečane sumljive bezgavke ali drugih tkiv. Z dodatnimi preiskavami ugotavljamo razširjenost oz. stadij bolezni (I, II, III ali IV): krvne preiskave, slikovne preiskave (RTG, UZ, PET-CT, CT), punkcija in biopsija kostnega mozga, lumbalna punkcija idr. Simptomi bolezni so lahko dolgo odsotni, zato bolezen pogosto odkrijemo, ko je ta že v stadiju III ali IV. Najpogosteje se kaže s povečanimi, nebolečimi bezgavkami, t.i. B-simptomi (povišana telesna temperatura, prekomerno nočno potenje, nepojasnjena izguba telesne teže), dolgotrajnimi glavoboli, vztrajnim srbenjem kože, splošno izčrpanostjo. V primeru razširjenosti bolezni v kostnem mozgu povzroča spremembe v krvni sliki – anemijo, trombocitopenijo, levkopenijo ter z njimi povezane težave. Bolezen v stadiju I ali II zdravimo z obsevanjem ali operativnim posegom prizadetega področja, dosežemo lahko ozdravitev. V primeru asimptomatske bolezni stadija III ali IV se odločimo za pristop »opazuj in čakaj« z rednimi pregledi, ob nastopu težav pričnemo s kemoimunoterapijo po shemi R-CHOP (rituksimab, ciklofosfamid, doksorubicin, prednizon, vinkristin) 6-8 ciklov. V primeru remisije nadaljujemo z vzdrževalnim zdravljenjem z imunoterapijo dve leti, nato bolezen spremljamo. Pri zgodnjih ponovitvah se uporabi kemoimunoterapija drugega reda (rituksimab-bendamustin). Pri mlajših bolnikih in bolnikih v dobrem splošnem stanju drugo remisijo utrdimo z visokodozno terapijo in avtologno presaditvijo krvotvornih matičnih celic (PKMC). Pri avtologni PKMC bolnik sam sebi daruje vnaprej zbrane krvotvorne matične celice (KMC). Zbere jih s postopkom afereze na Zavodu za transfuzijsko medicino (ZTM). Medtem ko so bolnikove matične celice shranjene »na varnem« v kriobanki zunaj njegovega telesa v tekočem dušiku, lahko v nadaljevanju povečamo

odmerke citostatikov za zamejitev bolezni. Z vračanjem vnaprej zbranih lastnih matičnih celic bolniku po intenzivni kemoterapiji omogočimo hitrejše okrevanje in izboljšanje krvne slike.

### **PRIMER AVTOLOGNE PKMC PRI BOLNIKU S FOLIKULARNIM LIMFOMOM**

61-letni gospod je imel leta 2017 na Onkološkem inštitutu (OI) diagnosticiran FL in pričel z zdravljenjem po shemi R-CHOP (8 ciklov). Nato je 2 leti prejemal vzdrževalno zdravljenje z imunoterapijo (rituksimab) in dosegel remisijo bolezni. V začetku leta 2023 pride do relapsa bolezni (stadij IV), gospod prične zdravljenje s kemoimunoterapijo (R-bendamustin). Po zaključenem zdravljenju je bila ugotovljena delna remisija (CT), gospod je bil predlagan za visokodozno zdravljenje z avtologno PKMC. Opravi je razgovor pred presaditvijo s hematologom in diplomirano medicinsko sestro (DMS), kjer je bila predstavljena vsebina o načinu zbiranja matičnih celic, zdravljenju z avtologno PKMC, osebni higieni, prehrani med in po zdravljenju, kemoterapiji in stranskih učinkih, izolaciji ter spolnosti po zdravljenju s PKMC. Podpisal je privolitev, opravil dodatne preiskave (serološke preiskave, spirometrijo, UZ srca, EKG, krvno skupino) in pričel z visokodoznim zdravljenjem s ciklofosamidom na OI in mobilizacijo matičnih celic. Po zaključenem zbiranju KMC, je bil uvrščen na čakalni seznam za sprejem na Klinični oddelek za hematologijo v Ljubljani (KOH).

Tabela 4: Časovnica poteka zdravljenja z avtologno PKMC

<b>1. dan hospitalizacije– sprejem na KOH</b>
Krvna slika na dan sprejema: Hb: 127 g/L, Tr: 213x10 <sup>9</sup> /L, Levkociti: 3,30x10 <sup>9</sup> /L, Nevtrofilci: 1,35x10 <sup>9</sup> /L, CRP: <5, K: 3,9 mmol/L
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gospod nameščen v izolacijski sobi s HEPA filtrom in nadtlakom, lastnimi sanitarijami;</li> <li>• pregledan s strani lečečega hematologa, medicinske sestre (MS) opravile natančno sestrsko anamnezo, preverjena je ustreznost dokumentacije za avtologno PKMC in primernost zbranih KMC za izdajo pred začetkom intenzivne kemoterapije;</li> <li>• seznanjen z načinom dela, zdravljenjem, o osebni higieni, sterilni prehrani, stranskimi učinki zdravljenja;</li> </ul>

- opravljene laboratorijske preiskave: hemogram, elektroliti, ščitnični hormoni, testi hemostaze, jetrni encimi, pro BNP, troponin, prokalcitonin;
- odvzeti nadzorni brisi za preverjanje prisotnosti rezistentnih bakterij, posnet EKG, izmerjene vitalne funkcije;
- vstavljen 3 lumenski centralni venski kateter (CVK) v operacijskih prostorih oddelka, gospod poučen o osebni higieni z vstavljenim CVK, opravljen RTG pljuč po ustavitvi z namenom preverjanja lege konice CVK;
- predpisana ustrezna kemoterapija ter ostala zdravila in infuzije.

## **2. – 7. dan – aplikacija intenzivne kemoterapije**

- Pričetek zdravljenja s kemoterapijo po shemi BEAM:
  - ✓ 2. dan: Karmustin (2 uri) in premedikacija (antihistaminik Tavegyl), intravenozna hidracija (200 ml/h);
  - ✓ 3. do 6. dan: Etopozid (2 uri), Citarabin (30 min/12 ur) z intravenozno hidracijo;
  - ✓ 7. dan: Melfalan (15 minut) med aplikacijo katerega je potrebna krioterapija v ustni votlini za zmanjšanje možnosti oralnega mukozitisa ter intravenozna hidracija (6 L Sterofundina), zaradi velikega volumna dodane tekočine prejme diuretik;
- v času zdravljenja s kemoterapijo prejema preventivni antiemetik (Setronon/12 ur), zaščito za želodec (Pantoprazol), protivirusno zaščito (Valtrex) po potrebi, glede na visoke volumne dodanih infuzij, tudi diuretike;
- nameščena telemetrija, ki omogoča kontinuirano spremljanje pulza in EKG, 8 krat dnevno merjene vitalne funkcije (pulz, krvni tlak, saturacija, telesna temperatura), telesna teža zjutraj na tešče, dnevno opravljena ocena stanja ustne votline, ocena stanja kože, preverjanje in po potrebi preveza vhodnega mesta CVK;
- ob dnevih aplikacije kemoterapije ni navajal težav;
- dnevna kontrola laboratorijskih preiskav krvi za ugotavljanje potreb po aplikaciji transfuzijskih pripravkov in drugih zdravil, saj zdravljenje povzroči hitre spremembe v krvni sliki.

## **DAN VRAČANJA KRVOTVORNIH MATIČNIH CELIC (0. dan PKMC)**

- Vstavljen periferen intravenozni kanil, preko katere aplikiramo matične celice, aplikirana premedikacija 30 minut pred vračanjem celic: antihistaminik (Tavegil), kortikosteroid (SoluCortef) in antipiretik (Paracetamol) (zaradi toksičnega učinka DMSO v katerem so shranjene matične celice, v primeru slabosti med aplikacijo celic po naročilu zdravnika aplikiramo antiemetik);
- matične celice shranjene v tekočem dušiku na oddelek pripelje ekipa iz ZTM (zdravnik transfuziolog in DMS), pred aplikacijo celic preverijo dokumentacijo, matične celice ter jih odmrznejo v 6 L NaCl segreti na 38°C;
- med postopkom merjene vitalne funkcije na 5 minut, vračanje matičnih celic je trajalo 40 minut, minilo brez zapletov, prisoten zdravnik hematolog in transfuziolog, DMS, tehnik zdravstvene nege;
- gospod je bil čez dan utrujen zaradi učinka premedikacije, večino dneva je prespal, bil je vitalno stabilen.

#### **1. do 3. dan po avtologni PKMC**

- 1. dan po PKMC občutek močnejše slabosti in poslabšanje apetita, aplikacija antiemetika (Torecan) pred obroki, koža je izsušena, ustna sluznica ne kaže znakov vnetja, vitalne funkcije so stabilne, izvidi krvne slike se postopoma slabšajo;
- 2. dan po PKMC aplikacija dolgodelujočega rastnega faktorja (Neulasta) v podkožje, s pomočjo katerega spodbudimo regeneracijo krvnih celic;
- 3. dan po PKMC gospod enkrat bruha, zaradi močnejše slabosti poleg prvega antiemetika prejme še Dexamethason z namenom lajšanja slabosti, stanje se izboljša, ni večjih sprememb v krvni sliki.

#### **4. do 6 dan po PKMC**

Krvna slika 4. dan po PKMC: Hb: 122 g/L, Tr:  $21 \times 10^9/L$ , L:  $0,48 \times 10^9/L$ , Nevtrofilci:  $0,44 \times 10^9/L$ , K: 3,9 mmol/L, CRP: 7.

- Predpisana profilaktična zdravila – protiglivična, protibakterijska (Noxafil, Tavanic);



- slabost, slabši apetit vztrajata, občutek blažje bolečine pri požiranju hrane, dlesen v ustni votlini je nabrekla in pordela, v proces zdravljenja vključen klinični dietetik; predpisana parenteralna prehrana in beljakovinski napitki;
- gospodu svetovano izpiranje ustne votline 6-8x dnevno z ustno vodo (Caphosol, žajbljev čaj); dodatne protibolečinske terapije ni potreboval;
- gospod 4 – 6 x dnevno odvaja tekoče blato, odvezamemo vzorce blata za preiskave na viruse, glive in bakterije; izvidi le teh so negativni, zato prejme zdravila za zaviranje driske (Hidrasec);
- prejme transfuzijo trombocitov zaradi padca števila le teh na  $6 \times 10^9/L$ .

#### **7. do 9. dan po PKMC**

Krvna slika na 7. dan po PKMC: Hb: 115 g/L, Tr:  $1 \times 10^9/L$ , L:  $0,03 \times 10^9/L$ , Nevtrofilci:  $0,00 \times 10^9/L$ , K: 3,5 mmol/L, CRP: 133.

- Huda nevtropenija s povečanimi vnetnimi parametri, huda trombocitopenija;
- dnevno preverjanje krvne slike, po potrebi aplikacija transfuzije trombocitov;
- zaradi povečanih vnetnih parametrov (CRP) peroralna profilaktična antibiotična zdravila menjana za intravenozne (Zavicefta, Vankomicin, Efloran), dodana infuzija z dodanimi elektroliti (kalij), pred uvedbo intravenoznih antibiotikov odvzeta kri za hemokulture, opravljen RTG pljuč, odvzet urin, telesna temperatura gospoda okrog  $37,5 \text{ }^\circ\text{C}$ ;
- počutje slabše, brezvoljnost, čez dan zaspanost, slabši apetit, slabost vztrajata, pogostost odvajanja tekočega blata se umirja (1 – 2 x dnevno).

#### **10. do 13. dan po PKMC**

Krvna slika na 13. dan po PKMC: Hb: 92 g/L, Tr:  $24 \times 10^9/L$ , L:  $6,2 \times 10^9/L$ , K: 3,6 mmol/L, CRP: 48.

- Slabost mineva, aplikacija antiemetika ni več potrebna, apetit se izboljšuje, občutek bolečine pri požiranju počasi izzveneva, ukinjene aplikacije parenteralne prehrane, splošno počutje se izboljšuje, odvaja kašasto blato do dvakrat dnevno; opazna postopna regeneracija krvnih celic in upad vnetnih parametrov (CRP); 13. dan po avtologni PKMC ukinjeni intravenozni antibiotiki in ostale infuzije;
- odstranjen monitoring preko telemetrije, vitalne funkcije izmerjene do 3 krat dnevno.

**14. dan po PKMC in zadnji dan hospitalizacije na KOH**

Krvna slika ob odpustu domov: Hb: 93 g/L, Tr:  $37 \times 10^9/L$ , L:  $9,05 \times 10^9/L$ ,  
Nevtrofilci:  $6,64 \times 10^9/L$ , K: 4,0 mmol/L, CRP: 36.

- Gospod odpuščen v domačo oskrbo z ustnimi in pisnimi navodili ter recepti za zdravila;
- odstranjen CVK, saj ob odhodu domov ni več potreben.

Vir: Lastni vir, 2023.

Zanimivost opisanega primera je, da gospod v času zdravljenja ni razvil febrilnega stanja ( $38^{\circ}C$ ), kar je redkost pri visokodoznemu zdravljenju s PKMC. Pri večini bolnikov se pojavi febrilno stanje, v času hude nevtropenije tudi večkrat dnevno. Izoliranih ni bilo nobenih povzročiteljev vnetja.

Gospod ob odpustu prejme napotke za domačo oskrbo glede osebne higiene, prehrane, spolnosti po PKMC, napotke glede jemanja zdravil in reševanja možnih zapletov. Gospod je naročen na prvo kontrolo po sedmih dneh, drugo zopet čez teden dni pri lečečem hematologu, nato 100. dan po PKMC, 6 mesecev po PKMC bo opravil revakcinacijo. Sledi spremljanje poteka bolezni pri lečečem onkologu in enkrat letno v hematološki ambulanti.

**Viri**

1. Al Khabori M, de Almeida JR, Guyatt GH, Kuruvilla J, Crump M. Autologous stem cell transplantation in follicular lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2012;104(1):18-28.
2. Jezeršek Novaković B, Gašljevič G, Jagodic M, Južnič Šetina T, Pahole Goličnik J, Kloboves Prevodnik V, et al. Smernice za obravnavo bolnikov z malignimi limfomi. *Onkologija*. 2018;22(1):74-93.
3. Jezeršek Novaković B, Južnič Šetina T, Zver S, Bokal Vrtačnik E, Šalamun V, Škufca Smrdel AC, et al. NE-Hodgkinov limfom: vodnik za bolnike. Ljubljana: Slovensko združenje bolnikov z limfomom in levkemijo, L&L; 2016.
4. Južnič Šetina T. Folikularni limfom: vodnik za bolnike. Ljubljana: Slovensko združenje bolnikov z limfomom in levkemijo, L&L: Onkološki inštitut; 2022.

5. Kenyon M, Babic A, ur. The European Blood and Marrow Transplantation: Textbook for Nurses: Second Edition. London: European Society for Blood and Marrow Transplantation: 2023.

## Oskrba preminulega bolnika

Andraž Savšek (andraz.savsek@kclj.si)

Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni Klinični center Ljubljana

Smrt in umiranje sta temi, ki sta prisotni od začetka človeške civilizacije. Različne kulture so se skozi zgodovino ukvarjale z vprašanjem kaj se zgodi po smrti z dušo in telesom. Ta najbolj normalen in dokončen pojav je zelo buril duhove in človeško domišljijo. Opisovali so ga različni modreci, filozofi, pesniki in pisatelji. Kljub dolgi zgodovini ukvarjanja s smrtjo, človek še nikoli ni bil tako odtujen in oddaljen od umiranja oziroma smrti kot je danes v zahodni kulturi, ki priznava samo mladost, lepoto, popolnost in učinkovitost. Večina ljudi umira v bolnišnici, stran od svojih najbližjih, katere bi najbolj potrebovali v zadnjih trenutkih.

Odnos družbe do smrti zelo vpliva tudi na tiste, ki se profesionalno srečujejo s smrtjo (Eyre, 2010). Izvajalci zdravstvene nege se s smrtjo in umiranjem srečujejo zelo zgodaj v svojem življenju, ne vedo niti kako so na to pripravljeni (Chochinov, 2006; Eyre, 2010; Pattison, 2008).

Glede na to, da sta umiranje in smrt pogosto povezani z nemočjo in nezmožnostjo odločanja, je to področje, ki sproža mnoge etične dileme. Ker je bolnik v tem obdobju tako ranljiv in nemočen, je potrebno z njim ravnati z izjemno občutljivostjo, spoštovanjem in upoštevati vsa etična načela.

Nuland (2006) navaja, da je dostojanstvo v povezavi s smrtjo spoštovanje, ki ga imajo živi ljudje do tistega, kar je bil pokojni v življenju. Zato se more medicinska sestra, ki oskrbuje pokojnika zavedati, da varovanje poklicne skrivnosti, ki je eno od osnovnih etičnih načel, ne preneha veljati s smrtjo. Medicinska sestra je dolžna varovati poklicno skrivnost tudi po smrti bolnika.

Pri oskrbi pokojnika se ne sme pozabiti na varovanje zasebnosti in dostojanstva. Delati je potrebno z občutkom, brez neprimernih pripomb in v primernem prostoru, kjer je zagotovljena zasebnost (Chochinov, 2006).

Izjemno pomembno področje dela je tudi vključevanje svojcev pri skrbi za umirajočega in skrb za njih po nastopu smrti. Za njih je to čustveno zahtevno obdobje, ko je možno samo do določene mere predvideti njihovo odzivanje na izgubo umrle osebe. Svojci pogosto vrednotijo celotno oskrbo njihovih najbližjih glede na odnos, ki ga imajo zdravstveni delavci do umirajočega in do njih, takoj po smrti (Pattison, 2008).

Smrt je enkratno, dokončno in nepopravljivo prenehanje življenja in vseh življenjskih procesov pri posamezniku, ko se ugotovi odsotnost bitja srca, dihanja in ni prisotnih refleksov ter možganske funkcije. Kriteriji za določitev smrti so: odsotnost utripa srca, dihanja in refleksov (Campbell, 2009).

**Klinična smrt** (navidezna smrt, *vita minima*) pomeni navidezno prenehanje delovanja srca in dihanja, iz katerega lahko prizadetega obudimo k življenju z oživiljanjem. Če smrt nastopi z odmrtjem možganov ali t. i. možganska smrt, je vitalne funkcije mogoče umetno vzdrževati. Klinična smrt nastopi, ko se ustavi srce, preneha dihanje in ni zaznati perifernega pulza ter krvnega tlaka; zenice so široke in nepremične, ni prisotnih refleksov in možganske funkcije (Baird et al., 2009; Wilson, White, 2011).

Na truplu se pojavijo mrliške spremembe ki so nepovratne in se pojavijo nekaj časa po smrti. Med zgodnje spremembe štejemo ohladitev mrliča, mrliške lise, mrliška okrneltost in sušenje. Pozne mrliške spremembe so gnitje mrliča, maceracija trupla, mumifikacija trupla in mrliški vosek.

### **Ohladitev trupla**

Po prenehanju življenjskih funkcij truplo izenačuje svojo temperaturo s temperaturo z okoljem po zakonitostih, ki veljajo za mrtva fizikalna telesa. Običajno se ohlaja počasi (Balažic, Ermenc, 2007).

### **Mrliške lise**

Mrliške lise so sivo-vijoličaste do sivo-rdečkaste lise na koži spodnjih delov trupa, ki ne pritiskajo na podlago ali ob trde predmete. Deli telesa, ki pritiskajo na podlago, ostanejo blede. Nastanejo zaradi prenehanja kroženja krvi po telesu in jih najdemo pri vseh mrličih ne glede na vzrok smrti (Balažic, Ermenc, 2007).

### **Mrliška okorelost**

Prvotno mrliško ohlapnost kmalu nadomesti napredujoča okorelost skeletnega in gladkega mišičja, ki se enakomerno razširi po vsem truplu. Začne se pri sobni temperaturi približno dve uri po smrti, popolna je v 10 do 12 urah in izgine v 24 do 36 urah celo 48 urah po smrti (Balažic, Ermenc, 2007).

### **Sušenje mrliča**

Fizikalen pojav hlapenja oziroma oddajanja tekočine mediju, ki ima manj vlage. Odvisno je od temperature in cirkuliranja zraka v okolici (Balažic, Ermenc, 2007).

### **Gnitje mrliča**

Zanesljiva mrliška sprememba je gnitje mrliča. Gnilobne spremembe nastanejo zaradi delovanja bakterij ob toploti, vlagi in zraku. Gnilobne spremembe so: gnilobne lise na koži, zmeščanje očesnih zrkel, značilen vonj in pojav žilne risbe na koži (Balažic, Ermenc, 2007).

### **Maceracija trupla**

Razpad trupla v vlažnem okolju, kjer ni bakterij. Taki pogoji so le na truplu ploda, ki je odmril v materinem telesu, v sterilnem okolju (Balažic, Ermenc, 2007), ter pri utopljenju.

### **Mumifikacija trupla**

Konzervacija trupla, ki nastane, kadar truplo hitro izgubi veliko količino tekočine in je zato razmnoževanje in širjenje bakterij po truplu onemogočeno (Balažic, Ermenc, 2007).

### **Mrliški vosek**

Nastane zaradi hidrolize maščobnega tkiva v truplu v vlažnem in hladnem okolju, kjer so procesi gnitja omejeni (Balažic, Ermenc, 2007).

Smrt bolnika potrdi zdravnik, pomembno je poznati, ali so pri oskrbi umrlega potrebni izolacijski ukrepi zaradi kužne bolezni, ter upoštevati protokol oskrbe umrlega (odstranitev drenov, dragocenosti, nameščanje zobne proteze).

Na medicinsko dokumentacijo umrlega se zabeleži datum in ura smrti, zdravnik pregleda EKG, ter izpolni dokumentacijo: bolniško statistični list, nalog za prevoz pokojnika, list za odstop od obdukcije, vznožni list ter zdravniško potrdilo o smrti in poročilo o vzrokih smrti.

Naloge medicinske sestre so posneti EKG, opraviti zdravstveno nego preminulega, odstraniti nakit in poskrbeti, da so odstranjeni vsi medicinski pripomočki (elektrode, urinski kateter, arterijska linija, intravenozna kanila, nazogastrična sonda...). Protokol oskrbe pokojnika prepoveduje odstranitev osrednjega venskega katetra in dializnih katetrov.

Zdravnik o smrti obvesti svojce osebno kadar so prisotni na oddelku. Drugače jih obvesti po telefonu ali preko poslanega telegrama. Pieteta do umrlih je ena izmed temeljnih vrednot človeške družbe, zato se pokojniku izkazuje največjo mero spoštovanja (Chochinov, 2006).

Umetnost posameznika je, kako v takšnih okoliščinah izrazi pravo mero empatije do svojcev in bližnjih. Svojcev se o smrti ne obvešča v nočnem času, razen na njihovo izrecno željo. V kolikor se svojci oglasio na telefon ali so prisotni, imajo možnost pokojnika videti in se od njega posloviti na oddelku. Ugotovimo tudi ali svojci morda želijo duhovnika in obred glede na njihove kulturne običaje. Preminulo osebo se odpelje v mrtvašnico, kjer kasneje pristojne službe odpeljejo truplo v pogrebno službo, patologijo ali na sodno medicino. Svojcem se ob prihodu izrazi sožalje, izda zloženko Navodila v primeru smrti kjer so navedeni dokumenti, ki jih morejo urediti, ter kam se je potrebno obrniti za organizacijo pogreba.

Poseg zdravstvene nege umrlega izvajata dve osebi. K pokojniku se pristopi s čistimi rokami. Umrlega se premesti v za to namenjen prostor ali prazno bolniško sobo, v kolikor to ni mogoče zagotovimo zasebnost z namestitvijo premične pregrade ali zaves. Razkužiti si je potrebno roke in pripraviti pripomočke za delo. Obleči je potrebno preiskovalne rokavice in odstraniti pokojnikov nakit. Nakit se odloži v označeno pisemsko ovojnico in shrani na dogovorjeno mesto. V primeru, ko odstranitev nakita ni možna (edem,...), to označimo v dokumentacijo, pripravimo seznam oddane obleke, osebnih stvari in o tem obvestimo svojce. V primeru predhodno izražene želje pokojnika ali želje svojcev, da nakit ostane na pokojniku, to zabeležimo v poročilo službe zdravstvene nege in dokument Seznam oddane obleke in osebnih stvari, podpišeta 2 zaposlena.

Pokojniku se umije obraz, oskrbi oči tako, da se zgornjo veko privzdigne, na rob veke aplicira mazilo za oko, pri čemer se ne dotika očesa (veznice ali roženice). Zgornjo veko se potegne navzdol preko mazila tako, da je oko zaprto, sledi enak postopek na drugem očesu. Zaprte oči se pokrije s sterilnim, suhim zložencem, ki se ga na rahlo pritrudi z lepilnim trakom. Pomembno je, da so oči dobro zaprte, saj se površina očesa sicer izsuši, in pride do nastanka površinskih ran in nabrekanja roženic. Če je pokojnik nosil zobno protezo, se mu le to očiščeno namesti v ustno votlino, saj se s tem ohrani izgled pokojnikovega obraza. To je potrebno storiti pred nastopom mrliške okorelosti. S povojem je potrebno fiksirati spodnjo čeljust in sicer od brade do vrha glave in pri tem paziti, da oči niso prekrite s povojem. Iz telesa odstranimo vse cevke in katetre, tako kot to narekujejo standardni operativni postopki. Vstavljene ostanejo cevke/katetri, za katere je bilo posebej odrejeno. Pred odstranitvijo katetrov se preveri, ali je odrejena sodna obdukcija. V tem primeru se katetrov in cevk ne odstranjuje. Vbodna mesta se zaščiti z zloženci in obliži in tako prepreči iztekanje tekočin, ki nastane po odstranitvi katetrov in cevk ter kontaminacijo ostalih delov telesa. Pod anogenitalni predel pokojnika se namesti posteljno predlogo. S pritiskom na trebušno steno se izprazni sečni mehur in črevo, kar prepreči kasnejšo kontaminacijo z izločki zaradi nedelovanja sfinktrov. Umazano podlogo je potrebno odstraniti in za izvedbo anogenitalne nege podložiti drugo. Izvede se anogenitalno nego in pokojniku namesti hlačno plenico. Po končani anogenitalni negi se rokavice odstrani, razkuži roke in nadene nove. Umije se telo, ter pod oskrbljenega pokojnika namesti svežo rjuho. Okrog gležnja ali krna noge pokojnika se namesti identifikacijski trak umrlega. Na pokojniku ostane tudi identifikacijska zapestnica, katera je bila nameščena v času pred smrtjo. Pokojnika se obrne na bok in pod njega namesti vrečo. Pokojnika se obrne na drug bok in odvijte del vreče. Roke se mu zravna ob telesu ali prekriža na prsih in vrečo zapre z zadrigo. Vreča naj ostane nekoliko odprta. V primeru, želje svojcev po poslovitvi, bo v prostoru za umrle, pokojnika lažje identificirati. Vedno je potrebno preveriti tudi identifikacijski trak. Vreča ostane delno odprta tudi zaradi možnosti nabiranja kondenza, ki je posledica izločanja vlage in temperaturnih razlik. Na vrečo se pritrudi nalepko s podatki o umrlem, pokojniku se pod glavo namesti vzglavnik ali blazino, da se prepreči naval krvi v glavo in s tem spremenjen videz pokojnika. Preko pokojnika nameščenega v vrečo, se pogrne rjuho. Preiskovalne rokavice se



odstrani v koš za medicinske odpadke in razkuži roke. Obleko in lastnino pokojnika se, popiše v dokumentu napisanem v dvojniku in se na dokument podpiše. Pokojnikove stvari prevzamejo svojci, ki s svojim podpisom potrdijo sprejem pokojnikove lastnine. V kolikor je nakit ostal na telesu pokojnika se tudi ta navede v dokumentacijo. Pokojnika v prostor za umrle odpeljeta dve medicinski sestri ali medicinska sestra v spremstvu Službe za spremstvo bolnikov. O predvidenem prevozu pokojnika je potrebno obvestiti tudi varnostnika, oziroma upoštevati interna navodila. Bolniška postelja pokojnika se odpelje v Posteljno postajo kjer se jo očisti in razkuži.

V primeru da so bili svojci priča smrti bolnika, se po končani oskrbi umrlega z njimi pogovorimo in jim pomagamo pri izražanju čustev.

Postopek zabeležimo v negovalno dokumentacijo.

Pri predaji službe zdravstvene nege se seznanimo s sodelavca ali sodelavko naslednje delovne izmene o smrti bolnika. Pomemben je podatek kje se pokojnik nahaja, ali so bili svojci obveščeni, ali se pričakuje prihod svojcev in slovo svojcev od pokojnika, kje se nahaja lastnina pokojnika in morebitne posebnosti med samim postopkom oskrbe pokojnika.

## **Viri**

1. Campbell ML. Nurse to Nurse: Palliative Care. New York: The McGraw-Hill Companies. 2009; 78–89.
2. ND 1414 Navodilo v primeru smrti.
3. OP UKCL 0013 Postopek v primeru smrti pacienta.
4. Eyre S. Supporting informal carers of dying patients: the district nurse's role. Nursing Standard 2010;24(22):43–8..
5. Chochinov HM. Dying, Dignity, and New Horizons in Palliative End-of-Life Care. CA Cancer J Clin 2006;56(2):84–103.
6. Pattison N. caring for patients after death. Nursing Standard 2008;27(22):48–56.
7. Nuland. B. Na koncu pot. Ljubljana: Mladinska Knjiga, 2006.

8. Campbell ML. Nurse to Nurse: Palliative Care. New York: The McGraw-Hill Companies. 2009; 78–89.
9. Balažic J., Ermenc B. Navodila za vaje. Medicinska fakulteta, katedra za sodno medicino in medicinsko deontologijo. Ljubljana, 1996, Revizija 1999,2001 in 2007: 23-30.
10. Baird H, Macleod C, Magowan T, et al. Verification of life extinct policy. London: Northern Health and Social Care Trust, 2009.
11. Wilson J, White C. Guidance for staff responsible for care after death (last offices). London: National End of Life Care Programme and National Nurse Consultant Group (Palliative Care), The Royal College of Nursing, The Royal College of Pathologists, 2011. <http://www.endoflifecareforadults.nhs.uk> (20. 01. 2012)

## Zdravstvena nega bolnika pri zavrnitvi presadka proti gostitelju po presaditvi krvotvornih matičnih celic

Neli Krofl (neli.krofl@yahoo.com), Stanka Bevc (b.stanka6@gmail.com)  
Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

### UVOD

**Presaditev krvotvornih matičnih celic (PKMC)** je kot novo obliko zdravljenja prvi izvedel E. Donnell Thomas leta 1957. Čeprav so bili začetni poskusi v veliki meri neuspešni, se je postopek razvijal skozi desetletja, vse do danes. Danes se vsako leto po vsem svetu izvede več kot 50.000 PKMC (Bazinet & Popradi, 2019).

V postopku PKMC se prejemnikove nezdrave celice kostnega mozga po intenzivnem zdravljenju s kemoterapijo ali radioterapijo, nadomestijo z infundiranimi zdravimi izvornimi celicami. PKMC ne more potekati brez ustrezne aktivne skladnosti darovalca in prejemnika (Bazinet & Popradi, 2019).

**Glede na izvor presajenih celic Saccardi & Gualandi (2008) PKMC razdelita na tri glavne kategorije:**

- **ALOGENČNA** – celice se odvzame zdravemu darovalcu. Darovalec je lahko sorodnik (sorojenec ali starš) ali nesorodni darovalec, pri katerem je pogoj najbolj možno skladno ujemanje s humanimi levkocitnimi antigeni ( Human leukocyte antigen\_HLA);
- **SINGENIČNA** – darovalec in prejemnik sta enojajčna dvojčka;
- **AVTOLOGNA** – celice se odvzame od bolnika.

Dokazano je, da PKMC pomembno izboljša preživetje bolnikov pri nekaterih oblikah hematoloških obolenj in nudi boljšo kakovost življenja po zdravljenju. Kljub temu pa obstaja možnost ponovitve osnovne hematološke bolezni, zavrnitev presadka proti gostitelju (GVHD) in pojav sekundarnega raka (Neumann, 2017). Matične celice lahko zberemo iz kostnega mozga ali pa s postopkom afereze na Zavodu Republike Slovenije za transfuzijsko medicino iz periferne krvi.

**GVHD, angl. Graft Versus Host Disease** je imunološka reakcija, ki se pojavi po alogenski PKMC in povzroči vnetje s poškodbo specifičnih tarčnih organov. Je posledica HLA in druge antigenske raznolikosti med prejemnikom in darovalcem. S ciljem zmanjšati pojavnost hude oblike GVHD je potrebno zdravljenje z imunosupresivi. Najpogosteje so zaradi GVHD prizadeti koža, sluznica, prebavila, pljuča in jetra. Bolezen presadka proti gostitelju predstavlja zelo veliko oviro za uspešno presaditev krvotvornih matičnih celic. Ta zapleten klinični sindrom se pojavlja kar v 50% (Akpek, 2003). GVHD lahko razvrstimo v akutni GVHD, ki se pojavi v stotih dneh po presaditvi in kronični GVHD, ki se pojavi po stotih dneh presaditve.

### **AKUTNI GVHD**

Za akutni GVHD so značilni kožni izpuščaji, ki lahko napredujejo vse do mehurjev na koži v obliki opeklin, izrazito tekočega odvajanja blata z bolečinami v trebuhu in jetrne disfunkcije z izrazito hiperbilirubinemijo (Akpek, 2003).

### **KRONIČNI GVHD**

Se najpogosteje razvije pri bolnikih s predhodnim akutnim GVHD, ni pa nujno. Je glavni vzrok smrtnosti, poleg tega je povezan z zmanjšano kakovostjo življenja, poslabšanim funkcionalnim stanjem in stalno potrebo po imunosupresivnem zdravljenju. Simptomi kroničnega GVHD se običajno razvijejo v 3 letih po PKMC. Klinične manifestacije lahko vključujejo enega ali več organov in tkiv, lahko so vključeni skoraj vsi organski sistemi. V nekaterih primerih manifestacije GVHD nimajo velikega vpliva na vsakodnevne aktivnosti bolnikov in ne zahtevajo nobenega zdravljenja, v drugih manifestacije GVHD močno vplivajo na splošno zdravje in kakovost življenja po PKMC in jih je treba zdraviti s podaljšanim sistemskim zdravljenjem. Povzročajo invalidnost in kasnejše hude zaplete (Tichelli et.al.; 2009).

### **VRSTE GVHD IN ZDRAVSTVENA NEGA:**

#### **OČESNI GVHD**

GVHD po alogenski presaditvi matičnih celic v 40 – 60% primerov prizadene oči. Najpogosteje se izrazi kot sindrom suhega očesa, disfunkcija solznih žlez, retinopatije, katarakte in okužbe.

Dejavniki tveganja so neskladja v HLA antigenih, različen spol in višja starost darovalca. Zapleti po presaditvi, ki niso povezani z GVHD, vključujejo glavkom, katarakte, okužbe in krvavitve v mrežnico ali steklovino. Ključna je multidisciplinarna obravnava v sodelovanju z oftamologom, ki poleg zdravljenja vključuje tudi preprečitev zapletov.

#### ZDRAVSTVENA NEGA PRI OČESNEM GVHD

NEGA VEK – pomembno je čiščenje vek s toplo vodo vsaj 2 x dnevno

UMETNE SOLZE – uporabljamo kapljice za oči, apliciramo 1 gtt večkrat dnevno.

CIKLOSPORINSKE KAPLJICE – v primeru suhega očesa s keratitisom 1x ali 2x dnevno (po navodilih oftamologa).

KORTIKOSTEROIDNE KAPLJICE in ANTIBIOTIČNO ZDRAVLJENJE poteka pod nadzorom in navodili oftamologa.

#### **GVHD UST**

Vključuje usta in ustno sluznico. Prizadene 3 komponente: sluznico, žleze slinavke in usta.

#### ZDRAVSTVENA NEGA PRI GVHD UST

Pregled izvedemo 1x dnevno, pri stopnji 2 ali več pregled izvajamo v vsaki izmeni. Stopnjo mukozitisa ocenimo po ocenjevalni lestvici Svetovne zdravstvene organizacije, bolečino ocenimo po VAS lestvici. Lahko se pojavi tudi nabreklost dlesni, ustnic, razjede in krvavitve.

V primeru suma pojava okužbe v ustni votlini, obvestimo zdravnika in ukrepamo po njegovih navodilih. Glede na stanje ust izvajamo pogosto in poostreno zdravstveno nego.

Raztopine, ki jih uporabljamo za ustno nego morajo biti nedražeče, netoksične in bolniku prijazne. (0,1% klorheksidinijev diguklonat v vodi, Xerostom, Tantum Verde, raztopina sode bikarbone, Ugurol v fiziološki raztopini, Caphosol, žajbljev čaj). Pri najhujših oblikah je potrebno čiščenje ustne votline 8 – 10x dnevno, uporaba pripravkov za ustno nego z učinkom anestezije (gelclair)

protimikrobnim učinkom (0,1% klorheksidinijev glukonat) ter z učinkom proti krvavitvi (mešanica ugurola in fiziološke raztopine). Poleg uporabe lokalnih pripravkov z učinkom anestezije in ustavljanje krvavitvev, uporabljamo tudi sistemske anestetike ter parenteralno prehrano, saj bolnik zaradi bolečine v ustih ne more uživati hrane in požirati sline. Uporaba zobne ščetke ni priporočljiva, uporabljamo sterilne gobice za ustno nego. Oceno in izveden postopek dokumentiramo v List zdravstvene nege.

### **GVHD PREBAVIL OZ. ČREVESJA**

GVHD prebavil oz. črevesja je sistemska reakcija zavrnitve presadka. Prizadene približno polovico bolnikov z alogenično TKMC in se v začetku izraža z izgubo apetita, slabostjo, bruhanjem, drisko, bolečinami v trebuhu in posledično z izgubo telesne teže. Pomembna je približna ocena izločenega blata, ki znaša v povprečju do 2 litra dnevno (lahko tudi do 10 litrov dnevno), kajti glede na izločeno količino blata ločimo 4 stadije GVHD prebavil. Izločeno blato je navadno tekoče, temno zeleno, sluzasto, pogosto tudi krvavo. Odvajanje spremljajo hudi abdominalni krči, pojavi se lahko paralitični ileus. Hude in dolgotrajne driske močno prizadanejo bolnike, povzročijo dehidracijo, izgubo elektrolitov, nezadostno prehranjenost z maščobami in beljakovinami, kaheksijo ter intoleranco za peroralno in enteralno hranjenje.

Pri kroničnem GVHD črevesja je podhranjenih kar 40 % bolnikov. Zato je pomembna pomoč prehranskega strokovnjaka in dolgoročno pravilno prehranjevanje (A.Majer, 2022: str.16-17; SOP UKC LJ, št.0172, str.2).

### **ZDRAVSTVENA NEGA BOLNIKA Z GVHD PREBAVIL OZ. ČREVESJA**

V okviru zdravstvene nege je pomembna nega kože ob anusu ter pravilna prehrana oz. karenca. Ker tekoče blato iritira kožo, jo macerira ter s tem povzroča vnetje in razjede, moramo kožo ob zadnjični odprtini redno negovati z vodo oz. neagresivnimi mili, jo nežno osušiti in zaščititi s kremami z veliko maščobe. Pri hudih driskah (pri količini izločenega blata več kot 500 ml dnevno) se uvede karenca, ki lahko traja tedne, celo mesece. Ko se količina izločenega blata zmanjša, bolnik postopno prične uživati živila z malo beljakovinami in maščobami.

## **GVHD KOŽE**

Pojavi se od 1 do 4 tedne po PKMC in kot pri GVHD črevesja, tudi tu ločimo 4 stopnje prizadetosti (modificirana Gluckbergova lestvica). 1.stopnja, ki se manifestira kot makulopapulozen izpuščaj na predelu vratu, ušes, lic, ramen, dlani in na podplatih, prizadene kar 75 % vseh transplantiranih bolnikov.

Pri akutnem GVHD kože je le-ta suha, se lušči, pogosti so rdečkasti izpuščaji nad nivojem kože, pojavi se dispigmentacija. Makulopapulozen izpuščaj lahko preraste v generalizirano eritrodermijo in v najslabšem primeru se tvorijo kožni mehurji in generalizirana deskvamacija, kot pri hudo opečeni koži.

Za kronični GVHD kože je značilna suha, srbeča in zelo napeta koža, pride do podkožne skleroze in zadebelitve kože, ki omejuje gibljivost sklepov, pogost je fascitis, fibroza, alopecija in druge spremembe barve kože, distrofija nohtov, poškodovane so tudi žleze znojnice, zato je lahko prizadeta tudi termoregulacija (A. Majer, 2022; str.13-14; SOP UKC LJ, št. 0246, str.2).

### ZDRAVSTVENA NEGA BOLNIKA Z GVHD KOŽE

Potrebna je skrbna nega prizadete kože, lahka oblačila in čim manj draženja s kemikalijami. Odsvetovana so parfumska mila, deodoranti, odišavljene kreme in razna ličila. Kožo je potrebno umivati z vodo ali nedražečimi naravnimi mili, priporočljiva so mazila, bogata z lipidi, okluzivi in emolijensi, uporabljati je potrebno kvalitetno zaščito proti sončnim UV žarkom. Pri bolj prizadeti koži se uporablja kortikosteroidne kreme, vendar je njihova uporaba zaradi izsuševanja in tanjšanja kože omejena na približno 14 dni. Dolgotrajna uporaba povzroča atrofijo kože in strije. Pri generalizirani eritrodermiji mažemo s steroidnimi kremami srednje moči trup in okončine, za obraz, pazduhe in dimlje pa uporabimo steroidne kreme z manjšo vsebnostjo kortikosteroidov (Couriel et al., 2006). Učinkovita terapija je tudi zunajtelesna fototerapija (fotofereza), ki jo izvajamo 2-3x tedensko. Ulcerirano in mehurjasto kožo čistimo s sterilno fiziološko raztopino ali destilirano vodo, uporabljamo obloge s protimikrobnimi učinkovinami ali izdelke s srebrom, pri

odprtih mehurjih in močno poškodovani ter ranjeni koži uporabimo sterilno posteljnino, da preprečimo vnetja.

### **Viri**

1. Akpek, G. (2003). Graft-Versus-Host Disease (GVHD) An Evidence-Based Management Guidelines. Turk J Haematol 20(3): 123  
[http://jag.journalagent.com/tjh/pdfs/TJH\\_20\\_3\\_142.pdf](http://jag.journalagent.com/tjh/pdfs/TJH_20_3_142.pdf)
2. Bazinet, A., & Popradi, G. (2019). A general practitioner's guide to hematopoietic stem-cell transplantation. *Current Oncology*, 26(3). <https://doi.org/10.3747/co.26.5033>
3. Majer, A. (2022). Zdravstvena nega bolnika pri zavrnitvi presadka proti gostitelju po presaditvi krvotvornih matičnih celic[Diplomsko delo]. Univerza v Ljubljani, Zdravstvena fakulteta.
4. SOP 0172 in SOP 0246; UKC Ljubljana



