

Združenje hematologov Slovenije (ZHS)

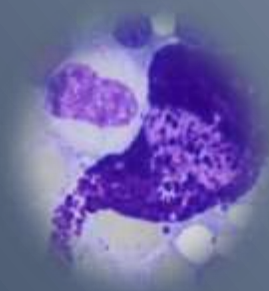


Sekcija medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v
hematologiji (SMSZT)



Zbornik povzetkov oktober 2024

Ljubljana 19 oktober 2024



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

Zbornik povzetkov oktober 2024

Ljubljana, 19. oktober 2024

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

Zbornik povzetkov oktober 2024

Strokovni recenzenti: Irena Preložnik Zupan, Matevž Škerget, Karla Rener, Boštjan Jovan, Alenka Dobrovoljc

Uredila: Matevž Škerget, Boštjan Jovan

Založilo: Združenje hematologov Slovenije

Za založbo: Matevž Škerget

Spletna stran: www.zhs.si

Ljubljana 2024

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani
COBISS.SI-ID 211508995
ISBN 978-961-95890-5-2 (PDF)

Avtorji prispevkov

Anžej Doma Saša

Boškovič Ana

Čemažar Luka

Čot Manca

Cvejič Vidali Gaja

Dobnik Andraž

Dreisinger Mojca

Furlan Tadej

Grižančič Matej

Hauptman Jasmina

Jakoš Gorazd

Jovan Boštjan

Lars Fransecky

Lipar Luka

Moravac Suzana

Miklič Marko

Mlekuž Metka

Podlogar Kaja

Podgoršek Klara

Preložnik Zupan Irena

Pidić Jasmina

Pulko Nejc

Rauter Klavdija

Rener Karla

Rozman Matija

Sever Matjaž

Slemenšek Leon

Skopec Barbara

Stošić Lea

Šajn Mihela

Šlajpah Klara

Kazalo

Združenje hematologov Slovenije

Kardiovaskularni zapleti pri BTK zaviralcih.....	1
Uporaba NOAK pri BTK zaviralcih	9
Vloga hemostaze pri vnetju	14
Vloga hemostaze na angiogenezo in celjenje	20
Prirojene motnje delovanja trombocitov	24
Učinkovitost kombinacije azacitidina in venetoklaksa – naše izkušnje	32
Ali ima avtologna PKMC še mesto pri zdravljenju AML?	35
Novi pristopi pri zdravljenju AML z izgubo TP53.....	40
Ivosidenib - New targeted therapy for unfit AML patients with IDH1 mutation (Servier symposium).....	45
Vpliv imunskega sistema na učinkovitost bispecifikov pri zdravljenju diseminiranega plazmocitoma.....	47
Učinkovitost mobilizacije krvotvornih matičnih celic po indukcijskem zdravljenju z daratumumabom	52
Zdravljenje AL amiloidoze z napredovalim srčnim popuščanjem	57

Sekcija medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v hematologiji

Diagnostična punkcija in biopsija kostnega mozga odraslega bolnika	62
Diagnostična punkcija kostnega mozga pri otroku	68
Klasičen odvzem krvotvornih matičnih celic odraslega darovalca.....	73
Klasični odvzem krvotvornih matičnih celic pri otroku.....	78
Hemofilija.....	81
Vpliv medicinske sestre na učenje pravilne aplikacije faktorjev za zdravljenje hemofilije in pomembni trenutki pri odvzemu krvnih vzorcev za diagnostiko.....	85
Odvzem kostnega mozga in priprava preparatov.....	89
Uporaba zdravila Besremi za zdravljenje Policitemije vere v klinični praksi.....	92

Prehranska obravnava otrok in mladostnikov z rakom na Kliničnem oddelku za otroško in mladostniško hematologijo in onkologijo.....	101
Izpeljava črevesne stome pri akutnem črevesnem GVHD	107
Ocena potreb po dolgotrajni oskrbi pri starejših odraslih s Plazmocitomom na terapiji z zdravilom Daratumumab	111

Združenje hematologov Slovenije

Kardiovaskularni zapleti pri BTK zaviralcih

Luka Lipar (luka.lipar@kclj.si)

Klinični oddelek za kardiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana.

Uvod

Uspešnost zdravljenja kronične limfocitne levkemije (KLL) se je s pojavom tarčnih zdravil v zadnjih letih izrazito povečala (1). Med tarčna zdravila sodijo tudi zaviralci brutonske tirozinske kinaze (BTK). Trenutno so v klinični uporabi zaviralec BTK prve generacije ibrutinib in zaviralca druge generacije akalabrutinib ter zanubrutinib. Med neželenimi učinki zdravljenja z zaviralci BTK med drugim izstopajo srčnožilni zapleti, še posebej arterijska hipertenzija (AH), atrijska fibrilacija (AF) in popuščanje srca, zabeležili pa so tudi prekatne motnje ritma brez podaljšanja dobe QT (2).

Pojavnost AH je bila v študijah zabeležena pri 15 % do 72 % zdravljenih z zanubrutinibom, ibrutinibom oz. kombinacijo ibrutiniba ter venetoklaksa (3,4). Do razvoja AH pri bolnikih, zdravljenih z ibrutinibom ali akalabrutinibom, pride večinoma v prvih 6 do 12 mesecih in pomeni višje tveganje za razvoj drugih neželenih srčno žilnih dogodkov (MACE, angl. *Major Adverse Cardiac Events*) (5).

Pojavnost AF je 10 do 15 % pri zdravljenju z akalabrutinibom in ibrutinibom (3) in je višja pri tistih, pri katerih je prišlo do razvoja AH. Zaradi učinka na funkcijo trombocitov se (predvsem pri bolnikih, ki potrebujejo antiagregacijsko zdravljenje in/ali antikoagulacijsko zdravljenje) znatno poveča tveganje za krvavitev (4,6).

Pregled v hematološki ambulanti pred uvedbo zdravljenja

S kardiološkega stališča je potrebno bolnikom pred začetkom zdravljenja posneti EKG in izmeriti krvni tlak ter na osnovi opravljenih preiskav, anamneze in kliničnega pregleda oceniti srčnožilno tveganje (7). Pri kliničnem sumu na popuščanje srca priporočamo tudi določitev srčnih biomarkerjev (8).

Ocena srčnožilnega tveganja

Ocena srčnožilne ogroženosti pred začetkom zdravljenja je zelo pomembna, saj nam pomaga identificirati posameznike, pri katerih je tveganje še posebej visoko. Ocena tveganja se razlikuje glede na predvideno zdravljenje (8). Za bolnike, predvidene za zdravljenje z zaviralci BTK, specifične ocene tveganja ni, zato priporočamo uporabo točkovnika, kot ga uporabljamo za zdravljenje z zaviralci VEGF (8,9). Na osnovi rezultata bolnike razvrstimo v skupino z nizkim, srednjim, visokim in zelo visokim tveganjem (tabela 1). Bolniki, ki so razvrščeni v skupino z visokim in zelo visokim tveganjem, potrebujejo pred uvedbo zdravljenja dodatno kardiološko obravnavo (UZ srca in pregled pri kardiologu) ter individualna ocena koristi oz. tveganja zdravljenja z zaviralci BTK (7).

Dejavnik tveganja	Ocenjeno tveganje
Predhodna prisotnost srčnožilnih bolezni	
Popuščanje srca ali kardiomiopatija	Zelo visoko
Aterosklerotična žilna bolezen (koronarna bolezen, PAB...)	Zelo visoko
Venska tromboza	Visoko
LVEF <50 %	Visoko
LVEF 50-54 %	Srednje ²
QTc > 480 ms	Visoko
QTc 450–480 ms (moški) ali 460–480 ms (ženske)	Srednje ²
AF, AU, VT, VF	Srednje ²
Biomarkerji	
Povišan Tnl	Srednje ¹
Povišan NT-proBNP	Srednje ¹
Demografski kazalci in drugi dejavniki tveganja	
Starost > 75 let	Visoko
Starost 65–74 let	Srednje ¹
AH (zdravljenja ali krvni tlak > 140/90 mm Hg)	Visoko
SB tipa 2 (zdravljenja ali glikirani hemoglobin > 7,0 %)	Srednje ¹
HLP (Ne-HDL holesterol > 3,8 mmol/L)	Srednje ¹
KLB (ocenjena glomerulna filtracija < 60 ml/min/1,73 m ²)	Srednje ¹
Proteinurija	Srednje ¹
Predhodno protirakavo zdravljenje	
Antraciklini	Visoko
Radioterapija v področju prsnega koša levo ali mediastinuma	Srednje ¹
Življenjski slog	
Kadilec ali bivši kadilec	Srednje ¹
Debelost (ITM > 30 kg/m ²)	Srednje ¹

Tabela 1. Ocena tveganja srčnožilne ogroženosti pred začetkom zdravljenja z zaviralci VEGF in BTK (prirejeno po Lyon et al. (8)).

AF, atrijska fibrilacija; AH, arterijska hipertenzija; AU, atrijska undulacija; HLP, hiperlipidemija; ITM, indeks telesne mase; KLB, kronična ledvična bolezen; LVEF, iztisni delež levega prekata; NT-proBNP, N-terminalni pro-možganski natriuretični peptid; PAB, periferna arterijska bolezen; SB, sladkorna bolezen; Tnl, troponin; VF, ventrikularna fibrilacija; VT, ventrikularna tahikardija.

Dejavnik srednje¹ prinese 1 točko; dejavnik srednje² prinese 2 točki.

Nizko tveganje = brez dejavnikov tveganja ALI en dejavnik s srednje¹ tveganjem;

Srednje tveganje = dejavniki srednjega tveganja s skupno 2–4 točkami;

Visoko tveganje = srednji dejavniki tveganja s skupno ≥ 5 točkami ALI kateri koli dejavnik visokega tveganja;

Zelo visoko tveganje = vsaj en dejavnik zelo visokega tveganja.

Spremljanje med zdravljenjem

Bolnikom priporočamo tedenske samokontrole krvnega tlaka z zapisovanjem meritev (vsaj prve tri mesece) (7). Ob rednih kontrolnih pregledih v hematološki ambulanti priporočamo, da se vsem bolnikom tudi ambulantno izmeri krvni tlak in posname EKG (7,9,10) ter pregleda izmerjene vrednosti krvnega tlaka v domačem okolju.

Arterijska hipertenzija

Začetek zdravljenja novoodkrite arterijske hipertenzije je odvisen od višine krvnega tlaka, načina merjenja (doma ali v ambulanti ali s 24-urnim merjenjem), starosti bolnika, prisotnosti ostalih dejavnikov tveganja za razvoj srčnožilnih bolezni in prognoze (7,10). Zdravljenje praviloma pričnemo, če je krvni tlak, izmerjen v ambulanti, nad 130-140/80-90 mm Hg (7,11,12), pri starejših lahko tudi več (10). Načeloma mora biti krvni tlak pred uvedbo zaviralca BTK pod 160/100 (13).

Za zdravljenje uporabljamo standardna antihipertenzivna zdravila. V prvi vrsti priporočamo zaviralce ACE/sartane in dihidropiridinske zaviralce kalcijevih kanalov (7,11), v primeru izhodiščnega tlaka nad 160/100 mm Hg začnemo s kombinacijo obeh zdravil (7). Tarčni krvni tlak je pod 140/90 mm Hg (7), pri bolnikih z dodatnimi dejavniki tveganja pa lahko tudi manj(11). V primeru neurejenih vrednosti lahko dodamo betaadrenergične

zaviralce. Potrebna je previdnost pri uporabi tiazidnih diuretikov, ne-dihidropiridinskih zaviralcev kalcijev kanalov pa zaradi možnih interakcij ne uporabljamo (11).

V kolikor gre za rezistentno hipertenzijo, je potrebna napotitev v ambulanto za hipertenzijo oz. h kardiologu.

Atrijska fibrilacija

Prisotnost atrijske fibrilacije sama po sebi ni kontraindikacija za uvedbo zaviralcev BTK, je pa pri teh bolnikih potrebna posebna pozornost (13), še posebej v luči tveganja za krvavitve ob sočasnem antikoagualcijskem zdravljenju. Vsi bolniki, pri katerih tekom zdravljenja z zaviralci BTK pride do pojava atrijske fibrilacije, potrebujejo nadaljnjo kardiološko obravnavo in obravnavo v antikoagulacijski ambulanti. V prvi vrsti se odločamo za upočasnitev prekatnega odgovora z betaadrenergičnimi zaviralci in/ali digoksinom, v primeru neuspeha lahko namesto digoksina za upočasnitev prekatnega odgovora uporabimo tudi amiodaron. Tarčna srčna frekvenca je v prvi vrsti pod 110/min (14). Glede antikoagulacije imajo prednost neposredni zaviralci faktorja Xa. Nujna je individualna ocena tveganja in koristi, ki v določenih primerih terja tudi začasno prekinitev ali znižanje odmerka zaviralcev BTK (13).

Zaključek

Zdravljenje z zaviralci BTK je pomembno izboljšalo preživetje bolnikov s KLL, se pa med neželenimi učinki pojavljajo srčnožilni zapleti, predvsem arterijska hipertenzija in atrijska fibrilacija. Pred uvedbo zdravljenja je potrebna natančna ocena srčnožilnega tveganja. Bolniki z visokim in zelo visokim tveganjem potrebujejo pred začetkom zdravljenja dodatno kardiološko obravnavo. V kolikor pride do pojava srčnožilnih zapletov, ukrepamo

v skladu z veljavnimi smernicami Evropskega kardiološkega združenja; z ustreznim in pravočasnim zdravljenjem lahko dobro nadzorujemo neželene zaplete in le v skrajnih primerih je potrebna prilagoditev odmerka ali celo prekinitev zdravljenja z zaviralci BTK.

Literatura

1. SEER [Internet]. [cited 2024 Sep 24]. Chronic Lymphocytic Leukemia - Cancer Stat Facts. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>
2. Brown JR, Moslehi J, O'Brien S, Ghia P, Hillmen P, Cymbalista F, et al. Characterization of atrial fibrillation adverse events reported in ibrutinib randomized controlled registration trials. *Haematologica*. 2017 Oct;102(10):1796–805.
3. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, et al. Acabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2021 Nov 1;39(31):3441–52.
4. Dickerson T, Wiczer T, Waller A, Philippon J, Porter K, Haddad D, et al. Hypertension and incident cardiovascular events following ibrutinib initiation. *Blood*. 2019 Nov 28;134(22):1919–28.
5. Chen ST, Azali L, Rosen L, Zhao Q, Wiczer T, Palettas M, et al. Hypertension and incident cardiovascular events after next-generation BTKi therapy initiation. *J Hematol Oncol* *J Hematol Oncol*. 2022 Dec;15(1):92.
6. Gribben JG, Bosch F, Cymbalista F, Geisler CH, Ghia P, Hillmen P, et al. Optimising outcomes for patients with chronic lymphocytic leukaemia on ibrutinib therapy: European recommendations for clinical practice. *Br J Haematol*. 2018 Mar;180(5):666–79.
7. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration

- with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022 Nov 1;43(41):4229–361.
8. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail*. 2020 Nov;22(11):1945–60.
 9. Poku' Nana, Ramalingam' Sivatharshini, Andres' Maria Sol, Gevaert' Sofie, Lyon' Alexander R. Monitoring and treatment of cardiovascular complications during cancer therapies. Part II: Tyrosine kinase inhibitors [Internet]. [cited 2024 Sep 25]. Available from: [https://www.escardio.org/Councils/Council-for-Cardiology-Practice-\(CCP\)/Cardiopactice/monitoring-and-treatment-of-cardiovascular-complications-during-cancer-therapies-Part-2](https://www.escardio.org/Councils/Council-for-Cardiology-Practice-(CCP)/Cardiopactice/monitoring-and-treatment-of-cardiovascular-complications-during-cancer-therapies-Part-2)
 10. Tang CPS, Lip GYH, McCormack T, Lyon AR, Hillmen P, Iyengar S, et al. Management of cardiovascular complications of bruton tyrosine kinase inhibitors. *Br J Haematol*. 2022 Jan;196(1):70–8.
 11. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023 Dec;41(12):1874–2071.

12. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J*. 2024 Aug 30;ehae178.
13. Quartermaine C, Ghazi SM, Yasin A, Awan FT, Fradley M, Wiczer T, et al. Cardiovascular Toxicities of BTK Inhibitors in Chronic Lymphocytic Leukemia. *JACC CardioOncology*. 2023 Oct;5(5):570–90.
14. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns HJGM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2024 Aug 30;ehae176.

Uporaba NOAK pri BTK zaviralcih

Marko Miklič (marko.miklic@kclj.si)

Klinični oddelek za žilne bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana.

Uvod

Zdravljenje bolnikov s kronično limfocitno levkemijo (KLL) se je v zadnjih letih močno spremenilo z uporabo zaviralcev Brutonove kinaze (BTK). Slednja zdravila so se izkazala učinkovita, vendar imajo lahko izventarčne neželene učinke na srčno-žilni sistem, kot so porast krvnega tlaka, pojav srčnega popuščanja, ventrikularnih motenj srčnega ritma in atrijske fibrilacije (AF).

AF je kar 3-5 krat pogostejša pri bolnikih, ki se zdravijo z zaviralci BTK in je pogostejša ob zdravljenju z ibrutinibom kot ob BTK zaviralcih novejše generacije (npr. akalabrutinib, zanubrutinib). Trombembolični zapleti, vključno s ishemično možgansko kapjo, so najresnejši zaplet AF, ki lahko povzroči smrt bolnika ali pomembno okrni kvaliteto življenja.

Hkrati zaviralci BTK z zavoro agregacije trombocitov povečajo tveganje za nastop krvavitev, ki so sicer večinoma majhne, lahko pa tudi velike ali celo življenje ogrožajoče. Preprečevanje trombemboličnih zapletov ob pojavu AF in hemoragičnih zapletov ob antikoagulacijskem zdravljenju tako zahteva skrbno in celovito obravnavo bolnika.

Krvavitve ob BTK zaviralcih

V raziskavah pri bolnikih s KLL, ki so prejeli ibrutinib so beležili visoko pojavnost krvavitev (okoli 40%). Najpogosteje je šlo za majhne krvavitve, predvsem podplutbe in petehije, pri 3-5% bolnikov pa so beležili tudi velike krvavitve, vključno s subduralnimi hematomi. Podatki iz klinične prakse kažejo, da so velike krvavitve pri starejših od 65 let tudi do 7,5-krat pogostejše ob terapiji z ibrutinibom, v primerjavi z drugimi zdravili za KLL. Pojavnost velikih krvavitev je podobna ali le

nekoliko nižja ob uporabi BTK zaviralcev novejšje generacije, medtem ko je vseh hemoragičnih zapletov pomembno manj.

Mehanizem s katerim BTK zaviralci povečajo tveganje za krvavitev je večplasten in še vedno ne povsem pojasnjen. V osnovi gre za zavoro signalizacijske poti glikogen VI-kolagen, ki sicer vodi v aktivacijo in agregacijo trombocitov ob stiku s kolagenom. To zavoro povzroči izventarčna inhibicija TEC/BTK kinaze v trombocitih in je bolj izražena pri zdravljenju z ibrutinibom, kot pri BTK zaviralcih novejšje generacije. Dodatno lahko BTK zaviralci inhibirajo adhezijo trombocitov na žilno steno preko GPIb in von Willebrandovega faktorja in dodatno še preko zavore signalne poti CLEC-2 okrnijo trombocitno funkcijo in stabilnost nastalega trombocitnega strdka.

Antikoagulacijsko zdravljenje

Namen antikoagulacijskega zdravljenja pri bolnikih z AF je preprečevanje možganske kapi in sistemske tromboembolije in je tako ključni del celovite oskrbe bolnika z AF. Slednje vključuje obravnavo pridruženih bolezni in dejavnikov tveganja, urejanje srčnega utripa in ritma z namenom zmanjšanja simptomov ter redno spremljanje bolnika z reevaluacijo terapije. Pred uvedbo antikoagulacijskega zdravljenja je tako treba oceniti bolnikovo tveganje za tromboembolijo in hkrati tveganje za krvavitev, preveriti morebitne interakcije med zdravili in skupaj z bolnikom izbrati optimalno zdravljenje.

Ocena bolnikovega tveganja za tromboembolijo ob AF temelji na oceni prisotnosti dodatnih dejavnikov oz. pridruženih bolezni, ki so povezani z večjo verjetnostjo nastopa možganske kapi. Pomagamo si lahko z uporabo CHA₂DS₂-VASc točkovnika, kjer velja, da je ob CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 antikoagulacijsko zdravljenje indicirano, če le zanj ni absolutnih zadržkov. CHA₂DS₂-VASc točkovnik sicer ni bil validiran pri bolnikih z AF in BTK zaviralci. Vedeti je treba, da točkovniki večinoma podcenijo tveganje za tromboembolijo pri populaciji bolnikov s BTK zaviralci, saj ne upoštevajo vpliva maligne bolezni na pojav trombotičnih dogodkov. Številne populacijske raziskave so namreč pokazala, da je tveganje za tromboembolijo pri bolnikih s sočasno rakavo boleznijo višje kot pri bolnikih z AF brez raka.

Hkrati ocenimo tudi tveganje za krvavitev ob antikoagulacijskem zdravljenju in presodimo kako lahko to tveganje znižamo. Zopet si lahko pomagamo z uporabo točkovnikov, kot je npr. točkovnik HASBLED, upoštevaje, da je zaviralci BTK še dodatno povečajo tveganje. Posledično smo pri uvedbi antikoagulacijskega zdravljenja bolnikom, ki prejemajo BTK zaviralce, bolj previdni. Posebno pozornost namenimo dobri urejenosti krvnega tlaka, odsvetujemo sočasno zdravljenje z aspirinom ali nesteroidnimi antirevmatiki ter prekomerno uživanje alkoholnih pijač. Ob rednih ambulantnih kontrolah smo pozorni na morebiten pojav trombocitopenije, usmerjeno vprašamo in aktivno iščemo znake morebitne krvavitve.

Izbira antikoagulacijskega zdravljenja

Antikoagulacijsko zdravljenje z zaviralci vitamina K se zaradi močno povečanega tveganja za krvavitev ob sočasnem jemanju BTK zaviralcev odsvetuje. Neposredni peroralni antikoagulanti (NOAK), ki so se izkazali kor varnejša zdravila, so tako terapija izbora pri večini bolnikov z AF. Neposrednih primerjav med NOAKi nimamo, zato je pri izbiri specifičnega zdravila potrebno upoštevati lastnosti zdravila, morebitne interakcije z BTKI in klinične značilnosti bolnika.

Dabigatran, ki je neposredni zaviralec trombina, lahko uporabljamo v dveh odmerkih, to je 150 in 110mg dvakrat dnevno. Izbira temelji na oceni koristi in tveganja za krvavitev, zato praviloma višjega odmerka ob sočasnem zdravljenju z zaviralci BTK ne uporabljamo. Hkrati se dabigatran v največji meri izloča preko ledvic, zato ga tudi ne uporabljamo pri bolnikih s sočasno pomembno ledvično okvaro. Vpliv presnovne poti dabigatrana oz. njegovega transporta preko P-glikoproteina na zaviralce BTKI ni povsem jasen, verjetno pa klinično ni pomemben.

Neposredni zaviralci faktorja Xa, kot sta zdravili apiksaban in rivaroksaban, se v manjši meri izločajo preko ledvic, vendar pa imajo manjšo interakcijo z BTKI zaradi presnove preko encimov CYP3A4 in transporta preko P-glikoproteina. Edoksaban ima s te strani nekoliko ugodnejši farmakokinetični profil, saj je v manjši meri odvisen od presnove preko encimov citokroma. Glede na podatke iz klinične prakse se zdi, da je apiksaban povezan z najmanjšim tveganjem za krvavitev iz prebavil in je hkrati varen tudi pri bolnikih z ledvično okvaro.

V luči povečanega tveganja za krvavitev zaradi trombocitne disfunkcije ob zdravljenju z BTK zaviralci se pogosto postavi vprašanje predpisa znižanega odmerka NOAK. Slednji odmerki so sicer bili preizkušeni le pri bolnikih z AF in dodatnimi kliničnimi značilnostmi, kot je npr. ledvična okvara ali nizka telesna teža. Raziskav, ki bi primerjale učinkovitost in varnost zdravljenja z nizkimi odmerki NOAK pri bolnikih ob zdravljenju z zaviralci BTK nimamo. Zato se praviloma odločimo za tisti odmerek NOAK, ki je odobren za uporabo pri bolnikih z AF, kljub temu pa imamo vedno možnost individualne presoje in izbire odmerka, ki ocenjujemo, da je za bolnika najprimernejši. To možnost dopuščajo tudi mednarodna strokovna priporočila za zdravljenje bolnikov z atrijsko fibrilacijo.

Ker so te odločitve pogosto težke, je nujno dobro sodelovanje med bolnikovim lečečim hematologom in zdravnikom v antikoagulacijski ambulanti.

Zaključek

Zdravljenje z zaviralci BTK poveča tveganje za nastop AF in hkrati poveča tveganje za hemoragične zaplete. NOAK so terapija izbora pri večini bolnikov z AF in povečanim tveganjem za trombembolijo, izbira ustreznega zdravila ob tem temelji na upoštevanju kliničnih značilnosti bolnika, lastnosti zdravila in morebitnih interakcij z zaviralci BTK. Priporoča se celovita in multidisciplinarna obravnava bolnikov.

Litaratura

1. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns HJGM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2024;45(36):3314-414.
2. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J.* 2022;43(41):4229-361.

3. Quartermaine C, Ghazi SM, Yasin A, Awan FT, Fradley M, Wiczer T, et al. Cardiovascular Toxicities of BTK Inhibitors in Chronic Lymphocytic Leukemia. *JACC CardioOncol.* 2023;5(5):570-90.
4. Tang CPS, Lip GYH, McCormack T, Lyon AR, Hillmen P, Iyengar S, et al. Management of cardiovascular complications of bruton tyrosine kinase inhibitors. *Br J Haematol.* 2022;196(1):70-8.

Vloga hemostaze pri vnetju

Irena Preložnik Zupan (irena.zupan@kclj.si); Andraž Dobnik
Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

UVOD

Hemostaza je preplet natančno uravnavanih procesov, ki ohranjajo kri v žilah v tekočem stanju. V ravnotežju so dejavniki, ki delujejo v prid strjevanja, in tisti dejavniki, ki ga preprečujejo. Sistem sodeluje z drugimi zapletenimi obrambnimi mehanizmi v telesu, z imunskim sistemom in vnetnim odgovorom.

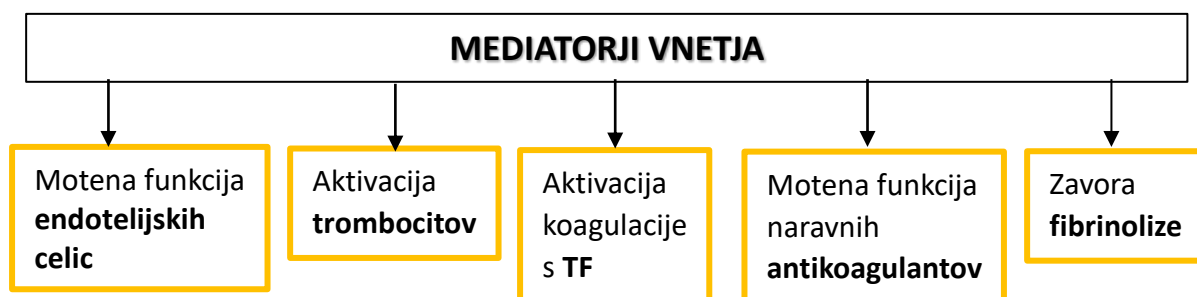
Hemostazo razdelimo v tri glavna obdobja:

1. **Primarna hemostaza:** vključuje nastanek trombocitnega čepa. Poškodba žil povzroči aktivacijo trombocitov, ki se vežejo na endotelij in drug na drugega preko različnih receptorjev in sproščajo dejavnike, ki omogočajo tvorbo krvnega strdka.
2. **Sekundarna hemostaza:** vključuje koagulacijsko kaskado, ki vodi do tvorbe fibrinskega mrežja, ki stabilizira trombocitni čep.
3. **Fibrinoliza:** končni proces hemostaze, ki odstrani krvni strdek po obnovitvi tkiva in omogoči normalen pretok krvi.

Vnetje je kompleksen odziv imunskega sistema na poškodbe tkiva ali prisotnost patogenov. Vnetni mediatorji, **citokini** (npr. IL-1, IL-6 in TNF- α), sprožajo različne procese, ki vplivajo na hemostazo. Ko se sprožijo ti mediatorji, se aktivira tudi posamezni deli hemostaze, kar pripomore k omejitvi širjenja vnetja in okužb, hkrati pa lahko vodi do neželenih zapletov, kot je prekomerna tvorba trombov.

Vnetje in hemostaza sta medsebojno povezana patofiziološka procesa. Tesna interakcija med imunskim sistemom in hemostazo je namenjena poskusu obnovitve normalne funkcije tkiva po poškodbi. Vnetje povzroča aktivacijo hemostaze, le-ta pa vpliva na aktivnost vnetja. Lokalna aktivacija hemostaze je bistveni del obrambe gostitelja pri okužbah in vnetnih stanjih. Tako

hemostaza deluje usklajeno z vnetno kaskado, kar ustvarja na nek način medsebojni krog vnetje-hemostaza, v katerem vsak aktivirani proces spodbuja drugega in oba sistema delujeta v pozitivni povratni zanki. Medsebojni vpliv med imunskim sistemom in hemostazo se pojavi na ravni vseh komponent hemostaze, vključno z endotelijskimi celicami, trombociti, koagulacijsko kaskado, naravnimi antikoagulantni in fibrinolitično aktivnostjo (Slika 1).



Slika 1. Vpliv mediatorjev vnetja na elemente hemostaze. TF – tkivni faktor.

1. Motena funkcija endotelijskih celic

Zdrave endotelijske celice (EC) imajo osrednjo vlogo v ohranjanju ravnotežja med vnetnimi procesi in hemostazo. V zdravem stanju proizvajajo številne sestavine z antikoagulantnimi, protivnetnimi in profibrinolitičnimi lastnostmi, ki fiziološko zavirajo adhezijo trombocitov in nastanek tromba v zdravi žili. V pogojih vnetja se funkcija endotelija spremeni. Provnetni citokini, TNF- α , IL-1 in IL-6 so ključni pri posredovanju prokoagulacijskih učinkov. EC se odzivajo na citokine, ki jih izražajo in sproščajo vnetne celice, kot so aktivirani levkociti, lahko pa tudi same sproščajo citokine in tako okrepijo hemostatski odziv v vnetnih stanjih. EC igrajo pomembno vlogo pri vseh mehanizmih, ki prispevajo k motnjam hemostaze ob vnetju, vključno z aktivacijo trombocitov in drugih vnetnih celic (zlasti levkocitov), sprožijo in regulirajo nastajanja trombina preko tkivnega faktorja (TF) in oslabijo delovanje fizioloških antikoagulantov in fibrinolitično aktivnost. Protein C (PC) in inhibitor poti tkivnega faktorja (TFPI), sta povezana z endotelijem, tako da imajo EC ključno vlogo pri ohranjanju delovanja teh antikoagulantnih mehanizmov. Tudi kot glavni proizvajalec tkivnega

aktivatorja plazminogena (tPA) in njegovega inhibitorja (PAI-1), imajo EC očitno vlogo pri zavori fibrinolitični aktivnosti v vnetnih stanjih. Vse te spremembe EC vodijo do izpostavljenosti prokoagulantnih komponent krvi in prispevajo k protrombotičnemu stanju ob vnetju.

2. Aktivacija trombocitov ob vnetju

Trombociti igrajo osrednjo vlogo v začetni fazi hemostaze, vendar so prav tako ključni posredniki vnetja. Po poškodbi EC se trombociti aktivirajo, vežejo se na mesto poškodbe in tvorijo primarni tromb. Ta proces je posredovan z adhezijo trombocitov preko interakcije med **glikoproteinom Ib/IX/V** in **von Willebrandovim faktorjem (vWF)**, ki je prisoten na izpostavljenem subendotelijskem tkivu.

Ko se trombociti aktivirajo, sproščajo vrsto provnetnih mediatorjev, vključno z:

- **Trombocitnim faktorjem 4 (PF4)**, ki privablja monocite in nevtralizira učinek heparina.
- **Beta-tromboglobulinom**, ki spodbuja kemotakso nevtrofilcev.
- **ADP, trombinom in tromboksanom A2 (TXA2)**, ki dodatno aktivirajo sosednje trombocite in izboljšujejo vazokonstrikcijo.

Aktivirani trombociti izrazijo na površini tudi **P-selektin**, adhezijski receptor iz alfa granul, ki omogoča adhezijo levkocitov na aktivirane trombocite. To je pomemben korak pri privabljanju imunskih vnetnih celic, kot so nevtrofilci in monociti, ki sodelujejo pri lokalnem vnetnem odzivu. Levkocitov se povežejo s P-selektinom preko njihovega **PSGL-1 (P-selektinskega glikoproteinskega liganda 1)**, kar je ključno za njihovo nadaljnjo aktivacijo.

3. Aktivacija koagulacijske kaskade

Med vnetjem pride do aktivacije koagulacijske kaskade na več ravneh. Ena izmed ključnih poti med vnetjem je **ekstrinzična koagulacijska pot**, ki jo sproži TF, transmembranski protein, ki ga izražajo različne celice, vključno s krvnimi celicami in EC. Prisoten je tudi v vseh krvno-tkivnih pregradah, kot je subendotelijsko tkivo, tako da se koagulacija lahko hitro sproži, ko je endotelijska pregrada porušena. TF nato aktivira **faktor VII**, kar vodi v tvorbo trombina in nato fibrina.

Trombin je molekula s številnimi fiziološkimi funkcijami. Je eden najmočnejših aktivatorjev trombocitov in prav tako sodeluje pri povratni aktivaciji koagulacijskih faktorjev V, VIII, XI in XIII. Prav tako ima pomembno proinflamatorno aktivnost, kot je aktivacija vnetnih celic (levkocitov in EC) s posledično povečano proizvodnjo vnetnih mediatorjev ter povečano adhezijo in kemotakso levkocitov. Trombin je pomemben regulator celične aktivacije z vezavo na proteaza aktivirajoče receptorje (PAR), izražene na trombocitih, levkocitih in EC. To predstavlja glavni mehanizem, s katerim aktivirana hemostaza poveča začetni vnetni odziv. Povečana raven trombina je lahko koristna pri omejevanju okužb, saj lokalizira patogene znotraj krvnih strdkov. Vendar pa prekomerna aktivacija trombina prispeva k patološkim stanjem, kot so **tromboze** in **diseminirana intravaskularna koagulacija (DIC)**, kjer se trombi nenadzorovano tvorijo po telesu.

4. Motena funkcija naravnih antikoagulantov

V koagulacijski kaskadi sodelujejo 3 glavni mehanizmi inhibicije koagulacije, ki preprečujejo spontane tromboze in razvoj diseminirane intravaskularne koagulacije: antitrombin (AT), prot proteina C (prot C) in TFPI. Njihova glavna naloga je preprečiti strjevanje krvi v fizioloških pogojih in upočasniti aktivirano koagulacijsko kaskado po žilni poškodbi. Ob motnjah hemostaze, ki jih povzročijo vnetje, je lahko okvarjeno delovanje vseh treh poti, kar predstavlja pomemben mehanizem prokoagulantnega stanja pri vnetju.

5. Fibrinoliza in vnetje

Po stabilizaciji krvnih strdkov mora telo aktivirati sistem, ki strdke raztopi, ko se tkivo zaceli. **Plazmin**, encim, ki razgrajuje fibrin, je odgovoren za ta proces. Vendar pa vnetni mediatorji lahko zavirajo fibrinolizo. Na primer, **plazminogen aktivator inhibitor 1 (PAI-1)**, ki ga sproščajo aktivirane endotelijske celice in trombociti med vnetjem, zavira aktivacijo plazmina, kar podaljša prisotnost trombov in lahko vodi v patološke razmere.

PATOLOŠKE POSLEDICE MOTENE HEMOSTAZE MED VNETJEM

Vnetni procesi, ki aktivirajo hemostazo, lahko povzročijo resna patološka stanja. Ena izmed najresnejših posledic je diseminirana intravaskularna koagulacija (DIC), stanje, pri katerem pride do nenadzorovane aktivacije koagulacije, kar vodi v tvorbo strdkov po celotnem telesu. DIC je pogosto povezan s septičnim šokom, hudo okužbo ali poškodbo, kjer vnetni mediatorji močno aktivirajo koagulacijski sistem. Vnetne bolezni, kot so ateroskleroza, revmatoidni artritis in kronične vnetne črevesne bolezni itd., so povezane s povečanim tveganjem za tvorbo trombov, saj vnetni mediatorji spodbujajo endotelijsko disfunkcijo in nastanek trombov.

ZAKLJUČEK

Hemostaza in vnetje sta tesno prepletena sistema, ki sodelujeta pri zaščiti telesa pred poškodbami in okužbami. Medtem ko je aktivacija hemostaze ključna za omejevanje krvavitve in lokalizacijo okužbe, lahko prekomerna aktivacija koagulacije med vnetjem vodi do patoloških stanj, kot so tromboza, DIC in kronične bolezni. Razumevanje teh interakcij je ključno za razvoj novih zdravljenj v povezavi z vnetjem in hemostazo.

Literatura

1. Anžej Doma S, Faganel B, Fink M, Gašljević G, Podgornik H, Preložnik Zupan I, et al. HEMOSTAZA skozi klinične primere. Ljubljana: Združenje hematologov Slovenije; 2022.
2. Margetic S. Inflammation and haemostasis. *Biochemia Medica*. 2012;22(1):49–62.
3. Kaiser R, Escaig R, Nicolai L. Hemostasis without clot formation: how platelets guard the vasculature in inflammation, infection, and malignancy. *Blood*. 2023; 142(17):1413-25.
4. Nicolai L, Massberg S. Platelets as key players in inflammation and infection. *Curr Opin Hematol*. 2020;27(1):34-40.

5. Girardis M , David S, Ferrer R, Helms J, Juffermans NP, Martin-Loeches I, et al. Understanding, assessing and treating immune, endothelial and haemostasis dysfunctions in bacterial sepsis. *Intensive Care Med.* 2024;50:1580–92.

Vloga hemostaze na angiogenezo in celjenje

Matej Grižančič ¹ (matej.grizancic@sb-izola.si), Saša Anžej Doma, dr. med.^{2,3}

¹Splošna bolnišnica Izola

²Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

³Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta

Proces hemostaze poteka vzporedno z angiogenezo in celjenjem tkiv. Vedno več študij dokazuje povezanost v delovanju različnih dejavnikov hemostaze na ravni celostne žile homeostaze. Faktorji (F) strjevanja krvi in trombociti se poleg svojih "poglavitnih" nalog v primarni in sekundarni hemostazi neposredno vključujejo v procese vnetja in celjenja, v embriogenezo, pa tudi v patološke procese, kot sta rast tumorjev in metastaze. V prispevku so predstavljena nova dognanja s tega področja.

Koagulacijska kaskada je dobro reguliran proces interakcij med faktorji strjevanja krvi in njihovimi zaviralci. Vse te beljakovine pa delujejo tudi na endotelijske celice. Vežejo se na receptorje endotelijskih celic (na primer G-protein vezane receptorje, receptorje tirozinskih kinaz, raznovrstne integrine), prožijo spekter signalnih poti in tako vplivajo na angiogenezo, proliferacijo, migracijo, stabilnost in permeabilnost endotelijskih celic. Ve se, da ima trombin številne učinke na endotelij s pretežno proangiogenim rezultatom. Proangiogeno vlogo imajo tudi tkivni faktor (pomembno pri metastaziranju), FI, FVII in FXII. Antitrombin ima močan antiangiogen, pa tudi protivneten učinek, posredovan z vezavo heparan sulfatnih proteoglikanov na površino endotelijskih celic in povečanjem prostaciklina. Zaenkrat še ni povsem jasno, ali faktorji strjevanja krvi lahko delujejo tudi individualno, izven zaporedij, ki so v koagulacijski kaskadi. FVIII se izraža pri številnih tumorjih neodvisno od von Willebrandovega faktorja (vWF), kar nakazuje na možno vlogo FVIII v patofiziologiji raka [1].

Za vWF danes vemo, da se poleg FVIII, kolagena in trombocitov veže še na preko 60 drugih ligandov. To je verjetno posledica dejstva, da je vWF velika adhezivna molekula, ki je v plazmi

prisotna v višji koncentraciji kot večina ostalih koagulacijskih beljakovin, je tudi močno in spremenljivo glikozilirana, poleg tega se tudi veže v različne multimere, kar vse vpliva na interakcije z ligandi. Na ta način vpliva na svojo biosintezo, proteolizo in izčistek, obratno pa tudi vpliva na funkcionalne značilnosti nekaterih od teh ligandov. Izkazalo se je, da ima vWF poleg ključne vloge v procesih hemostaze vlogo tudi pri vnetju, celjenju ran, angiogenezi in metabolizmu kosti.

vWF neposredno vpliva na vnetni proces tako, da regulira žilno prepustnost in ekstravazacijo polimorfonuklearnih levkocitov v vneta tkiva. Z direktno vezavo na membranske receptorje pospeši proces glikolize v makrofagih in spodbuja sproščanje vnetnih citokinov in kemokinov. Poleg tega so dokazali vezavo vWF na dendritične celice in različne komponente komplemента. vWF ima na angiogenezo predvsem inhibitoren učinek. Znano je, da so ljudje s prirojeno ali pridobljeno von Willebrandovo bolezi (vWB) nagnjeni k nastanku angiodisplazij v prebavnem traktu. Te so izrazitejše pri tipih bolezi, kjer primanjkuje multimer z visoko molekulsko maso oz. kjer je aktivnost vWF nižja [2,3]. vWF vpliva na celjenje ran preko vezave na rastni dejavnik VEGF-A (žilni endotelijski rastni faktor A) in FGF-2 (fibroblastni rastni faktor 2), ki v plazmi krožita v kompleksu skupaj s vWF. Z vezavo na gladkomišične celice žil vpliva vWF na vazokonstrikcijo, vazodilatacijo in krvni tlak, pa tudi na aterosklerozo. Nehemostatske funkcije vWF direktno vlivajo na patogene mehanizme tudi pri sepsi, malariji, COVID-u 19, srpastocelični anemiji, jetrni bolezi in nekaterih malignomih (dojka, ščitnica, želodec). Močne menstrualne krvavitve pri blažjih oblikah vWB (vWF 30-50%) se da razložiti tudi z vplivom vWF na vnetje, celjenje in lokalno angiogenezo v maternici [2,3].

Tudi trombociti nimajo vloge samo pri nastanku krvnih strdkov, temveč so udeleženi pri ohranjanju žilne integritete. Samostojno delujejo na mikrobe z migracijo, izločanjem antimikrobnih agensov in aktivacijo levkocitov (na primer spodbujajo vzpostavitev NET - nevtrofilnih zunajceličnih pasti). Pri različnih vrstah vnetja, infekcijah in malignomih nastajajo t.i. "vnetne krvavitve". Ekstravazacija imunskih celic okvari žilno integriteto, trombociti pa zaznajo nahajališča ekstravazacije (verjetno zaradi depozicije fibrinogena) in prekrijejo poškodbe žilne stene infiltrirajočih nevtrofilcev, tako da interagirajo z imunskimi in endotelijskimi celicami. Pri

tem ne pride do tvorbe popolnih strdkov. Na samo integriteto endotelijskih celic trombociti delujejo še s sproščanjem proangiogenih citokinov in rastnih faktorjev. Ali pride do krvavitve, je močno odvisno od dejavnikov, specifičnih za tkivo in okolje. Edini dejavnik, ki se je izkazal za ključnega pri krvavitvah v večini živalskih modelov, je trombocitopenija, ki je povezana z vnetno krvavitvijo v možganih in pljučih bolnikov s hudim vnetjem. Nova dognanja sicer kažejo, da huda trombocitopenija sama po sebi ne povzroča krvavitev, vendar poveča žilno permeabilnost za majhne molekule. Do krvavitev pride ob dodatnih dejavnikih; vnetnih reakcijah, mehanskem stresu, porastu tlaka ali na predhodno poškodovanih mestih. Predilekcijska mesta so sluznice. Vendar pa imata zmanjšana integriteta žilne stene in vnetne krvavitve v lokalizirani obliki tudi ugodne učinke na celjenje (primer protivnetnega delovanja sproščene hemoglobina) [4].

Pojem "imunska tromboza" pomeni komunikacijo med imunskim sistemom in koagulacijsko kaskado, ki je ključna za nastanek venske tromboze. Ob stazi krvi se endotelijske celice aktivirajo, sprostijo vsebino Weibel-Paladejevih telesc (zaradi zmanjšane nastajanja dušikovega oksida - NO) in na membrani vzpostavijo adhezijske molekule za trombocite in vnetne celice. Lokalna hipoksija, ki pri tem nastane v žilni steni, vodi v privabljanje imunskih celic in nastajanje trombina. Hkrati tkivni faktor poleg svoje vloge v hemostazi dodatno spodbuja sproščanje vnetnih mediatorjev in adhezijskih molekul. Endotelijske celice aktivirajo imunske celice k tvorbi NET, ki poleg svoje antimikrobne vloge delujejo kot aktivirajoča površina za trombocite in zavirajo fibrinolizo ter tako (poleg fibrina) učvrstijo tromb. V različnih študijah so zmanjšali vensko trombozo z zaviranjem NET-oze (tudi z uporabo hidroksiklorokina). Podobno degranulacija mastocitov, kot tudi ostale imunske celice (monociti, makrofagi, eozinofilci) in komplement ravno tako delujejo protrombotično, kar namiguje, da bi lahko z modulacijo vnetnega odgovora zmanjšali tveganje krvavitev pri zdravljenju venskih tromboz z antikoagulantnimi zdravili. Primer je povečanje nastajanja NO z uživanjem omega-3 maščobnih kislin, kar naj bi pri starejših ljudeh zmanjšalo tveganje za vensko trombozo po operaciji. Različne študije poudarjajo tudi vpliv faktorja XI na imunski sistem. Njegova inhibicija deluje antikoagulantno in protivnetno brez večjega tveganja za krvavitve (5).

Hemostaza in srčno-žilno tveganje sta odvisni tudi od krvne skupine ABO. Krvna skupina ABO vpliva na več vidikov biologije vWF. Koncentracija vWf antigena ima v zdravi populaciji širok razpon (50-200 IU/dL), vendar je pri osebah s skupino 0 do 25% nižja kot pri osebah z ne-0 krvno grupo, poleg tega pa naj bi bil pri osebah krvne skupine 0 vWF občutljivejši na proteolizo z ADAMTS13 in interakcije s trombociti zmanjšane. Pri ljudeh s krvno skupino 0 je tako tveganje za tromboembolizme najmanjše, vendar mehanizmi na celični ravni niso še povsem znani. Vemo, da antigene krvnih skupin najdemo tako na trombocitih kot vWF, hkrati pa ima krvna skupina vpliv tudi na ostale vloge vWF (prirojeno imunost, zavrtju angiogeneze, spodbujanju celjenja in apoptozo tumorskih celic) [6].

Litaratura

1. Olgasi C, Assanelli S, Cucci A, Follenzi A. Hemostasis and endothelial functionality: the double face of coagulation factors. *Haematologica*. 2024;109(7):2041-2048. doi: 10.3324/haematol.2022.282272.
2. Atiq F, O'Donnell JS. Novel functions for von Willebrand factor. *Blood*. 2024;144(12):1247-1256. doi: 10.1182/blood.2023021915.
3. Randi AM, Smith KE, Castaman G. von Willebrand factor regulation of blood vessel formation. *Blood*. 2018;132(2):132-140. doi: 10.1182/blood-2018-01-769018.
4. Kaiser R, Escaig R, Nicolai L. Hemostasis without clot formation: how platelets guard the vasculature in inflammation, infection, and malignancy. *Blood*. 2023;142(17):1413-1425. doi: 10.1182/blood.2023020535.
5. Rayes J, Brill A. Hot under the clot: venous thrombogenesis is an inflammatory process. *Blood*. 2024;144(5):477-489. doi: 10.1182/blood.2023022522.
6. Ward SE, O'Sullivan JM, O'Donnell JS. The relationship between ABO blood group, von Willebrand factor, and primary hemostasis. *Blood*. 2020;136(25):2864-2874. doi: 10.1182/blood.2020005843.

Prirojene motnje delovanja trombocitov

Gorazd Jakoš (gorazd.jakos@kclj.si), Karla Renner
Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Uvod

Prirojene motnje delovanja trombocitov (PMDT) predstavljajo široko skupino motenj z različno izraženim fenotipom krvavitev. Nekatere med njimi lahko spremlja trombocitopenija, pri drugih pa so lahko osnovne hematološke preiskave, vključno s presejalnimi testi hemostaze, normalne. Prizadete so lahko vse stopnje primarne hemostaze, katere končni cilj je tvorba trombocitnega strdka na mestu poškodbe žilne stene. Ključne štiri stopnje so: adhezija trombocitov na žilni subendotelij na mestu poškodbe, aktivacija trombocitov in izločanje vsebine granul, medsebojna agregacija trombocitov in interakcija trombocitov s faktorji strjevanja, kar vodi v tvorbo fibrina. PMDT so redka bolezenska stanja in pogosto predstavljajo diagnostični izziv. V nadaljevanju so predstavljene nekatere PMDT, ob kakšni anamnezi in klinični sliki pomislimo nanje, katere preiskovalne metode uporabimo in na koncu prispevka kako bolnike obravnavamo.

Funkcija trombocitov in njene dedne motnje

Trombociti se ob poškodbi vežejo na vaskularni subendotelij preko glikoproteinskih receptorjev na površini trombocitov. Med pomembnejše spadajo: receptorja $\alpha 2\beta 1$ (predhodno GPIa/IIa) in GPVI, ki vežeta kolagen, receptor GPIb/IX/V, ki se preko vezave na vWF veže na kolagen in pripomore k agregaciji ob visokih strižnih silah ter receptor integrin $\alpha IIb\beta 3$ (predhodno GPIIb/IIIa), ki se veže na fibrinogen in fibronektin. Genetske variante v genih, ki kodirajo receptor integrin $\alpha IIb\beta 3$, povzročijo nastanek **Glanzmannove trombastenije**, redke (1 na 1 milijon), avtosomno recesivne dedne motnje funkcije trombocitov (1). Zaradi okvare receptorja integrin $\alpha IIb\beta 3$ je odsotna agregacija z večino agonistov z izjemo ristocetina, ker ta ni odvisna od vezave s fibrinogenom. Genetske variante, ki kodirajo komponente GPIb/IX receptorskega kompleksa povzročijo moteno vezavo trombocitov s vWF na področje poškodbe žilnega endotela. Posledica je **Bernard-Soulier sindrom**, katerega prevalenca je tudi 1 na 1 milijon in se v večini primerov

deduje avtosomno recesivno (1). Običajno ga spremljajo blaga do zmerna trombocitopenija, gigantski trombociti ter različno izražen fenotip krvavitv.

Ob aktivaciji trombocitov pride do spremembe oblike in razporeditve površinskih receptorjev ter sproščanja vsebine trombocitnih granul, kar povzroči agregacijo med posameznimi trombociti. Genetske variante v genih za receptorje za agoniste in za ključne proteine v sintezi zrnca lahko povzročijo redke PMDT.

Motnja skladiščenja substanc v alfa zrncah vodi v razvoj t.i. **sindrom sivih trombocitov**, za katerega so značilni odsotna azurofilna zrnca, progresivna trombocitopenija, mielofibroza, splenomegalija in povišane vrednosti vitamina B12 (1). Motnje skladiščenja substanc v gostih zrncah spremljajo sindroma **Chediak-Higashi in Hermansky-Pudlak**. Selektivno povečana ekspresija urokinaznega tipa aktivatorja plazminogena (uPA) zaradi variante v genu PLAU v megakariocitih in trombocitih vodi v povečano razgradnjo plazminogena v plazmin, razgradnjo alfa granul in pospešeno fibrinolizo, kar vodi v razvoj t.i. **motnje trombocitov Quebec**, ki se deduje avtosomno dominantno predvsem znotraj skupine Kanadčanov francoskega porekla. Spremljajo jo zakasnele krvavitve, vključno z večjimi hematomi in krvavitvami v mišice in sklepe.

Aktivacija trombocitov povzroči prerazporeditev negativno nabitih fosfolipidov na zunanji del membrane, kar prispeva k tvorbi tenaznega in protrombinaznega kompleksa. Genetsko pogojeno pomanjkanje transmembranskega encima t.i. flipaze (ang. »flippase«), ki v fizioloških razmerah omogoča zgoraj omenjeno prerazporeditev fosfolipidov v membrani, vodi v razvoj **sindroma Scott** (1). V tabeli 1 so navedene še druge prirojene motnje delovanja trombocitov.

PMDT z znižanim ali variabilnim številom trombocitov
Bernard-Soulier sindrom
trombocitni tip vWB
na kromosom X vezana mikrotrombocitopenija s sindromom Wiscott-Aldrich
na kromosom X vezana makrotrombocitopenija
avtosomna dominantna trombocitopenija z normalno velikostjo trombocitov, povezana z mutacijo MYH9 (ang. myosin heavy chain)
Sindrom sivih trombocitov (ang. Gray platelet syndrome)
sindrom Paris-Trousseau
Motnja trombocitov Quebec (ang. Quebec platelet disorder)
sindrom TAR
družinska motnja trombocitov z nagnjenostjo k razvoju mieloidne maligne neoplazme
PMDT z normalnim številom trombocitov
Glanzmannova trombastenija
nenormalnosti receptorja (P2Y12) za ADP
aspirinu podobne motnje (angl. Aspirin-like defects)
motnje skladiščenja substanc (angl. "storage-pool" disease) v gostih trombocitnih zrnih (sindrom Hermansky-Pudlak, sindrom Chediak-Higashi in Grisellijev sindrom)
motnje skladiščenja substanc v zrnih alfa (sindrom ARC (angl. arthrogryposis, renal tubular acidosis, cholestasis)
Motnje izločanja substanc iz zrn trombocitov
Sindrom Scott

Tabela 1. Razvrstitev prirojenih motenj delovanja trombocitov glede na vrednosti trombocitov

Anamneza in klinična slika

K sumu na PMDT nas usmerijo anamnestični podatki o prekomernih krvavitvah glede na vzrok krvavitve in stopnjo ev. trombocitopenije (pri PMDT za katero je značilna tudi trombocitopenija). Ostali testi hemostaze ne pokažejo odstopanj. Na PMDT pomislimo pri trombocitopenijah, ki spominjajo na ITP in so na zdravljenje odporne. Prav tako nas usmerja družinska prizadetost in specifični znaki v sklopu sindromskih obolenj (1). Krvavitve se kažejo v obliki kožnih sufuzij, epistaks, prekomernih menstrualnih krvavitev, krvavitev ob porodu ali se izrazijo ob invazivnih posegih. Pri ženskah se PMDT odkrijejo hitreje, saj je hemostatski sistem izzvan s fiziološkimi krvavitvami (menstruacijo, porodi), medtem ko jih pri moških navadno prepoznamo šele zaradi

prekomernih krvavitve po poškodbah ali operativnih posegih. Pri hudih oblikah PMDT, kjer je funkcija trombocitov močno motena, lahko nastopijo tudi spontane krvavitve.

Preiskave za opredelitev trombocitopatij

Trombocitne motnje se lahko kažejo s trombocitopenijo, vendar normalno število trombocitov ne izključuje motenega delovanja. **Krvna slika** in morfologija trombocitov sta pri večini normalni, določene spremembe pa so specifične. **Manjši trombociti** so značilni za sindrom Wiskott-Aldrich, pomanjkanje ARPC1B, kongenitalno avtosomno recesivno trombocitopenijo z majhnimi trombociti in PTPRJ-povezano trombocitopenijo. **Gigantske trombocite** opazimo pri sindromu Bernard-Soulier, sindromu sivih trombocitov, MYH9-povezani bolezni in sindromu Paris-Trousseau. **Hipogranulirani trombociti** kažejo na motnjo skladiščenja substanc v zrnih trombocitov.

Za oceno funkcije trombocitov imamo na voljo zapiralne čase. **Zapiralni časi (ZČ)** so pri izrazitih motnjah trombocitne funkcije praviloma podaljšani, ne zaznajo pa blagih motenj delovanja. Zato ob normalnih vrednostih ZČ motnje ne moremo izključiti. Zlati standard za opredelitev funkcije trombocitov predstavlja optična **agregometrija**. Odsotnost agregacije z ristocetinom je značilna za sindrom Bernard-Soulier in je odraz pomanjkanja glikoproteinskega receptorja GPIb/IX/V, ki se v fizioloških razmerah po aplikaciji ristocetina preko vWF veže na kolagen. Nasprotno je pri Glanzmannovi trombasteniji minimalna ali odsotna agregacija z večino agonistov (ADP, adrenalinom, trombinom in kolagenom), kar je posledica okvarjenega receptorja $\alpha 2b\beta 3$, odgovor na ristocetin pa je (v zmanjšani meri) še vedno prisoten. **Pretočna citometrija** pri Glanzmannovi trombasteniji pokaže odsotnost celičnih označevalcev CD41 in CD61, odsotnost CD42a in CD42b kaže na Bernard-Soulierov sindrom (2). Pozitiven izvid optične agregometrije za enega samega agonista (z izjemo ristocina) je pogosto lažno pozitiven, motena agregacija z več agonisti hkrati pa napoveduje motnjo v agregaciji trombocitov(1). V praksi je za izključitev lažno pozitivnih najdb agregometrijo smiselno ponavljati. **Genetsko testiranje** je smiselno šele po klinični oceni in opravljeni agregometriji. Najdba genetskih nepravilnosti nam je nemalokrat v pomoč pri dokončni

opredelitvi motnje, hkrati omogoča tudi genetsko svetovanje pri sorodnikih, zlasti v prvem kolenu. Široka uporabnost genetskih testiranj je vprašljiva, saj patogeneza številnih genetskih različic, ki jih lahko odkrijemo, ostaja nejasna.

Zdravljenje

Pomemben del obravnave predstavljajo preventivni ukrepi, s katerimi zmanjšamo možnosti za krvavitve. Bolnikom odsvetujemo zdravila, ki dodatno motijo funkcijo trombocitov (acetilsalicilno kislino, nesteroidne antirevmatike). Na invazivne posege jih ustrezno pripravimo. Skrbimo, da ob kroničnih krvavitvah, ki jih ne moremo vedno preprečiti, ne razvijejo anemije zaradi pomanjkanja železa. Posebno pozornost posvečamo nosečnicam, da ne pride do krvavitve ob porodu. Bolniki morajo imeti ustrezno zobozdravstveno oskrbo, s katero zmanjšamo potrebo po invazivnih posegih v ustni votlini. Bolniki s potrjeno PMDT so vpisani v register bolnikov z motnjami strjevanja krvi in prejmejo izkaznico z vpisano vrsto PMDT ter ustreznimi ukrepi ob krvavitvi.

Kadar bolniki potrebujejo invazivni poseg, je zelo pomembna priprava z antifibrinolitičnim (traneksamično kislino), ter dobra kirurška hemostaza. Pri večjih posegih ali nevarnih krvavitvah lahko pri nekaterih vrstah PMDT uporabimo dezmozpresin, ki sprosti vWF iz endogenih zalog ter zviša raven krožečega vWF ter faktorja VIII (1,3). V kolikor ta možnost ni smiselna, je potrebno bolniku transfundirati trombocitno plazmo. Zaradi tveganja za aloimunizacijo smo pri uporabi trombocitne plazme restriktivni in jo uporabljamo le ob življenjsko ogrožajočih krvavitvah ali večjih operacijah. Običajno zadostuje 1 enota trombocitne plazme. V kolikor je možno, izbiramo HLA-skladne pripravke (kar je redko na voljo). Pri bolnikih s sočasno imunsko oslabiljenostjo uporabljamo obsevane pripravke trombocitov, da zmanjšamo tveganje za razvoj bolezni presadka proti gostitelju (1). Kot učinkovito premostitveno zdravljenje pri Glanzmannovi trombasteniji in Bernard Soulier-jevem sindromu se je izkazal tudi aktivirani rekombinantni faktor VII (rVIIa) (5).

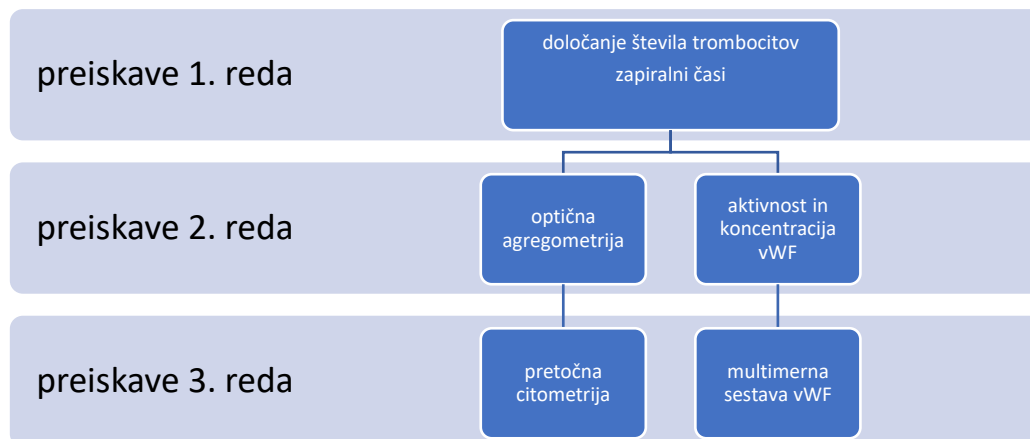
Bolnice z motnjami v funkciji trombocitov so zaradi prekomernih menstrualnih krvavitev pogosto anemične zaradi pomanjkanja železa. Ključno je, da železo v zadostni meri in pravočasno

nadomeščamo. Pomembne krvavitve so med nosečnostjo redke, najbolj se s krvavitvami zapleta v poporodnem obdobju (40-50%)(6,7). V primeru vaginalnega poroda se priporoča dezmpresin in antifibrinolitik, v primeru hujših motenj rVIIa. Enako pripravo porodnica potrebuje tudi za carski rez. Epiduralno anestezijo se zaradi visokega tveganja za nastanek epiduralnega hematoma odsvetuje. Transfuzijo trombocitov uporabimo vedno pri življenje ogrožajočih stanjih (1). Glede na vrsto dedovanja PMDT ustrezno obravnavamo tudi novorojenca.

Zaključek

PMDT so raznolika skupina bolezni in se razlikujejo po mestu napake v primarni hemostazi. Lahko povzročajo motnjo v adheziji, aktivaciji, medsebojni agregaciji ali interakciji trombocitov s faktorji strjevanja. Klinično se kažejo v obliki kožnih sufuzij, epistaks in prekomernih krvavitev ob hemostatskih izzivih. Ob sumu na motnjo v primarni hemostazi opravimo hemogram in diferencialno krvno sliko, ki nam podata informacije o številu ter morfologiji trombocitov ter zapiralne čase, ki nam odražajo funkcijo trombocitov. Zlati standard ocene funkcije trombocitov je optična agregometrija. Zaporedje preiskav je prikazano v Sliki 1.

V nekaterih primerih nam diagnozo pojasni šele genetsko testiranje. Intenzivnost zdravljenja je odvisna od vrste krvavitve oz. tveganja za krvavitev, kadar ima bolnik invazivni poseg. Ključno zdravilo je antifibrinolitik, v nekaterih primerih dodamo dezmpresin ali rVIIa. Zaradi tveganja za aloimunizacijo so transfuzije trombocitne plazme rezervirane predvsem za življenje ogrožajoča stanja. Pri operativnih posegih je za preprečevanje krvavitve pomembna tudi dobra kirurška hemostaza.



Slika 1. Zaporedje preiskav pri opredeljevanju motnje strjevanja krvi na ravni primarne hemostaze (2).

Literatura

1. Connor RF (Ed). UpToDate. V Wolters Kluwer; [citirano 30. avgust 2024]. (Inherited platelet function disorders (IPFDs)). Dostopno na: <https://www.uptodate.com/contents/inherited-platelet-function-disorders-ipfds>
2. Preložnik Zupan I et. al. Hemostaza skozi klinične primere. 1. izdaja. Let. 2022. Ljubljana: Združenje hematologov Slovenije; p58-73 str.
3. Colucci G, Stutz M, Rochat S, Conte T, Pavicic M, Reusser M, idr. The effect of desmopressin on platelet function: a selective enhancement of procoagulant COAT platelets in patients with primary platelet function defects. Blood. 20. marec 2014;123(12):1905–16.
4. Taeuber I, Weibel S, Herrmann E, Neef V, Schlesinger T, Kranke P, idr. Association of Intravenous Tranexamic Acid With Thromboembolic Events and Mortality: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. JAMA Surg. 14. april 2021;156(6):e210884.

5. Poon MC. The Use of Recombinant Activated Factor VII in Patients with Glanzmann's Thrombasthenia. *Thromb Haemost.* marec 2021;121(3):332–40.
6. Fiore M, Sentilhes L, d'Oiron R. How I manage pregnancy in women with Glanzmann thrombasthenia. *Blood.* 28. april 2022;139(17):2632–41.
7. Punt MC, Ruigrok ND, Bloemenkamp KWM, Schutgens REG, Kremer Hovinga ICL, van Galen KPM. Obstetrical bleeding in women with MYH9-related disease-A systematic review. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* marec 2021;27(2):e278–83.

Učinkovitost kombinacije azacitidina in venetoklaksa – naše izkušnje

Mojca Dreisinger

Oddelek za hematologijo in hematološko onkologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor

Uvod

Za akutno mieloično levkemijo (AML) večinoma zbolevalo posamezniki, starejši od 65 let, mediana starosti ob postavitvi diagnoze je 67 let. Vedno boljše poznavanje biologije bolezni in razvoj številnih novih zdravil v zadnjem desetletju je izrazito spremenil način zdravljenja. Zdravljenje postaja individualizirano, prilagojeno bolnikovim psihofizičnim sposobnostim/komorbidnostim in molekularno-citogenetskimi značilnostim AML. Medtem ko se je preživetje mlajših bolnikov z uporabo tarčnih zdravil, ki jih dodajamo intenzivni kemoterapiji, ter napredku v zdravljenju z alogensko presaditvijo krvotvornih matičnih celic (PKMC) izrazito izboljšalo, pri starejših bolnikih nismo dosegli takega napredka. Razloga sta dva; da tako intenzivna kemoterapija kot PKMC za večino starejših bolnikov nista primerna postopka zdravljenja in da imajo starejši pogosteje kot mlajši bolniki neugodne citogenetske (kompleksen kariotip) in molekularno genetske najdbe (*TP53*, *SRSF2* in *ASXL1*), več je tudi sekundarnih in s predhodno terapijo povezanih AML, ki so neodvisno povezane s slabšim izhodom. Nasprotno, AML z ugodno citogenetiko (CBF-AML, *NPM1*), so pri starejših bolnikih z AML bistveno redkejši kot pri mlajših.

Starejši bolniki z AML imajo torej slabši izhod kot mlajši. Na splošno pa velja, da če psihofizično stanje le dopušča, tudi starejši bolniki profitirajo od intenzivne kemoterapije, saj nizko intenzivne sheme običajno ne vodijo v trajno ozdravitev. Danes temelj zdravljenja starejših bolnikov predstavljajo kombinacije HMA z venetoklaksom. Zdravljenje omogoča daljše obdobje brez bolezni, vendar bolniki običajno sčasoma izgubijo odgovor. Znano je, da imajo najboljši odziv na tovrstno shemo bolniki z AML z *NPM1* in *IDH* mutacijo. Slednji bolniki imajo še daljše preživetje pri kombinaciji azacitidin+ivosidenib (IDH1 inhibitor).

Najnovejši podatki iz študije VIALE-A potrjujejo boljšo učinkovitost zdravljenja z azacitidinom v kombinaciji z venetoklaksom. Mediana spremljanja je že 43,2 mesecev, povprečno preživetje ostaja 14,7 mesecev za skupino z dodatkom venetoklaksa in 9,6 mesecev za monoterapijo z azacitidinom. Popolni odgovor in popolni odgovor s citopenijami (CR/CRi) je doseglo 66,8% bolnikov v skupini azacitidin+venetoklaks in 29% v skupini azacitidin+placebo. Najboljše preživetje imajo pričakovano bolniki, ki imajo negativno merljivo preostalo bolezen (MRD). Analiza bolnikov z IDH1 mutacijo je pokazala, da so imeli povprečno celokupno preživetje 10,2 meseca, če so bili zdravljeni s kombinacijo in 2,2 meseca v placebo skupini. Podatki iz AGILE raziskave, ki je vključevala bolnike starejše od 75 let ali s komorbidnostmi in so bili zdravljeni v prvi liniji z ivosidenibom/azacitidinom, kažejo na boljše preživetje v primerjavi s placebo/azacitidin skupino (24 mesecev vs. 7,9 mesecev).

Naši rezultati

V obdobju zadnjih 4 letih, ko imamo na voljo zdravljenje HMA + venetoklaks, smo s tovrstnim zdravljenjem v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor zdravili 28 bolnikov. Njihova povprečna starost je bila 71,6 let, v razponu od 57 do 86 let, 64% je bilo moških. Kot prva linija zdravljenja je bila uporabljena pri 15 (53,6%) bolnikih, kot terapija relapsa v drugi liniji pri 11 bolnikih, v tretji ali še kasnejši liniji pri dveh bolnikih. Trije bolniki so bili refraktarni na intenzivno kemoterapevsko zdravljenje. Citogenetske in molekularno genetske preiskave niso bile opravljene pri vseh bolnikih, na voljo imamo podatke za kariotip 26 bolnikov, od teh jih je imelo neugoden kariotip 5 bolnikov, ugodne citogenetske spremembe je imelo tudi 5 bolnikov, preostali so imeli normalen kariogram. Mutacija *TP53* je bila ugotovljena pri 7 bolnikih, *NPM1* mutacijo smo določili pri 12 bolnikih, pozitivna je bila zgolj pri eni bolnici. *IDH1* mutacije nismo uspeli pri nobenem pri sedmih bolnikih, ki so imeli to preiskavo. V našem centru do sedaj nismo dosledno opravljali molekularno genetskih preiskav, saj še nismo imeli na voljo tarčnega zdravljenja z ivosidenibom v prvi liniji in sama določitev teh mutacij ne bi vplivala na izbiro zdravljenja. Citološki popolni odgovor in citološki popolni odgovor z vztrajajočimi citopenijami (CR, CRi) smo dosegli pri 77% (20/26) bolnikih.

Povprečno število krogov za doseg CR je 1,8 ciklusov. Mediana trajanje remisije je bila 5 mesecev. Mediana preživetja od začetka bolezni je bila 17 mesecev in mediana preživetja od začetka zdravljenja s HMA+venetoklaks 10 mesecev. 18 bolnikov je umrlo, 6 bolnikov zaradi bolezni in 12 zaradi zapletov (okužbe, krvavitve), vendar sta bila samo dva bolnika v remisiji. Trije bolniki so zdravljenje nadaljevali z alogensko presaditvijo krvotvornih matičnih celic.

Zaključek

Vse več je podatkov o zdravljenju AML s kombinacijo azacitidin+venetoklaks izven kliničnih študij. Podatki le teh so precej primerljivi z našimi izkušnjami v Sloveniji. Zavedamo se, da še vedno nimamo dovolj učinkovitega zdravila za bolnike z neugodno citogenetiko in sekundarno ali z zdravljenjem povezano AML. Naši podatki so odraz tudi tega, da kljub zavedanju, da pri teh bolnikih ne bomo dosegli trajne remisije, bolniku želimo ponuditi zdravljenje, četudi je uspeh zdravljenja kratkotrajen.

Literatura

1. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* (2022) 140 (12): 1345–1377.
2. Pratz KW, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, DiNardo CD et al. Long-term follow-up of VIALE-A: Venetoclax and azacitidine in chemotherapy-ineligible untreated acute myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2024 Apr;99(4):615-624.
3. Stéphane De Botton et al. Updated efficacy and safety data from the AGILE study in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia treated with ivosidenib + azacitidine compared to placebo + azacitidine. *JCO*. 41, 7012-7012(2023).
4. Roman Diaz, J.L.; Vazquez Martinez, M.; Khimani, F. New Approaches for the Treatment of AML beyond the 7+3 Regimen: Current Concepts and New Approaches. *Cancers* 2024, 16, 677.

Ali ima avtologna PKMC še mesto pri zdravljenju AML?

Matija Rozman (matija.rozman@kclj.si), Klara Šlajpah
Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Alogenska presaditev krvotvornih matičnih celic (aPKMC) ima jasno mesto kot konsolidacijska terapija pri bolnikih z napovedno neugodno akutno meiloično levkemijo (AML) in nekaterih bolnikih v vmesni prognostični skupini. Vloga avtologne PKMC (avtoPKMC) je v obdobju, ko se je smrtnost zdravljenja z aPKMC zmanjšala in je z izbiro nesorodnega ali haploidentičnega darovalca ter z uvedbo kondicioniranja z zmanjšano intenzivnostjo aPKMC na voljo večini bolnikov, nedorečena.

Alogenska/avtologna PKMC

Glede na ELN priporočila je aPKMC indicirana pri bolnikih, pri katerih je verjetnost za ponovitev bolezni > 35 – 40 %. V to skupino sodijo bolniki s prognostično neugodno AML in večina bolnikov v vmesni prognostični skupini, pri katerih se nekateri centri o aPKMC odločajo na podlagi merljivega preostanka bolezni (MRD). aPKMC je indicirana tudi pri bolnikih v ugodni prognostični skupini, pri katerih po zaključenem zdravljenju ni prišlo do ustreznega upada MRD oz. ta ostaja pozitiven in pri bolnikih z rezistentno boleznijo ali ob ponovitvi AML.

Princip avtoPKMC je uporaba visokodozne kemoterapije (KT) s katero odstranimo ostanek bolezni in uporaba krvotvornih matičnih celic za vzpostavitev lastne hematopoeze. Uporaba je smiselna pri bolnikih s kemosenzitivno boleznijo. Glede na podatke iz literature so kandidati za tovrstno zdravljenje mlajši bolniki z ugodno levkemijo, kot je CBF levkemija in AML z NMP1 mutacijo v

odsotnosti FLT3-ITD in potencialno bolniki v vmesni prognostični skupini z MRD negativno boleznijo. AvtoPKMC predstavlja možnost konsolidacijskega zdravljenja tudi za bolnike pri katerih aPKMC ni izvedljiva zaradi drugih dejavnikov in ne zaradi bolezni same (bolniki brez darovalca, centri z nizkim številom aPKMC). Trenutno nobena glavna priporočila za zdravljenje AML (ELN, NCCN) ne dajejo jasne prednosti avtoPKMC pred konsolidacijo z ID/HD ARA-C pri bolnikih v ugodni prognostični skupini. ELN predlaga razmisliti o uporabi avtoPKMC pri bolnikih v vmesni in prognostično neugodni skupini, ki so sicer kandidati za aPKMC, če so MRD negativni in imajo visoko tveganje za s transplantacijo povezano smrtnost (TRM) v prvi remisiji (CR1). Pri mlajših bolnikih s prognostično neugodno AML, pri katerih aPKMC ni na voljo, ima na podlagi AML-8A raziskave avtoPKMC prednost pred konsolidacijsko KT (ID ARA /12h 6 dni, nato amsacrine 120 mg/m² 3 dni).

Številne študije v preteklosti so pokazale, da lahko avtoPKMC kot konsolidacijsko zdravljenje, ki ni inferiorno srednjim in visokim odmerkom citarabina, varno ponudimo mlajšim bolnikom v ugodni in vmesni prognostični skupini, upoštevaje verjetnost za ponovitev bolezni in preživetje. Verjetnost ponovitve AML po avtoPKCM je tudi v tej skupini sicer najvišja znotraj dveh let. V študiji v katero je bilo vključenih 3567 bolnikov zdravljenih z avtoPKMC med letom 1990 in 2008 v CR1 (86%) in CR2 (14%) s srednjim časom opazovanja 6,9 let se je izkazalo, da je bila celokupna pojavnost relapsa nizka (11 % 5 let in 16 % 10 let po zdravljenju), preživetje brez levkemije (LFS) pa 86 % 5 let po in 76 % 10 let po avtoPKMC. Izključeni so bili bolniki s sekundarno AML. Glavni vpliv na izhod zdravljenja je imel MRD v kostnem mozgu v času zbiranja.

V študiji GIMEMA so s konsolidacijsko avtoPKMC zdravili mlajše bolnike v vmesni prognostični skupini, ki so imeli MRD negativno bolezen, tisti s pozitivnim MRD so bili zdravljeni z aPKMC. 2-letno celokupno preživetje in LFS sta bila 79 % in 61 % pri MRD negativnih ter 70 % in 67 % pri MRD pozitivnih bolnikih. Glede na izsledke študije ima avtoPKMC lahko vlogo pri MRD negativnih bolnikih v ugodni in vmesni prognostični skupini, brez FLT3 mutacije; pri teh ima aloPKMC boljše izide.

Po podatkih EBMT število avtoPKMC pri AML v zadnjih letih pomembno upada in izgublja pomen. Predvsem zaradi pomanjkanja dokazov, ki bi potrjevali prednost avtoPKMC pred drugimi načini zdravljenja, kot sta aPKMC ali intenzivna KT. V regiji jugovzhodne Azije/zahodnega Pacifika (SEAR/WPR) je uporaba avtoPKMC med letoma 2009 in 2016 ostala razmeroma stabilna, kar je v nasprotju s svetovnim trendom, predvsem zaradi hitrega povečanja PKMC, ki je prehitelo razvoj infrastrukture za aPKMC, zlasti v hitro rastočih državah, kot sta Kitajska in Indija.

Delovna skupina za akutno levkemijo (ALWP) pri EBMT je analizirala 1122 odraslih bolnikov iz 196 centrov, presajenih v obdobju 2010-21: 547 jih je prejelo avtoPKMC, 575 pa haploidentično PKMC. Pri bolnikih v vmesni prognostični skupini brez FLT3-ITD mutacije in MRD negativno CR1 je avtoPKMC lahko ustrezna možnost zdravljenja, medtem ko je pri bolnikih s FLT3-ITD boljša haploidentična PKMC. Nedavni rezultati vzdrževalnega zdravljenja z novimi zdravili po aPKMC kažejo, da bi podoben pristop lahko bil primeren tudi po avtoPKMC, kar pa je potrebno nadalje raziskati z dobro zasnovanimi prospektivnimi študijami.

Nekateri avtorji izpostavljajo, da se je toksičnost in umrljivost povezana z avtoPKMC zmanjšala z napredkom podporne terapije in da so ponavljajoči ciklusi citarabina celokupno bolj toksični kot

enkratni način zdravljenja z avtoPKMC. V prid enkratnemu načinu zdravljenja govori tudi daljši celokupni čas hospitalizacij pri konsolidacijah s KT, ob tem daljše celokupno obdobje nevtropenije in večje število daljših hospitalizacij zaradi okužb.

Optimalni režim kondicioniranja pred avtoPKMC ni jasen. V preteklosti so se uporabljali protokoli BU-CY, BU-MEL. Nato je 2017 Gorin s sodelavci primerjal BU-MEL in BU-CY in ugotovil prednosti BU-MEL z manj relapsov (39.5% vs 52%, $p = 0.003$), boljšim LFS (55.4% vs 44.6%; $p = 0.005$) in boljšim celokupnim preživetjem (73.8% vs 63; $p = 0.0007$), s podobno umrljivostjo brez ponovitve bolezni ($p = 0.66$). V uporabi je še edinstven protokol idarubicin in iv/po busulfan, ki je popularen na Kitajskem.

Zaključek

Preživetje po avtoPKMC se je izboljšalo, zato je smiselno ponovno preučiti možnosti zdravljenja AML z avtoPKMC. Glavna skrb pri avtoPKMC ostaja tveganje ponovitve levkemije, zato so trenutne raziskave usmerjene v razvoj strategij za zmanjšanje tega tveganja. Nujno so potrebne prospektivne raziskave za oceno različnih režimov kondicioniranja in učinkov tarčnega zdravljenja, kot so midostaurin, ivosidenib in venetoklaks, na izid zdravljenja z avtoPKMC.

Litaratura

1. Hartmut D, Andrew H., Frederick R. Appelbaum, C Craddock, DiNardo, H et al ; Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood 2022; 140 (12): 1345–1377.
2. Ferrara F, Picardi A. Is There Still a Role for Autologous Stem Cell Transplantation for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia? Cancers (Basel). 2019 Dec 24;12(1):59.

3. Baron F, Efficace F, Cannella L, Willemze R, Vignetti M, Muus P, et al Long-term follow-up of a trial comparing post-remission treatment with autologous or allogeneic bone marrow transplantation or intensive chemotherapy in younger acute myeloid leukemia patients. *Haematologica*. 2020 Jan;105(1):e13-e16.
4. Baron F, Efficace F, Cannella L, Stevens-Kroef M, Amadori S, de Witte T, L. Similar efficacy outcomes with peripheral blood stem cell versus bone marrow for autologous stem cell transplantation in acute myeloid leukemia: Long-term follow-up of the EORTC-GIMEMA randomized AML-10 trial. *Am J Hematol*. 2024 Mar;99(3):486-489.
5. Chen J, Labopin M, Pabst T, Zhang X, Jiang E, Tucci A, et al. Autologous stem cell transplantation in adult patients with intermediate-risk acute myeloid leukemia in first complete remission and no detectable minimal residual disease. A comparative retrospective study with haploidentical transplants of the global committee and the ALWP of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2023 Dec;58(12):1322-1330.
6. Miguel A.S, Pierre F, Martin ST, Elihu H., Bob L, Tomoki et al ; Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood* 2019; 133 (15): 1630–1643.

Novi pristopi pri zdravljenju AML z izgubo TP53

Ana Bošković (ana.boskovic@kclj.si), Matjaž Sever (matjaz.sever@kclj.si)
Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Uvod

Tumor protein 53 (TP53) je najpogosteje mutiran gen pri človeških rakih in pomeni slabo prognozo, saj je p53 pot ključna za supresijo tumorjev. Vendar pa to mutacijo pri bolnikih z de novo akutno mieloično levkemijo (AML) in mielodisplastičnim sindromom (MDS) najdemo redkeje; le v 5-10% primerov ter v 30-40% pri AML/MDS po predhodni citotoksični kemoterapiji (KT) ali obsevanju (RT) in je pogostejša pri starejših bolnikih. TP53 mutirana AML/MDS je bila priznana kot posebna entiteta z izredno slabim celokupnim preživetjem (OS), četudi z zdravljenjem dosežemo popoln odgovor (CR). Po ELN hierarhični klasifikaciji iz leta 2022 ima TP53 prednost pred drugimi klasifikacijami AML/MDS zaradi močnega negativnega vpliva na preživetje. Pri zdravljenju s konvencionalno kemoterapijo dosežemo CR v 20-40% s srednjim OS 4-8 mesecev. Govorimo o intrinzični rezistenci TP53 mutirane mieloične novotvorbe na klasično kemoterapijo, saj le-ta preko stresnih signalov celo ojačajo TP53 klonalno ekspanzijo.

Patofiziologija TP53 mutacije

TP53 je tumor supresorski gen in regulator genomske stabilnosti kodiran na kromosomu 17p13.1. Kodira protein p53 s kratko razpolovno dobo, ki je regulirana s posttranslacijskimi modifikacijami kot so ubikvitinacija, fosforilacija in acetilacija. V primeru da celica ni pod stresom je p53 ubikvitiniran z ubikvitin E3 ligazo MDM2 in razgrajen v proteosomu. V primeru celičnega stresa pa se p53 stabilizira v celičnem jedru s tetramerami in aktivira transkripcijo več kot 150 genov vključenih v celični metabolizem, staranje in apoptozo. Na TP53 funkcijo vplivajo različne genetske spremembe, npr. izguba kromosoma 17 ali njegovega kratkega kraka, mutacije skrajšanega proteina (t.i. truncating mutacije) in drugačnosmiselne mutacije (t.i. missense mutacije) v domeni, ki veže DNA (DBD – ena izmed 5 domen TP53 gena). Missense mutacije so najbolj pogoste. Pri mieloičnih novotvorbah gre večinoma za mutacije na le 6 pomembnih kodonih DBD (t.i. hotspots).

Mutiran p53 je bolj obstojen od nemutiranega (t.i. wild-type) p53 in izgubi svojo funkcijo, poleg tega pa tvori tetramere z wild-type p53 in onemogoča njihovo funkcijo. Poleg tega p53 ustvarja pro-tumorsko in imunosupresivno mikrookolje z višjo T-celično infiltracijo, povišano ekspresijo imunskih kontrolnih točk (t.i. checkpoints) npr. PD-1. Bialelna izguba TP53 gena ima slabši OS kot missense mutacija ali monoalelna izguba gena.

TP53 sama po sebi ni zadostna za razvoj mieloične novotvorbe. Potrebne so dodatne onkogene mutacije ali selekcijski pritisk povzročen s KT, RT ali sindromi odpovedi kostnega mozga. Je pa klinična pot TP53 mutirane mieloične novotvorbe je povezana z variantno alelna frekvenco (VAF) TP53 mutacije na sekvenciranju naslednje generacije (NGS), kjer višji VAF pomeni slabši OS in znižanje oz. nezaznavna TP53 mutacija (VAF <5%) vodi v višji odstotek CR in boljši OS.

Dosedanja terapija

Pri TP53 mieloičnih novotvorbah odgovor na zdravljenje slabo kolerira z OS, kar je bilo razvidno v VIALE-A raziskavi faze III, ki je vodila v odobritev azacitidin + venetoklaks terapije za starejše bolnike in bolnike z več pridruženimi boleznimi (t.i. unfit bolnike) z AML. Pri TP53 mutirani in nemutirani AML je bil odstotek CR podoben, vendar pa je bil OS veliko krajši v TP53 mutirani skupini, in sicer približno 6 mesecev. OS je bil pri TP53 mutirani AML podoben pri venetoklaks + azacitidin kombinaciji in azacitidin monoterapiji (srednji OS 6.6 vs 5.7 mesecev), medtem ko se je kombinacija pri vseh ostalih podskupinah AML izkazala za bolj uspešno.

Številne raziskave so pokazale podoben CR okoli 20-40% in srednji OS 5-7 mesecev pri TP53 mutirani AML zdravljeni z intenzivno indukcijsko kemoterapijo (DA 3 + 7, FLAG/FLAG-IDA ali CPX-351) ali z manj intenzivno kemoterapijo (azacitidin ali decitabin). Pri starejših in unfit bolnikih s TP53 mutirano AML se je v AZA-AML-001 raziskavi faze III azacitidin izkazal za boljšo izbiro kot konvencionalna kemoterapija z boljšim srednji OS (7.2 mesecev vs. 2.4 mesece). Terapija z **azacitidinom +/- venetoklaksom** se trenutno večinoma uporablja v prvi liniji zdravljenja TP53 mutirane AML, posebno pri starejših in unfit bolnikih.

Alogenska presaditev krvotvornih matičnih celic (aloPKMC) predstavlja edino možnost ozdravitve, vendar je tudi tu odgovor veliko slabši v primerjavi s TP53 nemutirano AML z 2-letnim tveganjem za relaps okoli 60% in 3-letnim OS 10-20%. Mieloablativno kondicioniranje ne zmanjšanja tveganja za relaps in kondicioniranje z reducirano intenziteto je celo pokazalo boljši OS. Nezaznana TP53 mutacija oz. VAF<5% pred aloPKMC izboljša preživetje. Po transplantaciji se za preprečevanje relapsa uporablja **infuzija darovalčevih limfocitov (DLI)**, vendar pa se s tem poveča tveganje za akutni in kronični GVHD.

Nove terapije

Številne raziskave agensov vključenih v p53 pot so vodile v razvoj tarčnih terapij za imunske kontrolne točke (npr. CTLA-4, PD-1 in TIM-3), ki so bile raziskovane v monoterapiji ali v kombinaciji s hipometilizirajočim agensom (npr. azacitidin) in BCL-2 inhibitorjem (venetoklaks). V zadnjem obdobju večina objav na temo zdravljenja TP53 mutirane mieloične novotvorbe omenja dve novi terapiji, in sicer APR-246 oz. eprenetapopt in anti-CD47 monoklonsko protitelo magrolimab.

APR-246 ali eprenetapopt je prvi p53 reaktivator z multimodalnim mehanizmom učinkovanja. Kombinacija APR-246 + azacitidina je v dveh zaporednih raziskavah faze II pokazala visok CR (40-50%) in srednji OS 12 mesecev ter OS 27 mesecev pri bolnikih, kjer je sledila aloPKMC. V randomizirani raziskavi faze III s TP53 mutiranim MDS pa ta kombinacija ni statistično pomembno izboljšala CR. APR-246 in azacitidin v nizki dozi sta bila uporabljena kot vzdrževanje po aloPKMC v raziskavi faze II s preživetjem brez ponovitve bolezni (RFS) 14.5 mesecev in OS 20.6 mesecev. Kombinacija APR-246 + azacitidin + venetoklaks za bolnike s TP53 mutirano AML je v raziskavi faze I/II je prav tako pokazala boljši CR 38% s še vedno slabim OS 7.3 mesecev.

Magrolimab je prvo anti-CD47 monoklonsko protitelo. CD47 je antifagocitni protein, ki je pretirano izražen v TP53 mutiranih mieloičnih novotvorbah. Deluje sinergistično v prvi vrsti z azacitidinom in poveča ekspresijo signalov za fagocitozo kot je kalretikulín. Opravljena je bila večja raziskava faze Ib s kombinacijo magrolimaba in azacitidina pri TP53 mutirani AML, kjer so beležili CR 33% in srednji OS 10.8 mesecev. Glede na te rezultate je bila opravljena dvojno slepa raziskava faze III, kjer so primerjali azacitidin + magrolimab vs. azacitidin + venetoklaks, ki pa je bila

zaključena predčasno zaradi slabih izhodov. Poteka raziskava faze I/II za kombinacijo magrolimaba + azacitidina + venetoklaksa kot prva linija za ponovljeno/refraktorno AML (R/R AML) in MDS z visokim tveganjem z beleženim CR 41% in 1-letni OS pri TP53 mutirani podskupini 53% ter pri TP53 nemutirani podskupini 83%. Pričela se je tudi raziskava te kombinacije faze III.

Druge terapije, ki so bile raziskovane v kontekstu TP53 mutirane AML/MDS so **idasanutlin**, oralni inhibitor p53 – MDM2, ki je bil preiskovan v kombinaciji s citarabinom in venetoklaksom, brez bistvenega uspeha, **nivolumab**, protitelo, ki je PD-1 inhibitor, kjer raziskave kombinacije z azacitidinom pri R/R AML še potekajo in **sabatoximab**, protitelo, ki se veže na TIM-3, kjer je raziskava faze Ib na TP53 mutirani AML pokazala CR 40%. Nekatere raziskave na majhnem številu TP53 mutiranih mieloičnih novotvorb s podobnimi rezultati so bile opravljene še za **pivekimab** **sunirin**, ki je CD123 protitelo-kemoterapevtski konjugat, **flotetuzumabu**, ki je CD123xCD3 bispecifični in **pevonedistat**, ki je NEDD8 inhibitor.

Celične terapije kot so **CAR-T** predstavljajo izziv, saj je TP53 mutirana AML pogosto intrinzično rezistentna na CAR-T zaradi neugodnega mikrookolja s povečano imunosupresivno T-regulatorno populacijo.

Zaključek

Bolniki s TP53 mutirano AML/MDS predstavljajo manjši odstotek AML/MDS z izredno neugodno prognozo. Za to skupino bolnikov ne poznamo nobene tarčne terapije. Do sedaj raziskovane nove terapevtske možnosti (eprenetapopt, magrolimab ipd.) so pokazale dober varnostni profil, vendar trenutno še suboptimalne rezultate v večjih raziskavah, potekajo pa še nadaljnje raziskave faze III. AloPKMC ostaja edina možnost ozdravitve z velikim pomenom na vzdrževalni terapiji po transplantaciji za preprečevanje relapsa. Potrebne so nadaljnje raziskave patofiziologije TP53 mutirane MDS/AML, njenega mehanizma za rezistenco, novih terapevtskih možnosti in kombinacij zdravljenja.

Literatura

1. Valeria Santini et al., TP53 Mutations in Acute Leukemias and Myelodysplastic Syndromes: Insights and Treatment Updates. Am Soc Clin Oncol Educ Book 44,
2. Pereira, M.P., Herrity, E. & Kim, D.D. TP53-mutated acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: biology, treatment challenges, and upcoming approaches. Ann Hematol 103, 1049–1067 (2024).
3. Hochman MJ, DeZern AE. SOHO State of the Art Updates and Next Questions: An Update on Higher Risk Myelodysplastic Syndromes. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2024 Sep;24(9):573-582.
4. Kaur, A., Rojek, A.E., Symes, E. et al. Real world predictors of response and 24-month survival in high-grade TP53-mutated myeloid neoplasms. Blood Cancer J. 14, 99 (2024).

Ivosidenib - New targeted therapy for unfit AML patients with IDH1 mutation (Servier symposium)

Dr Lars Fransecky, MD, Universitätsklinik Schleswig-Holstein (UKSH), Kiel, Germany

Introduction

AML occurs mainly in older adults and age at diagnosis is linked with overall survival.¹ Mutation testing affects prognostic and therapeutic decisions.^{4,5} Following recent approvals, guidelines have evolved for intensive chemotherapy ineligible patients and patients with relevant mutations.^{2,3} Isocitrate dehydrogenase 1 mutations (IDH1) are found in 6–10% of AML patients.^{4,5}

Study AGILE was a phase 3, randomized, double-blind trial comparing IDH1 inhibitor ivosidenib + azacitidine (IVO+AZA) with placebo + azacitidine (PBO+AZA) in patients with mutated IDH1 enzyme.⁶ Patients were not fit to receive intensive chemotherapy.⁶ Demographics and baseline patient characteristics were well balanced between both study groups.⁶ Primary endpoint was met.⁶ IVO+AZA significantly improved event-free survival (EFS) and overall survival (OS).⁶ Median OS at median follow-up time 28.6 months was 29.3 months in IVO+AZA group vs 7.9 months in PBO+AZA group.⁷ Higher percentages of patients treated with IVO+AZA vs PBO+AZA achieved complete response (47.2% vs 14.9%).⁶ Only the IVO+AZA treatment group showed an increase in median neutrophil count from baseline.⁶ This finding was consistent with the lower rates of infection in IVO+AZA vs the PBO+AZA arm.⁶ Regardless of baseline transfusion status, a higher proportion of patients receiving IVO+AZA (62.5%) experienced transfusion independence vs those receiving PBO+AZA (51.4%).⁶ Health-related quality of life outcomes, assessed by EORTC QLQ-C30, supported the clinical benefit of IVO+AZA.⁶ Common adverse events of grade 3 or higher included febrile neutropenia (28% with IVO+AZA and 34% with PBO+AZA) and neutropenia (27% and 16%, respectively).⁶ The incidence of infection of any grade was 28% with IVO+AZA and 49% with PBO+AZA.⁶ Differentiation syndrome of any grade occurred in 14% of the patients receiving IVO+AZA and 8% of those receiving PBO+AZA.⁶

Conclusion

Ivosidenib + azacitidine showed significant clinical benefit as compared with placebo and azacitidine.⁶ Febrile neutropenia and infections were less frequent in the IVO+AZA group than in the PBO+AZA group, whereas neutropenia and bleeding were more frequent in the IVO+AZA group.⁶

Literature

1. SEER National Cancer Statistics. 2022, available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html> (accessed September 2024).
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2024
3. Clinical Practice Guidelines – Acute Myeloid Leukaemia in Adult Patients, *Ann Oncol* (2020); 31(0): 0-0.
4. El Achi H and Kanagal-Shamanna R. *Front Oncol*. 2021;11:748250.
5. Patel JPP, et al. *N Engl J Med*. 2012;366:1079–89.
6. Montesinos P, et al. *N Engl J Med*. 2022;386(16):1519–31.
7. De Botton et al. ASCO congress 2023, #P142.

Vpliv imunskega sistema na učinkovitost bispecifikov pri zdravljenju diseminiranega plazmocitoma

Barbara Skopec¹, Nejc Pulko²(nejc.pulko@ukc-mb.si)

¹Klinični oddelek za hematologija, Univerzitetni klinični center Ljubljana.

Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

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

Uvod

Preživetje bolnikov z diseminiranim plazmocitomom (DP) se je s prihodom imunomodulirajočih zdravil, proteosomskih inhibitorjev in anti-CD 38 protiteles pomembno izboljšalo. Kljub napredkom v zdravljenju je obravnava bolnikov z DP še vedno izziv zaradi kompleksnih bioloških značilnosti in razvoja odpornosti na terapijo. Pri teh bolnikih je pričakovano preživetje slabše in potrebujemo nove terapevtske možnosti, kot so bispecifična protitelesa in CAR-T.

Bispecifična protitelesa so izdelane hibridne molekule, ki imajo sposobnost hkratne vezave na dve različni vezavni mesti. Pri DP je en epitop specifičen za T limfocit. Ta je pri trenutno odobrenih zdravilih CD 3. Druga domena veže specifičen antigen plazmocitomskih celic. Pri teklistamabu in elranatamabu je to antigen B-celičnega dozorevanja (BCMA, angl. B cell maturation antigen), pri talkvetamabu pa GPRC5D (angl. G protein-coupled receptor class C group 5 member D). Bispecifično protitelo z vezavo na CD3 in antigen tvori povezavo, ki povzroči uničenje tumorske celice.

BCMA sodi v skupino receptorjev tumor nekrotizirajočega faktorja. Prisoten je skoraj izključno na plazmatkah, na plazmocitomskih celicah pa je njegovo izražanje še poudarjeno. S povezavo z ligandoma BAFF (angl. B-cell activating factor) in APRIL (angl. a proliferation-inducing ligand) povzroči razrast celic in podaljša njihovo preživetje, saj poveča produkcijo anti-apoptotičnih beljakovin. GPRC5D je prav tako prekomerno izražen na membrani plazmocitomskih celic, ob tem je prisoten še v celicah lasnih mešičkov, nohtov in jezika. Njegov pomen v zdravih celicah ni popolnoma pojasnen. CD3 se nahaja na zrelih T celicah in je ključen pri prepoznavi antigenov in

aktivaciji T celičnega imunskega sistema. Vezava bispecifičnega protitelesa povzroči interakcijo med plazmocitomsko celico in T celico, kar vodi do njene aktivacije, proliferacije in sproščanja citotoksičnih molekul (perforin, grancim), ki uničijo plazmocitomsko celico.

Skoraj tretjina bolnikov se na zdravljenje z bispecifičnimi protitelesi ne odzove, to so primarno rezistentni bolniki. Odpornost na zdravljenje z bispecifikami je lahko posledica lastnosti tumorske celice (intrinzična) ali neučinkovitega delovanja imunskega sistema (ekstrinzična).

Spremembe tumorskih celic

Sprememba genetskega zapisa plazmocitomskih celic ob zdravljenju z bispecifičnimi protitelesi, ki vežejo BCMA, je pokazala, da zdravljenje lahko vodi do inaktivacije TNFRSF17 gena, ki kodira BCMA protein. Študija 14 bolnikov s progresom bolezni ob zdravljenju je pokazala prisotnost bialelne inaktivacije pri 6 bolnikih, pri 5 pa monoalelno mutacijo BCMA. Pri preostalih dveh bolnikih je bil prisoten rezistentni klon s spremenjenim genom TNFRSF17. Mutacije v ekstracelularnem delu BCMA spremenijo vezavno mesto bispecifičnih protiteles. Različne mutacije spremenijo senzitivnost na anti-BCMA bispecifična protitelesa. In vitro so dokazali, da se mutacije pojavljajo na tipičnih mestih (t.i. hotspot mutacije) na mestu p.Arg27Pro in p.Pro34del, povzročijo rezistenco na teklistamab in elranatanab, ampak celice ostanejo občutljive na alnuktamab. Pri celicah z mutacijo na mestu p.Ser30del so ugotovili rezistenco na teklistamab, vendar so ostale senzitivne na elranatanab in alnuktamab. Podatke je potrebno potrditi še in vivo, vendar nakazujejo, da bi bolniki, ki so rezistentni na en anti-BCMA bispecifik, lahko bili občutljivi na drugega.

Dve vzporedni študiji sta preiskovali rezistenco na anti-GPRC5D bispecifična protitelesa. Pri bolnikih so dokazali klonalno 12p delecijo, ki nosi zapis lokusa GPRC5D, kar je vodilo do popolne izgube GPRC5D proteina na celični membrani plazmocitomskih celic. Pri GPRC5D genu niso potrdili tipičnih točkovnih mutacij kot pri TNFRSF17 genu.

Pri zdravljenju z bispecifičnimi protitelesi pride do razrasta efektorskih CD8+ T celic in naivnih T celic. Za funkcionalni porast je pomembna interakcija med MHC I in tumorsko celico. Izguba MHC

I na površini tumorja lahko privede do rezistence brez spremembe tarčnega antigena, saj povzroči pomanjkanje naivnih T celic.

Spremembe imunskega sistema

Odgovor na bispecifična protitelesa je odvisen od T celičnega profila, njegove spremembe ali tumorskega mikrookolja, ki ga tvorijo tudi plazmocitomske celice. Sestava mikrookolja je odvisno od predhodnih terapij. Povečanje števila izčrpanih CD8+ T-celic napoveduje slabši odziv na zdravljenje z imunoterapijo. Slab napovedni dejavnik odziva na zdravljenje z bispecifičnimi protitelesi so tudi majhno število T celic, večji odstotek T celic, ki izražajo PD-1 (angl. programmed cell death 1), TIM-3 (angl. T cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3) ali CD 38, večji odstotek T regulatornih celic in manjši delež naivnih T celic.

Interakcija plazmocitomskih celic s stromalnimi celicami deluje imunosupresivno, hkrati pa ščiti plazmocitomske celice pred T celično toksičnostjo. Podobno je Verkleij v svoji raziskavi dokazal, da je učinkovitost talkvetamaba povezana s povečanjem deleža T celic, ki izražajo PD-1, HLA-DR (angl. Human Leukocyte Antigen – DR isotype) in s povečanjem deleža regulatornih T celic. Dodatek pomalidomida je povečal nastanek litičnih T celic in s tem učinkovitost bispecifičnih protiteles. Ob tem pa je bila večja tudi toksičnost terapije in T celična izčrpanost, zato so bolniki imeli zgolj mejni dobrobit v preživetju. Nasprotno je bila v študijah kombinacija s ciklofosfamidom varna in je omogočala daljšo remisijo, znižanje števila regulatornih celic T in manjšo T celično izčrpanost.

Klinični pomen

Določitev molekularnega mehanizma rezistence na bispecifična protitelesa nam omogoča individualno prilagoditev zdravljenja DP. Spremembe, ki vodijo v relaps bolezni nam omogočajo lažjo odločitev glede naslednje linije zdravljenja.

Prisotnost del(12p), kjer je zapis gena GPRC5D, je povezana z večjo možnostjo nastanka odpornih klonov plazmocitomskih celic. Podobno velja tudi za bolnike s prisotno del(16p), ki kodira gen

TNFRSF17. Pregled bolnikov z novoodkritim plazmocitomom je razkril, da so delecije ciljnih antigenov pri nekaterih bolnikih prisotne že pred pričetkom zdravljenja, in sicer TNFRSF17 pri 3 - 8 %, GPRC5D pri 13 - 15 % in CD38 pri 10 % bolnikov. Bolnikov z relapsom bolezni lahko pridobijo nove antigene, ki se nahajajo na kraku kromosoma 1q (FCRL5 in SLAMF7) in bi lahko omogočali nov način zdravljenja. Na učinkovitost terapije z bispecifičnimi protitelesi ne vpliva zgolj genetski zapis ampak tudi ekspresija antigenov. Ekspresija GPRC5D RNK je dokazano manjša pri bolnikih s prisotno t(11;14), kar napoveduje slabši odziv na zdravljenje z bispecifičnimi protitelesi.

Zaporedje izbire zdravljenja z bispecifikimi in CAR-T ima prav tako vpliv na razvoj rezistence. Trenutno imamo na voljo malo podatkov, saj takšnih bolnikov še ni veliko. Glede na podatke, ki jih imamo na voljo, imajo bolniki boljši odgovor na zdravljenje in boljše preživetje, če so najprej zdravljeni s CAR-T in nato z bispecifikimi. Mutacije v genu TNFRSF17 so bile manj pogoste pri bolnikih zdravljenih s CAR-T celično terapijo kot pri tistih, ki so bili zdravljeni z bispecifikimi. To je lahko eden izmed razlogov za uporabo CAR-T v zgodnejših linijah.

Izguba odgovora na zdravljenje zaradi inaktivacije tarčnega antigena napoveduje dober odziv na nadaljnje zdravljenje z imunoterapijo, ki veže drug antigen. Objavljeni so bili podatki, ki prikazujejo dober odziv na zdravljenje s talketamabom po zdravljenju z anti-BCMA bispecifikimi. Pri bolnikih, pri katerih pride do odpovedi terapije zaradi nedelovanja imunskega sistema (T celične izčrpanosti), lahko pričakujemo slabši odziv na zdravljenje s CAR-T ali drugimi bispecifičnimi protitelesi, tudi če vežejo drug antigen ali epitop.

Zaključek

Bispecifična protitelesa predstavljajo eno izmed novih terapevtskih možnosti v zdravljenju DP. Razumevanje mehanizmov odpornosti in iskanje rešitev, kot so kombinacije z drugimi zdravili, ostaja pomembno področje raziskav. Z nadaljnjim napredkom lahko pričakujemo, da bodo bispecifična protitelesa igrala vedno pomembnejšo vlogo v obravnavi DP in pripomogla k boljšim izidom zdravljenja.

Literatura

1. Mikhael J, Ismaila N, Lipe B, Stroopinsky D, Ghobrial IM. Mechanisms of resistance to bispecific T-cell engagers in multiple myeloma and their clinical implications. *Blood Cancer J.* 2022;12(1):15.
2. Cohen AD, Garfall AL, Stadtmauer EA, Milone MC, Lacey SF. BCMA- or GPRC5D-targeting bispecific antibodies in multiple myeloma: efficacy, safety, and resistance mechanisms. *Clin Cancer Res.* 2024;27(12):3207-14.
3. van Kessel B, Oldenburg M, Janssen S, Lubbers J, Melenhorst J, Kersten M, et al. Bispecific antibodies in hematological malignancies: a scoping review. *Cancers (Basel).* 2023;13(4):474.
4. Ferrari S, Robillard N, McWilliams EM, Riether C, Chevassut T, Maura F, et al. Bispecific antibodies in multiple myeloma: advances and challenges. *Nat Med.* 2023;29:1645–55.
5. Ochi T, Konishi T, Takenaka K. Bispecific antibodies for multiple myeloma: past, present and future. *Int J Hematol.* 2024;120(1):23-33.
6. Friedrich MJ, Neri P, Kehl N, et al. The pre-existing T cell landscape determines the response to bispecific T cell engagers in multiple myeloma patients. *Cancer Cell.* 2023;41(4):711-725.
7. Cheng L, Chen L, Shi Y, et al. Efficacy and safety of bispecific antibodies vs. immune checkpoint blockade combination therapy in cancer: a real-world comparison. *Mol Cancer.* 2024;23(1):77.

Učinkovitost mobilizacije krvotvornih matičnih celic po indukcijskem zdravljenju z daratumumabom

Luka Čemažar¹ (luka.cemazar@kclj.si), Jasmina Hauptman Faletič²

1 Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

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

Uvod

Kljub napredku pri zdravljenju diseminiranega plazmocitoma (DP) avtologna presaditev krvotvornih matičnih celic (aPKMC) še vedno predstavlja pomemben del začetnega zdravljenja pri bolnikih, ki so primerni za tovrstno zdravljenje. V Sloveniji uvedemo daratumumab v prvi liniji zdravljenja pri mlajših bolnikih primernih za aPKMC, predvsem pri tistih z večjim bremenom bolezni, in sicer večinoma v naslednjih kombinacijah: DVRD, D-VTD, D-VCD, DVD. Pri tem se pojavlja vprašanje o učinkovitosti mobilizacije krvotvornih matičnih celic (KMC) po indukcijskem zdravljenju z daratumumabom.

Teoretično ozadje

Na mobilizacijo krvotvornih matičnih celic (KMC) vplivajo številni dejavniki, vključno z bolnikovo starostjo, predhodnim zdravljenjem (uporaba monoklonskih protiteles in imunomodulatornih zdravil) ter stanjem osnovne bolezni. Priporočila glede optimalnega števila zbranih KMC so različna, vendar se v večini primerov priporoča zbiranje $\geq 2 \times 10^6$ CD34+/kg na eno PKMC, saj nižje vrednosti negativno vplivajo na vgnezenje («engraftment»). V luči tega smernice priporočajo višje ciljne vrednosti, in sicer $3-4 \times 10^6$ CD34+/kg za eno PKMC

Večji izziv predstavlja izbor ustrezne metode za mobilizacijo matičnih celic. Skladno s smernicami EBMT je za mobilizacijo priporočena kombinacija G-SCF +/- dodatek kemoterapije (ciklofosfamidom). Uporaba pleriksaforja, selektivnega-reverzibilnega antagonista receptorja CXCR4, je priporočena pri tako imenovanih slabih mobilizatorjih KMC (npr. starost > 60

let, uporaba lenalidomida, nizko št. CD34+ pred aferezo). V večini primerov se pri mobilizaciji matičnih celic uporabljata G-CSF, z ali brez dodatka srednjih odmerkov ciklofosfamida (1–3 g/m²). Ob večji uporabi daratumumaba je izbira metode mobilizacije zaenkrat prepuščena lokalnim smernicam ali potrebam posameznega centra. V multicentrični študiji, ki jo je izvedla skupina pod vodstvom dr. Zannetti, so uporabili tudi višje odmerke ciklofosfamida (več kot 3 g/m²), kar je prispevalo k manjši potrebi po uporabi pleriksaforja in k večjemu številu zbranih KMC.

V študiji CASSIOPEIA so primerjali uspešnost zbiranja matičnih celic ter rekonstitucijo kostnega mozga pri bolnikih, ki so prejeli D-VTD v primerjavi z VTD. Izsledki študije so nakazovali, da lahko dodatek daratumumaba k indukcijski terapiji (D-VTD) negativno vpliva na mobilizacijo KMC v primerjavi z VTD. Kljub nižjemu številu zbranih matičnih celic pred aPKMC ($3,6 \times 10^6$ /kg v primerjavi s 5×10^6 /kg) in večji uporabi pleriksaforja (21,7 % proti 7,9 %) v skupini D-VTD, dodatek daratumumaba ni bistveno vplival na učinkovitost in varnost aPKMC.

V študiji GRIFFIN (D-VRD proti VRD) je 46,3 % bolnikov prejelo pleriksafor že na začetku mobilizacije (D-VRD 51,6 %; VRD 40,0 %), medtem ko je 18,3 % bolnikov (D-VRD 20,0 %; VRD 16,3 %) prejelo pleriksafor kot reševalno strategijo. Povprečno število zbranih celic v skupini, ki je prejela indukcijsko terapijo z D-VRD, je bilo $8,3 \times 10^6$ /kg, v skupini z VRD pa $9,4 \times 10^6$ /kg. Zahtevano minimalno število celic, potrebnih za avtologno PKMC, je že v prvem poskusu zbiranja doseglo 93,7 % bolnikov v skupini D-VRD in 98,8 % bolnikov v skupini VRD.

Razlog za slabšo mobilizacijo in zbiranje matičnih celic je verjetno neposredna toksičnost na hematopoetske matične celice ter vpliv CD38 protitelesa na celično adhezijo in kemotaktične lastnosti celic v kostnem mozgu. V študijah so opazili tudi nekoliko podaljšano regeneracijo nevtrofilcev (11 proti 14 dni) in trombocitov (14 proti 15 dni) v skupini, ki je prejela daratumumab med indukcijo, po opravljeni presaditvi matičnih celic. Število prihodnjih ciklov kemoterapevtskega zdravljenja (4 ali 6) v večini primerov ni vplivalo na celotno uspešnost mobilizacije celic. Na podlagi teh podatkov se priporoča tri tedensko prekinitev terapije z daratumumabom pred mobilizacijo celic, glede na 23-dnevni razpolovni čas daratumumaba. V

študijah, kjer so uporabljali daratumumab med indukcijo, je bilo število zbranih matičnih celic prvi dan levkaferoze nižje v primerjavi s kontrolnimi skupinami. Prav tako se je povečalo število dni, potrebnih za levkaferozo, da bi dosegli zadostno število zbranih matičnih celic (1–3 dni).

Naše izkušnje

V obdobju med januarjem 2022 in avgustom 2024 smo v UKC Ljubljana obravnavali 26 bolnikov (mediana starosti 61 let) z DP, ki so pred zbiranjem KMC prejeli kombinacijo zdravil, ki je vsebovala daratumumab. To predstavlja 13 % od skupno 201 bolnikov, pri katerih smo v opazovanem obdobju opravili aPKMC. Najpogostejši shemi zdravljenja sta bili DVD in D-VRD, ki sta bili uporabljeni pri 70 % bolnikov. Večina bolnikov (75 %) je pred zbiranjem KMC dosegla VGPR. Neugodne citogenetske spremembe smo zaznali pri 14 bolnikih (54 %), od tega jih je 9 imelo spremembe na kromosomih 1 ali 17 (amp(1p), gain(1q), del(17p), del(1p)), medtem ko so 4 bolniki imeli spremembe na kromosomu 14 (t(4;14), t(14;16)).

Pleriksafor je bil uporabljen pri 14 bolnikih (54 %), medtem ko smo mobilizacijo ciklofosamidom uporabili le pri dveh bolnikih. Mediana celokupnega števila zbranih celic je znašala $6,25 \times 10^6/\text{kg}$ CD34⁺ (razpon 2,6–13,2), kar je v povprečju pomenilo $2,85 \times 10^6/\text{kg}$ CD34⁺ na presaditev. Pri 9 bolnikih je bil začetni cilj zbrati celice za 3 presaditve, kar pa ni bilo doseženo le pri enem bolniku. Ciljno število celic $2 \times 10^6/\text{kg}$ CD34⁺ na presaditev je bilo doseženo pri 84 % bolnikov, medtem ko je bilo pri 31 % bolnikov doseženo ciljno število celic $3 \times 10^6/\text{kg}$ CD34⁺ na eno PKMC.

Koncentracija CD34⁺ celic nad $20 \times 10^6/\text{L}$ na prvi dan merjenja (D1) je bila dosežena le pri 9 bolnikih (35 %). Mediana koncentracije CD34⁺ celic na D1 je bila $14 \times 10^6/\text{L}$ (razpon 4,1–77,2). Bolniki so v povprečju zbirali celice 2,3 dneva, pri večini pa je število zbranih celic zadoščalo za 2 presaditvi.

Zaključek

Naši podatki so skladni s podatki iz literature, kjer poračča uporaba pleriksaforja za dosego ustreznega števila zbranih KMC. Pri naših bolnikih se zbrane vrednosti gibajo med $2\text{--}3 \times 10^6/\text{kg}$ CD34⁺ za 1 PKMC kar še vedno zadošča za kakovostno in varno presaditev. Tako, kot evropski in

svetovni trendi nakazujejo, v osnovi zbiramo za manjšo število transplantacij (2 PKMC). Razlog tiči v novih sodobnejših možnosti zdravljenja diseminiranega plazmocitoma ob ponovitvi bolezni.

Literatura

1. Mehl, J.; Akhoundova, D.; Bacher, U.; Jeker, B.; Rhyner Agocs, G.; Ruefer, A.; Soltermann, S.; Soekler, M.; Winkler, A.; Daskalakis, M.; et al. Daratumumab during Myeloma Induction Therapy Is Associated with Impaired Stem Cell Mobilization and Prolonged Post-Transplant Hematologic Recovery. *Cancers* 2024, *16*, 1854. <https://doi.org/10.3390/cancers16101854>
2. Hulin C, Offner F, Moreau P, Roussel M, Belhadj K, Benboubker L, Caillot D, Facon T, Garderet L, Kuhnowski F, Stoppa AM, Kolb B, Tiab M, Jie KS, Westerman M, Lambert J, Pei L, Vanquickenberghe V, De Boer C, Vermeulen J, Kampfenkel T, Sonneveld P, Van de Donk NWCJ. Stem cell yield and transplantation in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma patients receiving daratumumab + bortezomib/thalidomide/dexamethasone in the phase 3 CASSIOPEIA study. *Haematologica*. 2021 Aug 1;106(8):2257-2260. doi: 10.3324/haematol.2020.261842. PMID: 33657786; PMCID: PMC8327738.
3. Bigi F, Manzato E, Barbato S, Talarico M, Puppi M, Masci S, Sacchetti I, Restuccia R, Iezza M, Rizzello I, Sartor C, Mancuso K, Pantani L, Tacchetti P, Cavo M, Zamagni E. Impact of Anti-CD38 Monoclonal Antibody Therapy on CD34+ Hematopoietic Stem Cell Mobilization, Collection, and Engraftment in Multiple Myeloma Patients-A Systematic Review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024 Jul 15;17(7):944. doi: 10.3390/ph17070944. PMID: 39065794; PMCID: PMC11280179.
4. Jacob Edmisson, Mark A Fiala, Michael J Slade, Angela Vickroy, Margaret Kavanaugh, Carmen Wilson, Jingyu Xiang, Zachary D. Crees, Mark A. Schroeder, Keith E Stockerl-Goldstein, John F. DiPersio, Ravi Vij; Despite Use of Upfront Plerixafor and G-CSF, Daratumumab Exposure Reduces Stem Cell

- Mobilization in Patients with Multiple Myeloma. *Blood* 2022; 140 (Supplement 1): 4295–4296. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2022-169367>
5. Francesca Fazio, Mauro Passucci, Jacopo Micozzi, Silvia Sorella, Chiara Lisi, David Fanciullo, Alfonso Piciocchi, Mahnaz Shafii Bafti, Maurizio Martelli, Maria Gozzer, Maria Teresa Petrucci; Autologous STEM Cell Collection after Daratumumab, Bortezomib, Thalidomide and Dexamethasone Versus Bortezomib, Thalidomide and Dexamethasone in NEWLY Diagnosed Multiple Myeloma: A Real-Life Monocentric Italian Experience. *Blood* 2023; 142 (Supplement 1): 6651. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2023-188780>
 6. Thurlapati A, Roubal K, Davis JA, Shah SZ, Smith D, McGann M, Gaffney K, Cendagorta A, Maldonado A, Weeda E, Hashmi H. Stem Cell Mobilization for Multiple Myeloma Patients Receiving Daratumumab-Based Induction Therapy: A Real- World Experience. *Transplant Cell Ther.* 2023 May;29(5):340.e1-340.e4. doi: 10.1016/j.jtct.2023.02.013. Epub 2023 Feb 19. PMID: 36804934.
 7. Saurabh Chhabra, Natalie S. Callander, Luciano J. Costa et al. Stem Cell Collection with Daratumumab (DARA)-Based Regimens in Transplant-Eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Patients (pts) in the Griffin and Master Studies, *Blood*, Volume 138, Supplement 1, 2021, Page 2852

Zdravljenje AL amiloidoze z napredovalim srčnim popuščanjem

Mihela Šajn (mihela.sajn@kclj.si), Gaja Cvejić Vidali
Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Prizadetost srca in stopnja srčnega popuščanja sta pri amiloidozi AL kritična prognostična kazalca bolezni. Bolniki z amiloidozo AL z napredovalim srčnim popuščanjem stadija IIIb imajo povišano vrednost troponina in povišano vrednost NT-proBNP-ja ≥ 8500 ng/L. Takih je ob diagnozi amiloidoze AL okoli 20% bolnikov in sodijo v skupino z visokim tveganjem, s pričakovanim preživetjem štiri mesece. Ker gre za krhke, bolnike smo kljub danes številnim razpoložljivim terapevtskim možnostim pri intenzivnosti zdravljenja omejeni. Največji izziv so mlajši bolniki, pri katerih želimo doseči popolno remisijo bolezni in čim hitrejše izboljšanje srčne funkcije.

Večina bolnikov z amiloidozo AL ob diagnozi bolezni ni primerna za zdravljenje z avtologno presaditvijo krvotvornih matičnih celic (avto PKMC). Pri takih bolnikih je bil sprva zlati standard zdravljenja peroralni melfalan v kombinaciji z deksametazonim (Md), nato pa vrsto let bortezomib v kombinaciji s ciklofosfamidom in dekasemtazonom (VCd). Nedavno so strategijo zdravljenja spremenili na podlagi leta 2021 objavljenih rezultatov klinične študije 3. faze ANDROMEDA, ki so pokazali dobrobit dodatka monoklonskega protitelesa proti CD38 daratumumaba h klasičnemu trojčku VCd. V študijo so bili vključeni mlajši bolniki v dobri fizični kondiciji (ECOG največ 2). Od nekaj manj kot 400 vključenih bolnikov je imelo 71% prizadetost srca v sklopu bolezni s povprečno vrednostjo NT-proBNP-ja okoli 1500 ng/L. Prejeli so 6 krogov zdravljenja VCd +/- daratumumab, nato so bolniki v skupini DVCd nadaljevali z vzdrževalnim zdravljenjem z daratumumabom do progressa bolezni oz. največ dve leti. Popoln hematološki odgovor je v skupini DVCd doseglo 53,3 %, v skupini VCd pa le 18,3% bolnikov. Srčna funkcija se je izboljšala pri 41,5 % bolnikov, ki so prejeli tudi daratumumab, v skupini samo z VCd pa pri polovici manj. Zaradi dodatka daratumumaba so bili bolniki pogosteje nevtropenični, več je bilo hujših pljučnic gradusa 3 do 4 (16,6 % vs. 10,1 %). Kar se tiče drugih sopojavov, je bilo stanje primerljivo med obema skupinama. Umrlo je približno 10 % bolnikov, vsi so imeli srčno popuščanje v sklopu AL amiloidoze.

Glavno težavo pri bolnikih z napredovalim srčnim popuščanjem predstavlja krhkost in posledična večja verjetnost neželenih sopojevov ter slabši izhod zdravljenja, zaradi česar so bolniki v slabem kliničnem stanju izključeni iz večine študij. Na kongresu Ameriškega združenja za hematologijo (ASH) so leta 2023 predstavili rezultate klinične študije 2. faze Evropskega združenja za plazmocitom, ki je vključevala 40 bolnikov z AL amiloidozo z napredovalim srčnim popuščanjem stadija IIIb. Ti bolniki so imeli povprečno vrednostjo NT-proBNP-ja 14353 ng/L. Zdravili so jih z daratumumabom v monoterapiji (prva dva kroga tedensko, 3.-4. krogvsaka dva tedna, nato enkrat mesečno do skupno največ dve leti). Pri 25 bolnikov, ki po koncu 3. kroga niso dosegli zelo dobrega delnega odgovora, so dodali še bortezomib in deksametazon. 77,5 % bolnikov je odgovorilo na zdravljenje, od tega je 65 % doseglo najmanj zelo dober delni odgovor (VGPR). Čas do prvega odgovora je bil 7 dni, kar je pri bolnikih z napredovalim srčnim popuščanjem ključno. Večina bolnikov je imela stranske učinke zdravljenja, 80 % vsaj en resni neželeni učinek.

Pri mlajših bolnikih z AL amiloidozo in napredovalim srčnim popuščanjem stadija IIIb se glede na trenutno veljavna priporočila v prvi liniji zdravljenja svetuje prilagoditev sheme DVCd s previdnim in postopnim uvajanje zdravil. Zaradi hitrega delovanja in dobre učinkovitosti najprej uvedemo daratumumab (in deksametazon, ki ga bolniki dobijo že v sklopu premedikacije pred daratumumabom). Če bolnik zdravljenje z daratumumabom dobro prenaša ter se srčno delovanje izboljša, postopno priključimo še ostala zdravila iz četvorčka DVCd. Sprva so odmerki zdravil lahko nižji, v primeru odsotnosti neželenih sopojevov jih v vsakem naslednjem krogu postopno zvišujemo do ciljnega odmerka. Odgovor na zdravljenje je načeloma hiter, ocenjujemo ga že po 1-2 krogih. Hematološki in klinični odgovor lahko sovpadata, a je pogosto klinični učinek z izboljšanjem kazalcev srčnega delovanja (upad vrednosti troponina in NT-proBNP-ja) nekoliko zakasnen. Bolniki naj bi v primeru učinkovitosti zdravljenja prejeli 6 krogov, nato lahko največ za dve leti nadaljujemo z vzdrževalnim zdravljenjem z daratumumabom. V primeru, da po dveh krogih ne pride do hematološkega odgovora, se svetuje čimprejšnja menjava zdravljenja, vendar žal jasnega dogovora glede izbire zdravil v 2. liniji oz. ob relapsu bolezni ni. Med novejšimi zdravili

v ospredje počasi prihaja lenalidomid, katerega odmerek katerega naj po priporočilu Mednarodnega združenja za amiloidozo ne bi presegel 10 mg dnevno.

Poleg zdravljenja z eradikacijo malignega bolezenskega klona, so v fazi preizkušanj tudi monoklonska protitelesa, ki ciljajo na odstranitev že odloženih amiloidnih usedlin v tarčnih organih. V zadnjem letu so predstavili rezultate imunoterapije z birtamimabom, AT-02 in CAEL-101. Zanimivi so predvsem rezultati iz septembra 2024 za birtamimab, humanizirano monoklonsko protitelo, zasnovano za nevtralizacijo toksičnih agregatov prostih lahkih verig in v organih odloženega netopnega amiloida s fagocitozo makrofagov. Birtamimab oz. placebo so v mesečnih intervalih dodali standardnemu zdravljenju novoodkrite amiloidoze AL. Zanimala jih je smrtnost in potreba po hospitalizaciji zaradi srčnega vzroka ≥ 91 dni po prvi infuziji študijskega zdravila. Po vmesni analizi so študijo predčasno zaključili, saj ni bilo značilne razlike med bolniki, vendar je post hoc analiza pokazala dobrobit dodatka birtamimaba pri bolnikih z amiloidozo AL IV. stopnje po Mayo kriterijih (povišan troponin, NT-proBNP > 1800 ng/L, PLV > 180 mg/L). V 9. mesecu po pričetku zdravljenja je bilo živih 74 % bolnikov zdravljenih z birtamimabom, in 49 % tistih, ki so prejeli placebo. Neželeni učinki so bili v obeh skupinah podobni. Potrditveno randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano klinično preskušanje birtamimaba 3. faze pri bolnikih z amiloidozo AL IV. stopnje po Mayo kriterijih še poteka.

Za konec naj omenimo še zelo pomembno podporno zdravljenje s strani kardiologa, zlasti uvedbo zdravil za srčno popuščanje in ob motnjah srčnega ritma vstavitve srčnega spodbujevalnika. Pri zelo hudem srčnem popuščanju moramo misliti tudi na možnost transplantacije srca.

Literatura

1. Palladini G, Milani P, Merlini G. Management of AL amyloidosis in 2020. *Blood*. 2020 Dec;136(23) 2620–2627. [doi: 10.1182/blood.2020006913](https://doi.org/10.1182/blood.2020006913). PMID: 33270858

2. Kastritis E, Palladini G, Minnema MC, Wechalekar AD, Jaccard A, Lee HC, et al. ANDROMEDA Trial Investigators. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2021 Jul;385(1):46-58. doi: 10.1056/NEJMoa2028631. PMID: 34192431.
3. Kastritis E, Minnema MC, Dimopoulos MA, Merlini G, Theodorakakou F, Fotiou D, et al.. P915: EFFICACY AND SAFETY OF DARATUMUMAB MONOTHERAPY IN NEWLY DIAGNOSED PATIENTS WITH STAGE 3B LIGHT CHAIN AMYLOIDOSIS: A PHASE 2 STUDY BY THE EUROPEAN MYELOMA NETWORK. *Hemasphere*. 2022 Jun;6(Suppl):805-806. doi: 10.1097/01.HS9.0000846528.55550.9c. PMID: PMC9430408.
4. Gertz MA, Cohen AD, Comenzo RL, Kastritis E, Landau HJ, Libby EN, et al. Birtamimab plus standard of care in light-chain amyloidosis: the phase 3 randomized placebo-controlled VITAL trial. *Blood*. 2023 Oct ;142(14):1208-1218. doi: 10.1182/blood.2022019406. PMID: 37366170; PMID: PMC10644097.

Sekcija medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v hematologiji

Diagnostična punkcija in biopsija kostnega mozga odraslega bolnika

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

Odvzem kostnega mozga je diagnostični postopek, katerega namen je diagnosticiranje bolezni ali stanja, ki izvirajo v kostnem mozgu. Namen odvzema kostnega mozga je ugotavljanje vrste, določitev stopnje ali napredovanja bolezni, spremljanje zdravljenja bolezni in ugotavljanje vzroka vročine neznanega izvora, v kolikor gre za utemeljen sum, da bolezen izvira v kostnem mozgu. Gre za invaziven postopek, ki zahteva izkušenega strokovnjaka na področju hematologije ali onkologije. Kljub možnim tveganjem je diagnostična punkcija kostnega mozga varen poseg in ključnega pomena pri postavitvi diagnoze in spremljanju zdravljenja in obvladovanju bolezni.

Kostni mozeg se nahaja v središču vseh kosti. To je gobasto rdeče in rumeno tkivo, kjer nastajajo vse krvne celice. Kostno mozeg proizvaja: bele krvne celice, ki pomagajo pri boju proti okužbam, rdeče krvne celice, ki prenašajo kisik po telesu in trombocite, ki strjujejo kri in preprečujejo krvavitve.

Poznamo dve vrsti kostnega mozga:

- Rdeči kostni mozeg sestavlja zlasti krvotvorno tkivo, kjer nastajajo krvne celice - rdeče krvničke, krvne ploščice in bele krvničke. Pri odraslih se rdeči kostni mozeg nahaja zlasti v ploščatih kosteh, kot so medenica, prsnica, lobanja, rebra, hrbtenica in lopatica ter v gobastem tkivu okrajkov (epifiz) dolgih kosti (stegenica, nadlahtnica ...);
- Rumeni mostni mozeg sestavljajo maščobne celice. Nahaja se v kostnih votlinah v srednjem delu dolgih kosti. Rumeni kostni mozeg se lahko v primeru povečanih potreb, na primer pri obilnih krvavitvah, pretvori zopet v rdečega in se s tem poveča krvotvorna zmožnost organizma.

Kostni mozeg je sestavljen iz dveh različnih delov, od katerih je eden tekoče konsistence, drugi pa trden. Med opravljanjem diagnostične punkcije kostnega mozga se z aspiracijo kostnega mozga odvzame tekoči del kostnega mozga z biopsijo kostnega mozga pa se iz kosti vzame vzorec trdnega tkiva.

Indikacije za izvedbo diagnostične punkcije kostnega mozga so: anemija, hemokromatoza, levkemija, aplastična anemija, levkopenija, limfom. Punkcija kostnega mozga se izvaja tudi pri ugotavljanja vzroka povišane telesne temperature neznanega izvora, za določitev in potrditev diagnoze hematoloških obolenj, spremljanje odziva bolnikov na zdravljenje bolezni kostnega mozga, ugotavljanje vzrokov za anemijo, levkemijo ali limfom, trombocitopenijo, pancitopenijo, mielodisplastični sindrom, preverjanje napredovanja ali učinkovitosti zdravljenja nekaterih krvnih bolezni ter ugotavljanje prisotnosti rakavih celic v kostnem mozgu pri rakavih bolnikih.

Kontraindikacije za izvedbo punkcije kostnega mozga so:

- krvavitve;
- infekcija kože zaradi katere je oslabljen imunski sistem;
- antikoagulantna terapija (na primer Pradaxa, Xarelto, Marevan, Fragmin, Clexane, Eliquis, Arixtra), povečuje nevarnost krvavitve, zato je pred posegom potrebno z zdravljenjem prekiniti. Bolnik mora prenehati z jemanjem naslednjih zdravil: Xarelto: 24 – 48 ur pred posegom, Eliquis: 24 ur pred posegom, Pradaxa: 24 ur pred posegom in Fragmin (in ostala podobna zdravila): 12 ur pred posegom. Pri bolnikih, ki jemljejo Marevan, je teden dni pred posegom potreben obisk v antitrombotični ambulanti zaradi prilagoditve odmerka zdravila in morebitne potrebe po prehodnem zdravljenju z nizkomolekularnim heparinom. Na dan posega lahko v primeru odsotnosti krvavitve iz mesta punkcije, ponovno pričnejo z jemanjem običajne antikoagulantne terapije.

Zdravljenja z antiagregacijskimi zdravili (Aspirin, Plavix, Brilique, Effient) pred punkcijo in biopsijo kostnega mozga ni potrebno ukinjati. Na dan posega lahko bolniki vzamejo vsa ostala redno predpisana zdravila, na preiskavo ni potrebno priti tešč.

Punkcija kostnega mozga se najpogosteje izvaja na posteriornem iliakalnem grebenu (medenici), redkeje na anteriornem iliakalnem grebenu in prsnici (sternumu). Tibia se uporablja pri dojenčkih mlajših od 18 mesecev. Diagnostična punkcija kostnega mozga je danes rutinski poseg z majhnim tveganjem. Ker ni medicinskega posega brez tveganj, lahko kljub previdnosti pride do komplikacij, včasih tudi takšnih, ki zahtevajo nadaljnje zdravstvene ukrepe ali posege.

Možni zapleti, ki se med punkcijo ali biopsijo lahko pojavijo so:

- bolečina;
- modrice, naknadne krvavitve ali vnetja;
- poškodbe kože, mehkih tkiv, živcev ali ven;
- lažje alergične reakcije ali preobčutljivost;
- sistemske alergične reakcije;
- poškodbe organov;
- močnejše krvavitve;
- infekcija kože zaradi katere je oslabljen imunski sistem.

Potek preiskave

Biopsija kostnega mozga se običajno izvaja ambulantno ali v dnevnem hospitalu. Preiskave kostnega mozga so dnevno delo tima, ki ga sestavljajo zdravnik, medicinska sestra in laboratorijski tehnik. Zdravnik in medicinska sestra opravita poseg pri bolniku ter odzame material; delo laboratorijskega tehnika je priprava odzetelega materiala za nadaljnje preiskave. Ker gre za invazivni poseg v bolnikovo telo, je potrebno vsakega posameznika obravnavati celostno in individualno. Osredotočiti se je potrebno na dobro informiranje bolnika med posegom. Zdravnik bolniku na primeren način razloži namen predvidenega posega in pridobi njegovo pisno soglasje.

Naloga medicinske sestre je, priprava bolnika na invaziven poseg in pogovor o njegovem ravnanju po posegu. Bolnika namesti v ustrezen položaj in pripravi material potreben za izvedbo posega. Pred posegom je pomembno, da bolnik sporoči zdravniku morebitne alergije na zdravila ali lokalne anestetike. Zdravnik preveri, ali so prisotne še kakšne druge zdravstvene težave, ki bi lahko vplivale na postopek. Pred posegom izbere ustrezno mesto, ki je običajno zadnji del kosti medenice. Mesto vboda ustrezno očisti, anestetizira kožo, podkožje in pokostnico. Po opravljeni igelni anesteziji sledi odvzem vzorca kostnega mozga s punkcijsko iglo, ki je nekoliko debelejša. Ob vbodu lahko nastane ostra in nenadna bolečina, ki je prisotna ves čas punkcije. Pri biopsiji bolnik opisuje bolečino kot dlje trajajočo s prisotnim pritiskom. Povezave med okvaro tkiva in občutenjem bolečine ni možno predvideti, saj je individualna. Nekateri bolniki so bolj občutljivi kot drugi. Pri punkciji kostnega mozga se odvzame material za citološko preiskavo krvotvornih celic. Zdravnik najprej opravi punkcijo kosti z iglo preko katere z injekcijsko brizgo aspirira manjšo količino kostnega mozga. Uvajanje punkcijske igle je v glavnem neboleče, medtem ko sama aspiracija kostnega mozga večinoma povzroči zelo kratko, močnejšo bolečino. V posameznih primerih je zato po posegu priporočena uporaba analgetikov. Dolgotrajnih in močnejših bolečin pri punkciji ni pričakovati.

Pri biopsiji kostnega mozga se material odvzame z debelejšo iglo z vodilom, ki omogoča odvzem delčka tkiva za histološke preiskave - stebriček kosti, ki meri 1-2cm. Stebriček se hrani v Schaferjevi raztopini, do pregleda pod mikroskopom. Omogoča ocenitev infiltracije in je izhodišče za kasnejšo oceno uspešnosti zdravljenja. Odvzem tkivnega vzorca je večinoma neboleč, medtem ko je samo uvajanje biopsijske igle lahko neprijetno ali precej boleče, zato se po posegu priporoča uporaba analgetikov. Po opravljeni punkciji kostnega mozga iz črevnice bolnik leži hrbtu in na vbodno mesto pritiska z lastno težo. Bolnika ves čas opazujemo in ustrezno ukrepamo v primeru psihofizičnih sprememb. Po 30 minutah preverimo vbodno mesto, bolnika uredimo in mu damo pisna in ustna navodila.

Navodila bolnikom po odvzemu tkivnih vzorcev:

- na dan preiskave naj se izogiba večjim obremenitvam;
- tuširanje in kopanje je dovoljeno, ko je mesto punkcije popolnoma zaceljeno, oziroma po navodilu zdravnika;
- z zdravnikom se dogovori glede pričetka ponovnega jemanja zdravil, še posebej zdravil za redčenje krvi;
- uporaba uspaval, analgetikov in pomirjeval začasno vpliva na reakcijske sposobnosti, zato v prvih 24 urah ne sme aktivno sodelovati v cestnem prometu, upravljati vozil (kolesa), upravljati z nevarnimi stroji, sprejemati pomembne odločitve in uživati alkohola. Poskrbi naj za prevoz domov in zagotovi nadzor po posegu.

V primeru dalj časa trajajočih bolečin, krvavitev iz mesta punkcije in/ali drugih motenj razpoloženja (vrtoglavica, slabost, izbruh potenja) mora takoj poiskati pomoč osebnega zdravnika ali se oglasiti v urgentnem centru.

Literatura

1. Bošnjak, D., & Zver, S. (2011). Diseminiran plazmocitom. Kaj je to. Ljubljana, Slovenija: Društvo bolnikov z limfomom.
2. Britannica, T. Editors of Encyclopaedia (2024, September 27). *bone marrow*. *Encyclopedia Britannica*. <https://www.britannica.com/science/bone-marrow>
3. Bain, B.J., & Pathol, J.C. (2001). Bone marrow aspiration. 2001 Sep;54(9):657-63.
4. Mary-Elizabeth Percival at al. Marrow evaluation for diagnosis and monitoring of acute myeloid leukemia, *Blood Rev*. 2017 July ; 31(4): 185–192.
5. Reagan, L.J. (2024). Bone Marrow Aspiration and Biopsy. *Emedicine.medscape.com* /article/207575
6. Raskin RE, Messick JB. Bone marrow cytologic and histologic biopsies: indications, technique, and evaluation. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2012 Jan;42(1):23-42.
7. Rindy, L.J., & Chambers, AR. (2023). Bone Marrow Aspiration and Biopsy. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559232/>

8. Tjeleznik D, Ivanuša A. Standardi aktivnosti zdravstvene nege. Maribor:Fakulteta za Zdravstvene vede, 2008.
9. <https://labpedia.net/bone-marrow-aspiration-and-trephine-biopsy-part-1/>
10. <https://www.lymphoma.org.au/sl/limfom/testi-diagnoza-in-uprizoritev/biopsija-kostnega-mozga/>
11. <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/bone-marrow-biopsy/about/pac-20393117>

Diagnostična punkcija kostnega mozga pri otroku

Lea Stošič (lea.stosic2@gmail.com)

Klinični oddelek za otroško hematologijo in onkologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Uvod

Punkcija kostnega mozga je diagnostični postopek v hematologiji in onkologiji, ki se uporablja za oceno bolezni, spremljanje različnih hematoloških stanj in določanja drugih krvnih motenj. Kostni mozeg je potencialno mesto metastaz tudi za številne solidne tumorje. Nenormalna krvna slika, ki nakazuje na malignost predstavlja razlog za odvzem kostnega mozga. Postopek vključuje odvzem vzorca kostnega mozga z aspiracijo ali z biopsijo. Oba postopka imata visoko diagnostično natančnost in nizko stopnjo zapletov. Pri pediatrični populaciji zahteva posebno pozornost, saj mora biti izveden na čim bolj varen in neboleč način, zato se poseg praviloma izvaja v sedaciji. Pravilna izvedba omogoča natančno diagnostiko in spremljanje napredka zdravljenja.

Punkcija kostnega mozga se pri otrocih izvaja za:

- diagnozo in spremljanje hematoloških motenj, kot so levkemije, limfomi, multipli mielom, nepojasnjena anemija, mielodisplastični sindrom;
- oceno aplastične anemije ali drugih oblik pancitopenije;
- prirojene krvne motnje, kot so talasemija ali srpasta celična anemija;
- oceno razširjenosti okužb ali metastaz malignih obolenj.

Priprava otroka in izvajalca na postopek

Na Kliničnem oddelku za otroško hematologijo in onkologijo se lečeči zdravnik pogovori z bolnikom in njegovimi starši oz. skrbniki. Razloži jim kako bo poseg potekal, kakšni so pričakovani izidi in kakšna so tveganja, ki se lahko pojavijo. Starši podpišejo privolitev v poseg in v anestezijo. Pred vsakim diagnostičnim postopkom medicinsko osebje izpolni tudi kontrolni list predaje bolnika v operacijski prostor.

Priprava otroka

Priprava se začne z zagotavljanjem podrobnih informacij staršem in otroku o poteku postopka. Pomembno je, da so ob otroku njegovi starši ali druga otroku pomembna oseba. Glede na starostno obdobje otroka, mu preprosto in natančno razložimo kaj se bo dogajalo, pojasnimo mu, da ga bo lahko po posegu na mestu odvzema peklo, bolelo ali zbadalo. Otroku omogočimo, da izrazi svoje občutke in nas karkoli vpraša. Uporabljajo se lahko različne metode, za pomiritev in ustrezno psihično pripravo na poseg, ki jih individualno prilagajamo. Starši in otroci imajo na oddelku možnost psihološke podpore, na voljo pa je tudi vodnik za starše, ki opisuje načine kako pri otroku zmanjšati strah in bolečino med zdravstvenim posegom.

Anestezija in sedacija

Pogosti odvzemi kostnega mozga pri otrocih z levkemijo in drugimi neoplastičnimi obolenji, izzovejo strah, bolečino in stisko. Pacienti dojemajo tovrstno preiskavo za najbolj bolečo izkušnjo v zvezi z njihovim zdravljenjem.

Pri večini otrok se uporablja blaga sedacija ali splošna anestezija, da se zmanjša tesnoba in nelagodje med postopkom. Splošna anestezija je posebej pogosta pri majhnih otrocih ali pri tistih, ki težko sodelujejo. Uporaba anestezije se prilagodi individualnim potrebam otroka, pri čemer je pomembno, da so starši seznanjeni z morebitnimi tveganji in koristmi. Najpogosteje uporabljen anestetik pri otrocih je Propofol, ki je kratkodelujoči neopioidni sedativ. Deluje hitro, čas sedacije pa je kratek. Propofol ima antiemetični učinek in se pogosto kombinira z analgetikom, saj nima analgetičnega učinka.

Izbira mesta punkcije

Vzorec kostnega mozga lahko pridobimo iz različnih mest. Najpogostejše mesto izbire pri otrocih je sprednji ali zadnji iliakalni greben, saj je na tem mestu dostop do kostnega mozga enostaven in varen. Pri majhnih otrocih, zlasti dojenčkih, se lahko punktira tudi iz golenice (proksimalni del tibije), kjer je kost tanjša in lažje dostopna.

Priprava kože in aseptični pogoji

Uporaba sterilnih kirurških instrumentov in vzdrževanje aseptičnega okolja sta ključna za preprečevanje okužb. Zdravnik, ki izvaja postopek, mora nositi ustrezno zaščitno opremo, vključno s sterilno masko, haljo in rokavicami. Za zmanjšanje tveganja okužb na mestu punkcije zdravstveno osebje uporablja sterilne rokavice, maske in halje. Pred posegom se mora koža na predvidenem mestu vboda temeljito razkužiti in ustrezno pripraviti na poseg.

Velikost in tip punkcijskih in biopsijskih igel

Izbira igel za punkcijo kostnega mozga pri otrocih je prilagojena starosti, velikosti in globini kosti. Najpogosteje uporabljene igle so Jamshidi igle, ki imajo premer med 16 in 18 G (gauge) ter dolžino od 25 do 45 mm, kar omogoča učinkovito prodiranje skozi kortikalno plast kosti. Igla ima na koncu obliko, ki omogoča zbiranje vzorcev bodisi za aspiracijo (tekoči kostni mozeg) bodisi za biopsijo (trdni del kostnega mozga). Za zelo majhne otroke se uporabljajo krajše igle, da se prepreči poškodbe globljih tkiv.

Potek postopka

Uporabljamo komplet za kostni mozeg, ki vsebuje:

- sterilne zložence;
- igle;
- brizge;
- aspiracijsko iglo;
- biopsijsko iglo. Če se poseg izvaja na posteriornem grebenu iliake, je za biopsijo pogosto boljša Jamshidijeva igla;
- 1% do 2% lidokain z ali brez epinefrina ;
- epruvete.

Ko je mesto ustrezno očiščeno in razkuženo, zdravnik v kožo naredi rez, izbere iglo za kostni mozeg in jo potisne proti kosti. Pri aspiraciji uporablja brizgo, s katero izsesa majhno količino tekočega

kostnega mozga. Pri biopsiji igla zajame majhen košček kostnega tkiva. Celoten postopek običajno traja od 15 do 30 minut.

Zapleti in spremljanje po posegu

Čeprav je punkcija kostnega mozga varen postopek, se lahko pojavijo zapleti, kot so lokalna bolečina, krvavitve, okužba ali poškodba okoliških tkiv. Po posegu je potrebno opazovati mesto punkcije, saj so otroci bolj dovzetni za zaplete, zlasti tisti z oslabljenim imunskim sistemom ali nizkimi vrednostmi trombocitov.

Zaključek

Punkcija kostnega mozga je ključen diagnostični postopek v pediatrični medicini, ki omogoča vpogled v krvotvorne procese in razkrivanje različnih hematoloških in onkoloških stanj. Z ustrezno pripravo otroka, pravilnim izborom igel, izvedbo v aseptičnih pogojih in uporabo anestezije je postopek varen in zagotavlja pomembne informacije za nadaljnje zdravljenje.

Literatura:

1. Bürger Lazar M, Pomagati otroku zmanjšati strah in bolečino med zdravstvenim posegom: vodnik za starše. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Združenje za pediatrijo in Zbornica-Zveza, Sekcija medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v pediatriji; 2016. p. 4–5.
2. Habibi MR, Kiabi FH, Soleimani A et al., Sedation and analgesia during bone marrow aspiration in children: Is Ketamine and Propofol combination (Ketofol) an appropriate agent?, Indian J Med Paediatr Oncol., 2013; 34(4): 337–339.
3. Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, et al., Hematology: Basic Principles and Practice, 7th ed., Elsevier; 2018.
4. Lanzkowsky P, Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology, 6th ed., Elsevier, 2016, Chapter 3: Diagnostic Techniques in Pediatric Hematology; 2016. p. 32–41.

5. Metzger ML, Dommet RM, Techniques and Complications in Bone Marrow Aspiration in Pediatric Patients, *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 2019.
6. Rindy LJ, Chambers AR, Bone Marrow Aspiration and Biopsy, StatPearls Publishing; 2023.p 4–9

Klasičen odvzem krvotvornih matičnih celic odraslega darovalca

Jasmina Pidić, Metka Mlekuž (metka.mlekuz@kclj.si)
Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Leta 1983, na izobraževanju v Londonu, se je prim. dr. Jože Pretnar naučil zdravljenja hematoloških bolezni s presajanjem krvotvornih matičnih celic (KMC). V želji po prenosu znanj in izvajanju tovrstnih načinov zdravljenja tudi pri nas, so ga podprli kolegi iz Oddelka za hematologijo UKC Ljubljana, Zavoda za transfuzijsko medicino (ZTM) in Onkološkega inštituta Ljubljana. V pomoč mu je bil tudi mednarodno priznani hematolog prof. dr. Ciril Rozman iz Barcelone, ter sklad svetovno znanega opernega pevca Joséa Carrerasa, ki je denarno tudi podprl naš oddelek, tako da se je leta 1996 posodobilo enoto za presaditev KMC.

Prvi odvzem KMC iz kostnega mozga pri bolniku z akutno levkemijo v Sloveniji je bil opravljen 27.12.1988, 21.1.1989 je bila izvedena prva alogenska presaditev KMC, leta 1994 prva avtologna presaditev s perifernimi KMC ter leta 1995 prva alogenska presaditev v Sloveniji s perifernimi KMC. Po letu 1995 je postala presaditev del zdravljenja tudi za ostale krvne bolezni.

Sprva so KMC pridobivali na klasičen način, z odvzemom iz zadnjih delov črevnic. Matične celice, ki so jih zbrali iz kostnega mozga so bile dolgo časa edini vir zdravljenja krvnih bolezni, zato se je uveljavil izraz presaditev kostnega mozga. Takšen način odvzema KMC imenujemo klasični odvzem in ga danes uporabljamo le izjemoma oz. takrat ko za predvideno zdravljenje obstaja medicinska indikacija. Indikacija za klasični odvzem KMC je lahko tudi odločitev darovalca ali če darovalcu ne uspe mobilizirati KMC v periferno kri. Postopek je indiciran tudi za zbiranje mezenhimskih matičnih celic ali drugih celic kostnega mozga. Izjeme so presaditve pri otrocih.

Med leti 2020 in 2024 smo opravili 14 klasičnih odvzemov KMC; od tega tri za alogenski odvzem z namenom nesorodne presaditve prejemnika v tujini, ostali odvzemi so bili izvedeni v sklopu študije Univerzitetnega Kliničnega centra Ljubljana, Kliničnega oddelka za travmatologijo za zdravljenje poškodb hrbtenjače.

Priprava darovalca

Odvzem KMC je za darovalca invaziven poseg, ki nosi tudi določeno stopnjo tveganja. To velja, tako za zbiranje KMC iz periferne krvi kot za klasičen odvzem celic kostnega mozga.

Darovalec opravi razgovor z zdravnikom hematologom, izpolni in podpiše potrebno dokumentacijo, ki vključuje privolitev na operativni poseg in anestezijo. Zaradi zahtevnosti posega predhodno opravi tudi pregled pri anesteziologu.

Preiskave potrebne za klasični odvzem kostnega mozga so: krvna slika, diferencialna krvna slika (DKS), testi koagulacije, biokemične preiskave, določi se krvna skupina, posname se EKG ter opravi rentgensko slikanje prsnega koša. Na Zavodu za transfuzijsko medicino se približno dva do tri tedne pred zbiranjem KMC darovalcu odvzame enoto njegove polne krvi, ki jo dobi vrnjeno po končanem posegu. Zaradi možnosti nastanka protiteles darovalec pred zbiranjem KMC ne sme prejeti transfuzije krvnih pripravkov, ženskam v rodni dobi se sedem dni pred načrtovanim posegom opravi test nosečnosti.

Pri odvzemu sodelujeta ekipi iz Kliničnega oddelka za hematologijo (zdravnik hematolog, specializant hematologije in dipl. m. s.) ter Ginekološka ali Kirurška klinika (anesteziolog, dipl. m. s. in pomožno osebje). Za izvajanje posega v operacijskih prostorih se je potrebno predhodno dogovoriti in rezervirati termin.

Fizična priprava darovalca

Darovalec pride na oddelek večer pred načrtovanim posegom. Medicinska sestra (m. s.) ga namesti v bolniško sobo, opravi sprejem, po potrebi prejme uspavalno. Na dan odvzema darovalec ostane tešč. Pred posegom odstrani nakit in proteze, če je potrebno obrijemo kožo v predelu posega. Odgovorna dipl. m. s. pregleda dokumentacijo, soglasja in preveri originalno krvno skupino. V kolikor je bila odvzeta avtotransfuzija jo naroči in poskrbi za dostavo v operacijsko dvorano.

Dan ali dva pred načrtovanim posegom dipl. m. s. pripravi pripomočke, ki jih potrebuje za klasični odvzem: set igel, stojalo za zbiralno vrečko, dva kompleta zbiralnih vrečk, sredstvo proti

shranjevanju krvi - nizkomolekularni heparin in antikoagulant citrat dekstroza (ACD) ter ostali medicinski material.

Psihična priprava darovalca

Medicinska sestra ima pomembno vlogo pri psihični pripravi darovalca. Čeprav je darovalec predhodno seznanjen s postopkom, le-ta zanj predstavlja določeno stopnjo stresa, negotovosti in strahu. Pri darovalcu moramo vzbuditi občutek razumevanja in zaupanja.

Odvzem krvotvornih matičnih celic iz kostnega mozga

Darovalec med posegom leži na trebuhu. Postopek odvzema se izvaja v aseptičnih pogojih, sam proces vključuje čiščenje operacijskega polja, oblačenje sterilnih plaščev in pokrivanje sterilnega polja. Kostni mozeg odvezamo s posebnimi punkcijskimi iglami iz obeh zadnjih trnov črevnice z večkratnimi zaporednimi vbodi. Odvzem traja eno do dve uri. Čas posega je odvisen od količine potrebnih celic, ki se razlikuje glede na bolnikovo telesno težo. Namen je odvzeti vsaj 2×10^8 jedrnih celic na kg telesne mase (TM) prejemnika oz. največji dovoljeni volumen odvzema KMC je 20 mL/kg TM darovalca.

V zbiralno vrečo se zaradi preprečevanja koagulacije pripravka pred pričetkom zbiranja KMC vbrizga ACD. Po uvedbi anestezije se darovalcu aplicira heparin intravenozno (iv), ki je namenjen lažji aspiraciji kostnega mozga. Zaradi same varnosti postopka, se sproti beleži količino odvzetih KMC. Na vsakih 100 ml se v zbiralno vrečo doda 10 ml fiziološke raztopine s heparinom brez konzervansa. Posamezna aspiracija zajeme cca. 3 do 5 mL KM. Zdravniku asistirata dve dipl. m. s., ki prevzameta vlogi inštrumentark. Tretja dipl. m. s. (nesterilna) med odvzemom skrbi za beleženje in seštevanje volumna odvzetega kostnega mozga v mL. Po odvzetih 500 mL KM se odvzame vzorec celic, ki ga kurir skupaj z naročilnico odnese v Specializirani hematološki laboratorij. Pred pridobitvijo rezultatov iz laboratorija se nadaljuje s postopkom, dokler se ne pridobi predvidene koncentracije KMC, ki je vsaj 2×10^8 /kg oz. 5×10^8 /kg bolnikove telesne teže.

Po zaključku odvzema KMC, se ponovno odvzame vzorec za določitev koncentracije celic, levkocitov in matičnih celic. Konec zbiranja KMC določi odgovorni zdravnik. V bolnikovo dokumentacijo se zabeleži celotni volumen odvzetega kostnega mozga, celotni volumen pripravka, ki vključuje ACD in mešanico heparina. Po končanem posegu se zbrani kostni mozeg filtrira preko dveh filtrov velikosti 500 µm in 200 µm v eno večjo ali dve manjši vrečki, ter ustrezno označi. V primeru skladnosti ABO krvne skupine ali manjše neskladnosti (minor inkompatibilnosti) ABO, zdravnik odnese vrečke s KMC na oddelek in lahko začne s postopkom presaditve. V primeru večjega neujemanja v krvni skupini ABO ali predvidenih drugih postopkov obdelave odgovorni zdravnik v transportni torbi odnese vrečke na ZTM. Tam opravijo koncentriranje KMC in odstranitev eritrocitov. Po zaključenem postopku predelave odgovornemu zdravniku predajo KMC. Pri shranjevanju KMC je potrebno te obdelati s centrifugiranjem. V dokumentacijo se zabeleži datum in lokacija odvzema KMC. Celice se lahko zamrzne v darovalčevi plazmi ter v 10% koncentraciji krioprotektanta. Pred zamrzovanjem se preveri mikrobiološko ustreznost pripravka. Pripravek se shrani v pari tekočega dušika pri temperaturi -130°C ali v tekočem dušiku pri temperaturi -196°C. Na dan presaditve osebje iz ZTM pripelje KMC na oddelek.

Zdravstvena nega darovalca

Po končanem postopku se darovalca namesti v prebujevalnico, kjer se ga opazuje, beleži vitalne funkcije in počaka, da je dovolj stabilen za premestitev na oddelek. Medicinska sestra naslednjih 12 ur darovalca opazuje in mu na 2 meri oz. po potrebi meri vitalne funkcije. Pomembno je, da spremlja mesti vboda, saj lahko iz vbodnih mest bolnik ponovno zakrvavi. Darovalec prejema protibolečinsko terapijo in infuzijo z elektroliti. Naslednji dan sledi odvzem krvi kjer preverimo krvno sliko in elektrolite, pred odpustom izvedemo zdravstveno vzgojno delo ki zajema terapijo bolečine, vbodno mesto, bolniški stalež, uporabo analgetikov ter morebitno uporabo preparata železa.

Zdravnik darovalcu določi datuma pregleda v hematološki ambulanti, ki sta en mesec ter eno leto po darovanju KMC.

Vloga medicinske sestre

Priprava darovalca na odvzem KMC je zahteven postopek za celoten tim zdravstvene nege, in obsega tako strokovno kot organizacijsko znanje, pri čemer je vloga medicinska sestra varna in kakovostna zdravstvena nega darovalca.

Literatura

1. Društvo bolnikov s krvnimi boleznimi Slovenije. Presaditev krvotvornih matičnih celic. Navodila za bolnike. Mengeš, oktober 2016
2. Dokumentacija KO za hematologijo.
3. SOP 0236 Obravnava darovalca CKM
4. SOP 0222 Zbiranje CKM iz kostnega mozga
5. The EBMT Handbook, Hematopoietic Stem Cell Transplantation And cellular Therapies,2019
Blood and Marrow Transplant Handbook, Comprehensive Guide for Patient Care

Klasični odvzem krvotvornih matičnih celic pri otroku

Leon Slemenšek (leon.slemensek@kclj.si)

Klinični oddelek za otroško hematologijo in onkologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Na Kliničnem oddelku za otroško hematologijo in onkologijo Pediatrične klinike Univerzitetnega kliničnega centra (UKC) Ljubljana se opravlja dejavnost preskrbe s tkivi in celicami v skladu z zahtevami Zakona o kakovosti in varnosti človeških tkiv in celic.

Odločitev za zbiranje krvotvornih matičnih celic (KMC) iz kostnega mozga je odvisna od tega, ali obstaja za to medicinska indikacija, če se darovalec tako odloči ali če darovalec ne uspe mobilizirati KMC v kri. Mladoletni skladni sorodni darovalec lahko daruje kostni mozeg le sorojencem (bolniku) znotraj družine. Pred odvzemom je potrebno pridobiti mnenje Etične komisije za presaditve. Pri skladnem sorodnem darovalcu je potrebno opraviti določene preiskave pred darovanjem KMC iz kostnega mozga, ki poleg običajnih laboratorijskih preiskav (hemogram z diferencialno krvno sliko, testi hemostaze, osnovna biokemija, določitev krvne skupine) obsegajo tudi elektrokardiogram in rentgensko slikanje prsnih organov. Kadar mladoletni skladni sorodni darovalec kostnega mozga še ni dopolnil 15 let, mora zdravnik pred pričetkom zbiranja pridobiti pisno privolitev (Izjava o poučenosti in pisnem soglasju za darovanje tkiv in celic za alogensko uporabo) staršev ali skrbnika. Po dopolnjenem 15. letu starosti Izjavo poleg staršev ali skrbnika podpiše tudi darovalec.

Zbiranje KMC iz kostnega mozga se pri darovalcu opravi brez predhodnega spodbujanja kostnega mozga z granulocitnim rastnim dejavnikom. Pri alogenskem darovalcu se v primeru klinične indikacije 7 do 10 dni pred odvzemom kostnega mozga na Zavodu za transfuzijsko medicino odvzame ena enota krvi za avtologno transfuzijo, ki jo dobi darovalec po odvzemu kostnega mozga. Darovalca se sprejme na oddelek 24 ur pred odvzemom. Preveriti je potrebno vso dokumentacijo in soglasja. Darovalec opravi tudi pregled pri anesteziologu in morebitne dodatne preiskave, ki so potrebne za varno splošno anestezijo. Na dan odvzema ostane tešč.

Odvzem KMC poteka eno do dve uri. Zdravstveno osebje poskrbi za prevoz darovalca v operacijsko dvorano skupaj z vso potrebno medicinsko dokumentacijo (soglasja, originalna krvna skupina, naročilnico za krvne derivate, itd.). V operacijsko dvorano je potrebno pripeljati vse potrebno za

odvzem (set igel, nosilec za zbiralno vrečo, dva kompleta zbiralnih vreč, nizkomolekularni heparin in sredstvo za shranjevanje ACD – to je antikoagulant citrat dekstroza, konzervans, ki preprečuje strjevanje krvi in ohranja vitalnost matičnih celic). V zbiralno vrečo se pred pričetkom zbiranja vbrizga 100 ml ACD. Medicinska sestra poskrbi, da se na obrazec Evidenca odvzetega kostnega mozga zapiše serija oziroma lot nizkomolekularnega heparina, ACD, fiziološke raztopine in zbiralne vreče. Po anesteziji se darovalcu venozno aplicira ustrezn odmerek nizkomolekularnega heparina in nato se lahko prične s postopkom zbiranja.

Zbiranje poteka iz ploščate medenične kosti. V izogib prevelike dilucije kostnega mozga, se pri vsaki aspiraciji odvzeme 3 – 5 ml kostnega mozga. Brizge z odvzetim kostnim mozgom zdravnika podajata vsak svoji medicinski sestri. Medicinsko osebje v paru sproti beleži količino odvzetega kostnega mozga in opozori zdravnika o vsakih odvzetih 100 mL. Za vsakih odvzetih 100 mL kostnega mozga odredi zdravnik dodatek 10 mL fiziološke raztopine s Fragminom (5000 enot na 500 mL). Običajno se po odvzetih 500 mL kostnega mozga (ali pri manjši količini, kar je odvisno od telesne teže, starosti darovalca in od predvidenega celotnega volumna odvzetega kostnega mozga) prešteje število jedrnih celic v vzorcu. Transportna služba odnese vzorec v laboratorij. Glede na vrednosti se nadaljuje z odvzemom, dokler ni dosežena koncentracija jedrnih celic 2×10^8 /kg telesne teže bolnika. Ponovni odvzem vzorca za določitev števila jedrnih celic in števila CD 34+ celic sledi po zaključku odvzema. Maksimalna količina kostnega mozga, ki se ga lahko odvzame je 20% predvidene celotne količine dajalčeve krvi, to je 15 – 20 ml na kg telesne teže dajalca. Po zaključku odvzema se zbrani kostni mozeg prefiltrira preko 500 in 200 mikronskega filtra v eno do dve vrečki, ki sta priloženi v setu. Vrečko se označi z identifikacijskimi nalepkami darovalca. V primeru skladnosti ABO ali minor inkompatibilnosti ABO odgovorni zdravnik odnese vrečke s kostnim mozgom na oddelek in začne s postopkom presaditve. V primeru ABO major inkompatibilnosti ali predvidenih drugih postopkov obdelave odgovorni zdravnik odnese vrečke s kostnim mozgom na Zavod RS za transfuzijsko medicino, kjer mu po zaključenem postopku predelave izročijo kostni mozeg.

Literatura

1. Kenyon M., Babic A. The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses. Springer International Publishing; 2018.
2. Organizacijski predpis. Klinični proces s krvotvornimi matičnimi celicami na Pediatrični kliniki.
3. Standardni operativni postopek. Zbiranje celic iz kostnega mozga.
4. Standardni operativni postopek. Pogoji za vključitev pacienta za presaditev krvotvornih matičnih celic.

Hemofilija

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

Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

UVOD

Hemofilija je redka, recesivno dedna motnja v strjevanju krvi, vezana na kromosom X. Mutacijo običajno podedujejo moški po materi, v 30 % pa nastopi spontano, na novo. Pri hemofiliji A (HA) ima bolnik odsotno ali zmanjšano aktivnost strjevalnega faktorja VIII (FVIII), pri hemofiliji B (HB) pa faktorja IX (FIX). HA je pogostejša, predstavlja 80–85 % celotne populacije bolnikov. Glede na izmerjeno aktivnost FVIII/IX hemofilijo razdelimo v tri stopnje / oblike, težko, srednjo in lahko, z aktivnostjo FVIII/IX <1% normalne vrednosti pri težki obliki, 1-5% pri srednji in 5-40% normalne vrednosti pri lahki obliki bolezni. Resnost in pogostost krvavitev sta različni in sovpadata s težo bolezni. Večina krvavitev predstavljajo krvavitve v velike sklepe (koleno, gleženj, komolec, redkeje ramenski sklep, zapestje, kolk) in/ali mišice. Pri težki stopnji bolezni so lahko krvavitve spontane, sicer nastopijo že ob manjši poškodbi ali kirurškem posegu in so dolgotrajnejše (1).

V Sloveniji se rodita do dva bolnika na leto s hemofilijo A/B. Prevalenca v svetu je približno 100 bolnikov na milijon prebivalcev. V slovenskem registru imamo skupaj 230 bolnikov s hemofilijo A/B, HA 206 bolnikov (težka oblika 82, srednja 15, lahka 109), HB 25 bolnikov (težka 7, srednja 8, lahka 10).

V zadnjih tridesetih letih je zdravljenje hemofilije močno napredovalo, s tem pa se je izboljšala kvaliteta življenja bolnikov in življenjska doba, ki se je praktično izenačila z zdravo populacijo (1). V članku prikazujemo sedanji standard zdravljenja hemofilije v svetu in pri nas in nove oblike zdravljenja, ki prihajajo tudi že na slovensko tržišče.

TRENUTNO ZDRAVLJENJE HEMOFILIJE

Optimalno zdravljenje hemofilije danes postaja vse bolj zapleteno

Celostno oskrbo je treba uvesti takoj po postavitvi diagnoze (1). To vključuje odločitve o preventivi s koncentratni manjkajočih faktorjev ali drugimi zdravili, metode za zmanjšanje tveganja za

krvavitve ter svetovanje glede psihosocialnih vprašanj in dedovanja bolezni. Izobraževanje o bolezni je pomembno za družine in skrbnike, zlasti tiste, ki imajo novorojenčke z novo diagnozo hemofilije, saj bo novorojenček prva oseba s hemofilijo v približno tretjini družin. Trenutno optimalna oblika zdravljenja bolnikov s težko obliko hemofilije je dolgotrajna redna profilaksa od zgodnjega otroštva do pozne starosti. Ta pristop prepreči pogoste spontane krvavitve, zlasti v sklepe in s tem zmanjša razvoj kronične artropatije. Redna, intravenozna, aplikacija manjkajočega faktorja strjevanja krvi 2-4x/tedensko, oziroma 100-200x/letno, ki omogoča vzdrževanje aktivnosti faktorja nad 1% in s tem prepreči spontane krvavitve mnogokrat predstavlja izziv za bolnike in svojce. V Sloveniji trenutno za vse bolnike s HA in HB uporabljamo rekombinantne faktorje (rF) s standardnim ali podaljšanim razpolovnim časom, ki so za intravensko aplikacijo ter monoklonsko protitelo, emicizumab, ki nadomesti vlogo faktorja VIII v koagulacijski kaskadi in se daje v podkožje, kar je za mnoge bolnike s težkim žilnim dostopom zelo dobrodošlo. Koagulacijskih faktorjev, pridobljenih iz plazme darovalcev, v Sloveniji ne uporabljamo več. Vsi hemofiliki v Sloveniji s težko obliko bolezni in pomemben delež bolnikov z zmerno težko obliko imajo redno profilaktično zdravljenje.

Pri 20-30% bolnikov s HA (manj pri HB) se v prvih 20 do 150 aplikacijah faktorja lahko pojavijo tudi inhibitorna alo-protitelesa, ki predstavljajo resen, življenje ogrožajoč zaplet. V takšnih primerih dodatno nadomeščanje faktorja strjevanja nima učinka (2-5). Potrebna so obvodna zdravila, kot so aktivirani koncentrat protrombinskega kompleksa (aPCC) ali rekombinantni FVII (rFVIIa), v zadnjih letih pa se uporablja monoklonsko protitelo, ki nadomešča FVIII v koagulacijski kaskadi in ga inhibitorji (alo-protitelesa) ne prepoznajo (5). Slovenska priporočila obravnave hemofilikov so na razpolago v Zdravniškem vestniku (6). Nova priporočila Svetovnega združenja za hemofilijo (WFH) so izšla 2020 in so temelj obravnave bolnikov po celem svetu (1).

Kronična artropatija razdeli bolnike s hemofilijo v Sloveniji tri starostne skupine

Bolnike s težko obliko hemofilije A in B danes lahko razdelimo v tri starostne skupine po kronični prizadetost velikih sklepov, zaradi vedno boljših možnosti zdravljenja skozi zadnjih 30 do 50 let. Bolniki, mlajši od 25 let, imajo primarno profilakso (preventivno zdravljenje) od zgodnjega

otročstva in zato praktično nimajo okvare velikih sklepov. Hodijo na redne obravnave k hematologu oziroma pediateru hematoonkologu kjer sprotno rešujemo vso aktualno problematiko. Bolniki v starosti med 25 in 45 let v zgodnjem otroštvu niso imeli možnosti preventivnega zdravljenja in imajo delno hemofilično poliartropatijo, potrebujejo redno ortopedsko obravnavo in podporo ustrezne fizioterapije. Ob rednih pregledih pri hematologu spremljamo tudi pojav sodobnih kroničnih bolezni. Bolniki starejši od 45 let imajo hudo hemofilično poliartropatijo, so invalidi in seveda potrebujejo še bolj intenzivno vodenje vseh problemov, mnogo operativnih posegov, redno fizioterapijo kot tudi ostalo redno specialistično podporo. To obravnavo koordiniramo hematologi, ki pri celotni oskrbi vedno priskočimo na pomoč, 24/7, kjerkoli v Sloveniji se s hemofilikom karkoli zgodi. Osnovni pristop do hemofilika je za vse pridružene bolezni, poškodbe, krvave posege enak kot pri bolniku brez hemofilije, vendar mora vedno sodelovati hematolog, da ustrezno uredi hemostazo in jo vodi za ves čas zdravljenja pridružene bolezni. Vse pomembnejše obravnave potekajo v UKC Ljubljana, saj imamo tukaj ustrezne specializirane laboratorije za 24-urno spremljanje aktivnosti manjkajočih faktorjev strjevanja krvi in možen pojav inhibitornih protiteles ter ukrepanje.

Literatura

1. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020; 1–158.
2. Wight J, Paisley S: The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia*. 2003; 9: 418–35.
3. Brackmann HH, Oldenburg J, Schwaab R: Immune tolerance for the treatment of factor VIII inhibitors—twenty years, ‘Bonn protocol’. *Vox Sang*. 1996; 70 (Suppl1): 30–5.
4. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al.: A randomized trial of factor VIII and neutralizing antibodies in hemophilia A. *N Engl J Med*. 2016; 374: 2054–64.
5. Giangrande PLF, Hermans C, O’Mahony B, et al.: European Haemophilia Consortium (EHC) and the European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD). *European*

principles of inhibitor management in patients with haemophilia. *Orphanet J Rare Dis.* 2018; 13: 66.

6. Benedik Dolničar M, Faganel Kotnik B, Kitanovski L, Jazbec J, Preložnik Zupan I, Anžej Doma S, et al. Nacionalna priporočila za obravnavo bolnikov s hemofilijo. *Zdrav Vestn.* 2017; 86:422–88.

Vpliv medicinske sestre na učenje pravilne aplikacije faktorjev za zdravljenje hemofilije in pomembni trenutki pri odvzemu krvnih vzorcev za diagnostiko

Boštjan Jovan (bostjan.jovan@kclj.si)

Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Uvod

Hemofilija A je najpogostejša motnja strjevanja krvi. Pri njej bolnikom primanjkuje faktorja VIII, kar lahko vodi v podaljšane ali spontane krvavitve. Pri hemofiliji B bolnikom primanjkuje faktorja IX. Za omenjeno boleznijo obolevajo predvsem moški. Vzrok se skriva v okvari kromosoma X, zato se bolezen izraža pri moških, saj za razliko od žensk nimajo dveh kromosomov X. Ženska je prenašalka okvarjenega gena, zato ima njen otrok polovično možnost, da ga podeduje.

Jedro

Bolnike s hemofilijo klasificiramo v tri skupine: na bolnike z lažjo, zmerno in težko obliko. Bolniki z lažjo obliko imajo v krvi nad 5 % faktorja VIII, z zmerno obliko med 5 % in 1 %, tisti s težko obliko pa pod 1 %. Hemofiliki z lažjo in zmerno obliko hemofilije praviloma ne potrebujejo zdravljenja pri opravljanju vsakodnevnih aktivnosti, zdravljenje potrebujejo v primeru nesreče ali operativnega zdravljenja. Hemofiliki s težko obliko hemofilije pa potrebujejo redno preventivno zdravljenje s koncentratom manjkajočega faktorja strjevanja krvi, saj v kolikor ne dobijo manjkajočega faktorja, spontano krvavijo tudi več kot dvajsetkrat v letu. Omenjene krvavitve posledično vodijo v invalidnost, kar preprečujemo z aplikacijami manjkajočega faktorja v bolnikove vene.

Ob odkritju hemofilije faktor apliciramo zdravstveni delavci. Bolniki so ob diagnozi seveda prestrašeni ter polni skrbi in dvomov. Seznaniti jih moremo z zdravilom, ki ga bodo prejeli, z dozo zdravila in intervalom aplikacij ter načinom aplikacije. Pokažemo jim kako se zdravilo pripravi, ter jih opozorimo glede stabilnosti pripravljenega zdravila. Naučimo jih tudi, kako se

poišče primerno vbodno mesto, kako se dezinficira kožo, zbode in zdravilo injicira. Naučimo jih tudi oskrbe vbodnega mesta, ter kako ravnati z odpadki.

Cilj naše edukacije je samostojnost hemofilika, torej je hemofilika potrebno poučiti tudi samoaplikacije. V kolikor je hemofilik otrok educiramo starše ali skrbnike. Hemofiliki si manjkajoči faktor vbrizgujejo praviloma dva do tri krat tedensko. V primeru zaznane krvavitve se lahko pogostost aplikacije faktorja še poveča. Laiki so aplikacije seveda nevedši in velikokrat v dvomu ali si bodo zmogli sami aplicirati zdravilo. Komunikacija velikokrat poteka v smeri pomiritve bolnikov ali staršev in eliminacije njihovih strahov. Vedeti morajo, da bodo v začetku težave, saj se še učijo, ki pa bodo s časom vedno manjše. Vedeti morajo tudi, da niso prepuščeni sami sebi in da nas lahko poiščejo v primeru neuspešne aplikacije. Bolniki morajo biti poučeni na koga se obrnejo ob neuspešni aplikaciji. Večina bolnikov/staršev se aplikacij nauči in z njimi nimajo težav. Aplikacija zdravila je za njih del njihovega življenja in se z njo sprijaznijo. Bolniki, ki imajo slab venski pletež, so tako pogosto pod stresom, ali bodo našli primerno veno za aplikacijo potrebnega zdravila ali ne. V podobni stresni situaciji se večkrat znajdejo tudi svojci ali starši otroka, ki morajo najti primerno veno za aplikacijo terapije.

Bolnikom predstavlja dodaten stres v kolikor je faktor potrebno hraniti v hladilniku in v kolikor zaseda veliko prostora. Osebam, ki omenjenega zdravljenja ne potrebujejo se morda to ne zdi pomembno, a že letni dopust ne morju prikliče dvome hemofilikom v kolikor zdravilo ni stabilno na sobni temperaturi.

Obizur je potrebno shranjevati v hladilniku na temperaturi od 2 do 8 °C, na sobni temperaturi ni obstojen. Esperoct je v hladilniku stabilen 30 mesecev, Elocta in Refixia 3 leta. BeneFIX lahko hranimo na sobni temperaturi, kjer je stabilen 2 leti, NovoSeven je na sobni temperaturi stabilen 3 leta. Elocta je na temperaturi 30°C uporabna 6 mesecev, Esperoct 12; Esperoct je uporaben tudi na 40°C 3 mesece.

Po rekonstituciji sta Obizur in BeneFIX na sobni temperaturi uporabna 3 ure, Refixia 4 ter Elocta in NovoSeven 6ur. V hladilniku sta 24 ur po rekonstituciji uporabna Refixia in NovoSeven. V kolikor obstaja možnost aseptične priprave zdravila NovoSeven je na sobni temperaturi stabilen 24 ur, torej ga lahko uporabimo tudi za avtomatsko kontinuirano ali bolusno aplikacijo v perfuzorju. Faktorje se ne sme zamrzovati.

Raziskave na področju hemofilije so v zadnjih letih usmerjene v podaljšanje razpolovne dobe faktorjev, saj se s podaljšanjem razpolovne dobe zmanjša pogostost potrebnih aplikacij.

Za bolnike z otežkočenim venskim pristopom in za hemofilike, ki so razvili protitelesa proti faktorju VIII imamo na voljo tudi monoklonsko protitelo, ki pri hemofiliku aktivira koagulacijo in naredi krvni strdek. Monoklonsko protitelo se aplicira pod kožo, torej za aplikacijo zdravila ne potrebujemo iskati primerne vene.

Odvzemi krvnih vzorcev pri hemofilikih

Za pravilen nivo zdravila v krvi pri hemofiliku je pomemben pravilen odvzem krvi za diagnostične preiskave. Kri se odvzame pred naslednjo predvideno aplikacijo in se ne odvzame iz kanala po katerem je bil apliciran faktor, saj je lahko rezultat lažno višji, kot je v resnici. Pomemben podatek za laboratorij je tudi katero zdravilo bolnik prejema, saj se bodo le tako lahko odločili za pravilen postopek ugotavljanja koncentracije faktorja.

V kolikor pride do poškodbe žilne integritete ob odvzemu krvi je potrebno odvzem ponoviti, saj se ob takšnem dogodku aktivira koagulacijska kaskada, ki moti ugotavljanje pravilne koncentracije faktorja v krvi.

Zaključek

Bolniki ali njihovi svojci, so ob diagnozi hemofilije in predvidenim samoapliciranju prestrašeni in v dvomu kako bodo skrbeli zase ali za svojca. S pogovorom bolnike pomirimo in jih naučimo

rokovanja s predpisanim zdravilom. Bolnike naučimo tudi, da si pred kontrolo pri hematologu ne injicirajo faktorja, saj bomo pri odvzemu krvi kontrolirali koncentracijo zdravila v krvi.

Zdravstveni delavci moramo upoštevati vsa pravila pri odvzemu krvi ob določanju koncentracije faktorja v krvi ter se izogibati odvzemu krvi iz kanala po katerem se aplicira faktor, saj je lahko lažno višji, kot je v resnici. Ob pošiljanju vzorcev v laboratorij je pomemben podatek katero zdravilo bolnik prejema, saj je zdravilo za laboratorij ključni podatek pri pravilni izbiri postopka za določanje koncentracije faktorja v krvi ter za zdravnika, ki določa dozo zdravila.

Literatura

1. Jovan B.; Pogled vase : zbornik predavanj : Terme Olimia, 11. in 12. oktober 2019
2. Povzetek glavnih značilnosti zdravil Obizur
3. Povzetek glavnih značilnosti zdravil Elocta
4. Povzetek glavnih značilnosti zdravil Refixia
5. Povzetek glavnih značilnosti zdravil Esperoct
6. Povzetek glavnih značilnosti zdravil BeneFIX
7. Povzetek glavnih značilnosti zdravil NovoSeven

Odvzem kostnega mozga in priprava preparatov

Tadej Furlan (tadej.furlan@kclj.si)

Specializirani hematološki laboratorij, Univerzitetni Klinični center Ljubljana

Punkcija kostnega mozga (KM) je preiskava, s katero želimo pridobiti kostni mozeg za nadaljnje preiskave (citološke, histološke, imunološke, citogenetske ali molekularno genetske). Analiza kostnega mozga je ključna pri ugotavljanju številnih hematoloških obolenj. Poseg izvede zdravnik, laboratorijski delavec pa opravi vse postopke za ustrezno pripravo vzorca za kasnejši pregled (odtisljenci, razmazi) in transport do laboratorija. Ker gre za enkraten vzorec, ki ga pridobimo z agresivnim in za bolnika neprijetnim oziroma bolečim postopkom, je potrebno vse stopnje opraviti skrbno in dosledno.

Na punkcijo KM laboratorijski delavec prinese epruvete z K.EDTA za odvzeme za molekularno genetiko ter za imunološke celične označevalce in gojišča za odvzeme za citogenetiko.

Ob prihodu pacienta na punkcijo KM preverimo izpolnjeno napotnico (napotnico pregledata zdravnik specialist in laboratorijski delavec).

Pred preiskavo KM:

- bolniku razložimo postopek in pridobimo preteklo klinično zgodovino, dokumentiramo alergije in spremljajoče bolezni ter razložimo vrsto premedikacije;
- od bolnika pridobimo informirano soglasje. Soglasje je potrebno pridobiti tudi, v skladu z lokalnimi smernicami, za uporabo vzorcev za nediyagnostične namene, npr. raziskave, shranjevanje tkiv, izobraževanje ali zagotavljanje kakovosti.

Glede na število preiskav, ki ji naroči zdravnik, se punktat KM doda v 10 mL epruveto z antikoagulantom K.EDTA ter dobro premeša (odvzem za citologijo: 2mL, za celične označevalce: 2

mL, za molekularno genetske preiskave: 2 mL - volumni se seštevajo, maksimalen volumen odvzema je 6 mL).

Pri odvzemu za citološko oceno KM, naredimo štiri odtisnjence in dva razmaza. V kolikor so naročene preiskave za celične označevalce, barvanje na železo in histološki pregled, naredimo še dodatne odtisnjence za vsako od teh preiskav, oz. v primeru suhe punkcije, na stekelca naredimo imprint biopsijskega stebrička. Na urno steklo kanemo kapljico K.EDTA, z brizgo za aspiracijo dodamo punkt KM, premešamo (obračamo urno steklo, kosmanci ostanejo na robu) in preverimo, ali punkt vsebuje kosmance. Na označeno predmetno steklo (ime in priimek pacienta) s krovnim steklom prenesemo kosmance KM in jih z drugim predmetnim steklom pokrijemo. Pri tem pazimo, da je ob kosmancu čim manj primesi krvi. Zgornje predmetno steklo rahlo stisnemo ob spodnje in potegnemo. Tako dobimo odtisnjenec KM. Razmaz KM naredimo tako kot razmaz venske krvi za diferencialno krvno sliko.

Odtisnjence in razmaze kostnega mozga ter venske krvi moramo za citološko oceno predhodno barvati po Pappenheimu. Pri tem barvanju pride do interakcij kislih in alkalnih barvil (metilensko modro, azur, eozin) s posameznimi celičnimi komponentami, kot so kromatin, citoplazma, specifični celični vključki,... Ti se specifično obarvajo glede na posamezno vrsto celic. Reakcije so nespecifične in zelo kompleksne.

V kostnem mozgu tako z barvanjem na železo lahko prikažemo prisotnost **sideroblastov** in **siderocitov** in ocenimo zaloge železa v obliki hemosiderina v makrofagih in izven celic. Ugotavljamo lahko prisotnost patoloških oblik kot so **prstanasti sideroblasti**, ki so značilni za sideroblastno anemijo in mielodisplastični sindrom (MDS) tip II. Hemosiderin, ki je netopen, lahko dokažemo s citokemično reakcijo na železo (Perlsova reakcija).

Literatura

1. Lee S. H. et al. ICSH guidelines for the standardization of bone marrow specimens and reports. *Int J Lab Hematol.* 2008;30(5):349-64
2. Lours C. et al. Perls' Stain Guidelines from the French-Speaking Cellular Hematology Group (GFHC). *Diagnostics.* 2022;12:1-10

Uporaba zdravila Besremi za zdravljenje Policitemije vere v klinični praksi

Boštjan Jovan (bostjan.jovan@kclj.si)

Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Uvod

Zdravilo Ropeginterferon Alfa-2b (Besremi) je sodobna ali novejša zdravilna učinkovina, ki se uporablja predvsem pri zdravljenju krvnih novotvorb, zlasti policitemije vere (PV). Zdravilo je pritegnilo pozornost zaradi podaljšanih intervalov odmerjanja in prednosti, ki jih predstavlja v primerjavi s tradicionalnimi terapijami z interferonom.

Jedro

PV je Philadelphia kromosom-negativna mieloproliferativna klonska bolezen. Glavne klinične značilnosti so zelo različne. Vključujejo povečano maso eritrocitov (hematokrit), povečano število levkocitov in trombocitov v venski krvi ali katero koli kombinacijo. Posledično nastane hiperviskoza krvi, pogosto je prisotna tudi splenomegalija. Je redka, kronična bolezen, najpogostejša od kroničnih mieloproliferativnih novotvorb. Gre za dolgotrajno, izčrpavajoče in življenje ogrožajoče stanje, ki je povezano s povečanim tveganjem za trombozo, krvavite in dolgoročno nagnjenost k razvoju mielofibroze in sekundarne akutne mieloične levkemije. PV je povezana s somatskimi genetskimi spremembami. Večina bolnikov ima somatsko genetsko okvaro Janusove kinaze 2 (JAK2).

Pojavnost bolezni je v Evropi ocenjena na 0,8–1/100.000 primera na leto in je nekoliko pogostejša pri moških. Povprečna starost ob diagnozi je 60 let, zelo redko se pojavi pred 20. letom starosti.

Diagnoza se potrdi, če so prisotna vsa tri glavna merila ali dve glavni merili in pomožno merilo, pri čemer je treba predhodno izločiti morebitne sekundarne vzroke za policitemijo.

Glavna merila so:

- povečane vrednosti hemoglobina (Hgb) oziroma hematokrita (Hkt): pri moških Hgb > 16,5 g/dL ali Hct > 49 %, pri ženskah Hgb > 16 g/dL ali Hct > 48 %; ali masa rdečih krvničk > 25% nad normalno vrednostjo;
- pozitivna biopsija kostnega mozga;
- mutacija v genu JAK2 (V617F ali mutacija v eksonu 12).

Pomožno merilo:

- serumska raven eritropoetina pod referenčnim normalnim razponom.

Bolniki s PV so lahko brez simptomov. Med simptome o katerih bolniki poročajo so utrujenost in nespečnost, slabša kvaliteta življenja, slabše razpoloženje, odrevenelost, zgodnja sitost, težave s koncentracijo, srbenje, neaktivnost, nočno potenje, težave s spolnostjo, omotica, kašelj, bolečine v kosteh, nelagodje oz. bolečine v trebuhu, glavobol, izguba telesne mase in vročina.

Klasični simptom PV in drugih mieloproliferativnih boleznih, kot je tudi **esencialna trombocitopenija**, je **eritromelalgija**. Kaže se kot pekočina v dlaneh in stopalih, ki jo spremlja pordela ali **modrikasta** obarvanost kože. Eritromelalgijo povzroča bodisi povečano število krvnih ploščic v krvi bodisi povečana »lepljivost«
krvnih ploščic oziroma njihova povečana agregacija, zaradi česar nastajajo drobni krvni strdki v žilah okončin. Eritromelalgija se hitro odzove na zdravljenje z aspirinom.

Možni zapleti pri PV so krvavitve in trombotični dogodki, ki se pri ustrezno nadzorovani bolezni pojavijo redko. Približno en odstotek bolnikov utrpi krvavitve ali trombotične zaplete. Krvavitve se lahko pojavijo iz nosu, dlesni ali prebavil, med trombotične dogodke spada **globoka venska tromboza, pljučna embolija, možganska kap** in arterijska tromboza. Umrljivost bolnikov je približno dvakrat večja od splošne umrljivosti v populaciji iste starosti in spola.

Zdravljanje

Nezdravljena PV je lahko smrtna. Pri nezdravljeni bolezni mediana preživetja znaša 1,5–3 leta. Podatki o pričakovanem preživetju pri ustrezno zdravljenih bolnikih so pomanjkljivi zaradi redkosti bolezni. Raziskave kažejo, da je mediana preživetja pri bolnikih z nadzorovano boleznijo 10 do 20 let, pri čemer gre za podatke zlasti pri bolnikih z diagnosticirano boleznijo v sedmem desetletju njihove starosti. Zdravljeni bolniki doživijo primerljivo starost kot posamezniki brez PV.

Zdravljenje je odvisno od stopnje tveganja za trombozo

Pri nizkem tveganju se uporablja zlasti redno puščanje krvi (flebotomija). Pri bolnikih brez kontraindikacij (predhodna krvavitev, nizka koncentracija krvnih ploščic), se za preprečevanje žilnih zapletov priporoča tudi acetilsalicilna kislina (aspirin). Flebotomija povzroči pomanjkanje železa v krvi in s tem zmanjšano koncentracijo hemoglobina oziroma znižamo hematokrit. S tem se zmanjša tveganje za nastanek krvnih strdkov. Puščanje krvi se izvaja načeloma do ciljnih vrednosti hematokrita pod 45. Podatki kažejo, da puščanje krvi tudi zmanjšuje kognitivni upad.

Pri visokem tveganju za zaplete se poleg flebotomije uporablja tudi hidroksisečnina in interferon. Hidroksisečnina je alkilirajoči citostatik, ki zmanjša tveganje za trombotične zaplete v večji meri kot samo puščanje krvi, vendar je za nekatere alkilirajoče citostatike znano, da lahko povečajo pogostost akutnih levkemij. Zaradi tveganja za pojav akutne mieloične levkemije (AML) se nekateri zdravniki izogibajo zdravljenju s citostatiki zlasti pri mlajših bolnikih. Hidroksisečnina sicer velja za varnejšo kemoterapijo glede tveganja za levkemijo, vendar dolgoročna varnost ni povsem znana. Alternativa hidroksisečnini je, zlasti za mlajše bolnike, interferon alfa. Na razpolago je tudi pegilirana oblika interferona, ki je učinkovitejša in ima manj neželenih učinkov (Pegasys).

Ruksolitinib, zaviralec Janusove kinaze 2, se prav tako uporablja v zdravljenju PV. Pri bolnikih z izrazitim srbežem je lahko učinkovito zdravljenje z antihistaminiki, pri zdravljenju PV pride v poštev tudi zdravljenje z paroksetinom, busulfanom ali fotokemoterapijo.

Pregled zdravljenja z interferonom

Interferoni so skupina signalnih proteinov, ki jih proizvaja imunski sistem kot odziv na patogene, viruse in tumorje. Imajo imunomodulatorne, protivirusne in antiproliferativne lastnosti, zaradi česar so dragoceni pri zdravljenju različnih stanj, vključno z rakom in virusnimi okužbami.

Ropeginterferon Alfa-2b (Besremi)

Besremi je s polietilen glikolom (PEG) modificirana različica interferona alfa-2b, indiciran za zdravljenje PV. Za zdravljenje PV so ga v Evropski uniji odobrili leta 2019, v ZDA pa leta 2021.

Besremi se lahko uporablja ne glede na to, katera zdravila je za zdravljenje PV bolnik že prejemal v preteklosti, in gre za prvo interferonsko zdravilo z uradno odobreno indikacijo za zdravljenje PV. Modifikacija s polietilen glikolom **podaljša razpolovno dobo zdravila, kar omogoča manj pogosto odmerjanje**. Besremi se daje subkutano vsaka dva tedna ali enkrat mesečno, v nasprotju s tradicionalnimi terapijami z interferonom, ki lahko zahtevajo pogostejše aplikacije.

Mehanizem delovanja zdravila Besremi

Besremi deluje tako, da se veže na interferonske receptorje v celicah, kar aktivira več signalnih poti in vodi do:

- protivirusno delovanje: spodbuja izražanje različnih proteinov, ki zavirajo replikacijo virusa;
- antiproliferativni učinki: upočasnitev rasti rakavih celic z vplivanjem na celični cikel;
- imunomodulacija: krepitev imunskega odziva proti nenormalnim ali rakavim celicam.

Klinična učinkovitost zdravila Besremi

Klinična preskušanja so pokazala učinkovitost zdravila Besremi pri zdravljenju PV. Bolnikom, zdravljenim z zdravilom Besremi so dokazali nižje ravni hematokrita, izboljšano kakovost življenja, manj neželenih učinkov v primerjavi s tradicionalnimi terapijami z interferonom ter visoko varnost in prenašanje zdravljenja.

Kot pri vseh drugih zdravilih ima Besremi tudi potencialne neželene učinke, ki lahko vključujejo gripi podobne simptome (zvišana telesna temperatura, mrzlica, bolečine v mišicah), utrujenost. reakcije na mestu injiciranja ali nevropsihiatrične učinke.

Postopek PEG-ilacije pomaga zmanjšati pogostost in resnost nekaterih neželenih učinkov, kar prispeva k boljši sodelovalnosti (komplianci) bolnikov pri zdravljenju.

Obdobje titracije zdravila Besremi

Odmerek se titrira individualno, priporočeni začetni odmerek je 100 mikrogramov (oziroma 50 mikrogramov pri bolnikih z drugim citoreduktivnim zdravljenjem). Odmerek je treba postopno zvečevati po 50 mikrogramov vsaka dva tedna (vzporedno je treba postopno zmanjševati drugo citoreduktivno zdravljenje, v kolikor je to primerno), dokler ni dosežena stabilizacija hematoloških parametrov (hematokrit < 45 %, trombociti < $400 \times 10^9/l$ in levkociti < $10 \times 10^9/l$). Največji priporočeni posamični odmerek je 500 mikrogramov, injiciran vsaka dva tedna.

Obdobje vzdrževanja

Odmerek, pri katerem pride do stabilizacije hematoloških parametrov, je treba vzdrževati z intervalom odmerjanja na vsaka dva tedna za obdobje najmanj 1,5 leta. Nato se odmerek lahko prilagodi in/ali interval odmerjanja podaljša do odmerjanja na vsake štiri tedne, kot je za bolnika primerno.

Če se med zdravljenjem pojavijo neželeni učinki, je treba dani odmerek zmanjšati oziroma začasno prekiniti zdravljenje, dokler neželeni učinki ne izzvenijo; nato je treba zdravljenje ponovno uvesti z manjšim odmerkom od tistega, ki je povzročil neželene učinke. Če se pojavi zvečanje hematoloških parametrov (hematokrit, trombociti, levkociti), je treba odmerek in/ali interval odmerjanja individualno prilagoditi.

V skladu s posodobljenimi smernicami NCCN in Onkopedia.de, se priporoča Besremi kot prva linija zdravljenja, ki je tudi edino zdravilo registrirano za zdravljenje PV (FDA in EMA). Pri bolnikih, ki se že dalj časa zdravijo s peginterferonom alfa-2a, se odmerek in interval zdravljenja z Besremi določita tako, da se štiritedenski odmerek peginterferona alfa-2a pomnoži s faktorjem 0,7 in tako dobimo štiritedenski odmerek zdravila Besremi.

Zaključek

Besremi predstavlja pomemben napredek pri zdravljenju prave policitemije z daljšimi intervali odmerjanja in ugodnim profilom neželenih učinkov. Bolniki z „nizko tvegano“ PV se praviloma zdravijo konzervativno kljub večjemu tveganju za žilne dogodke in slabši kakovosti življenja v primerjavi s posamezniki brez PV. Klinične razisakve in več kot 5 letna klinična praksa podpirajo zgodnji začetek zdravljenja z zdravilom Besremi namesto pristopa „opazovanja in čakanja“ pri PV. Učinkovitost zdravila Besremi in flebotomije v primerjavi s samo flebotomijo pri bolnikih s PV z nizkim tveganjem je bolj učinkovita. Nedavne posodobitve mednarodnih smernic (European LeukemiaNet4 in NCCN5) odražajo spremembo paradigme v smeri zgodnejšega zdravljenja. Obe priporočata Besremi kot možnost za bolnike s PV z nizkim tveganjem, ki potrebujejo citoredukcijo. Dokazana je dolgoročna učinkovitost v obliki hematološkega, molekularnega in kliničnega odziva, terapevtska dodana vrednost vključuje indukcijo hematološke remisije (z zmanjšanjem ali odstranitvi potrebe po flebotomiji) in kontrolo trombocitoze in levkocitoze. Zdravljenje zagotavlja zakasnitev ali preprečevanje napredovanja bolezni in/ali transformacijo, zmanjša tveganje za trombembolične učinke, ni levkemogen in teratogen. Bolniki dobro sodelujejo z zdravljenjem in

poročajo o izboljšanju kakovosti življenja. Bolnikom omogoča enostavno in prijazno odmerjanje vsakih 14 dni. Po letu in pol se na individualni osnovi odmerja vsake štiri tedne in omogoča samoaplikacijo na domu.

Literatura

1. https://sl.wikipedia.org/wiki/Prava_policitemija;
2. Gisslinger et al. Lancet Haematol. 2020; 7:e196-e208. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30236-4;
3. Kiladjian et al. Leukemia. 2022; 36:1408-1411;
4. Barbui et al. Lancet Haematol. 2021; 8:e175-e184;
5. Marchetti et al. Lancet Haematol. 2022; 9:e301-e311;
6. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/polycythaemia-vera-pv/@@guideline/html/index.html>;
7. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfmEMA>;
8. <https://www.onclive.com/view/nccn-lists-ropeginterferon-alfa-2b-as-preferred-first-line-cytoreductive-therapy-for-pv>;
9. ROP-ET: a prospective phase III trial investigating the efficacy and safety of ropeginterferon alfa-2b in essential thrombocythemia patients with limited treatment options
10. Ropoginterferon alfa-2b versus standard therapy for polycythaemia vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial and its extension study;

11. ELN MPN 2018. Barbui et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. Published online: 27 February 2018; <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0077-1>.

Prehranska obravnava otrok in mladostnikov z rakom na Kliničnem oddelku za otroško in mladostniško hematologijo in onkologijo

Manca Čot (manca.cot@kclj.si)

Klinični oddelek za otroško hematologijo in onkologijo (KOOHO), Univerzitetni klinični center Ljubljana

V Evropi je rak med vodilnimi vzroki smrti pri otrocih in mladostnikih. Zdravljenje raka pri otrocih in mladostnikih je zahtevno in povezano z dodatno morbiditeto, ki jo povzročajo slabša prehranjenost, telesna nedejavnost, z rakom povezana utrudljivost ter zmanjšana kakovost življenja. S pravočasno diagnozo in optimalnim zdravljenjem z multidisciplinarno obravnavo lahko ozdravimo skoraj 80 % otrok z rakom. Prehranska obravnava je sestavni del standardne oskrbe onkoloških bolnikov, zato je pomemben član multidisciplinarnega tima tudi klinični dietetik (1) .

Otroci z rakom so pogosto podvrženi intenzivni kemoterapiji, radioterapiji in kirurškim posegom, kar pogosto vodi v podhranjenost, kar vpliva na zmanjšano toleranco do terapije, zmanjšano imunsko funkcijo, povečano tveganje za okužbe, upočasnjeno celjenje ran, vpliva na slabši klinični izid, kakovost življenja in nenazadnje tudi na preživetje bolnika (2).

Zaradi presnovnega stresa, ki spremlja onkološke bolnike, pride do razgradnje mišic in povečane proizvodnje snovi, ki povzročajo vnetja in izgubo apetita. Ta presnovni stres in katabolni učinki intenzivnega zdravljenja povzročijo povečanje energijskih in beljakovinskih potreb bolnika. Zato je ključno ohranjanje mišične mase in imunskega sistema, še posebej po kirurških posegih in intenzivnih terapijah. Za vzdrževanje funkcionalne telesne mase je priporočljiva tudi primerna telesna vadba tako med kot po zdravljenju (3).

Kaheksija, ki je pogost zaplet raka, se kaže z izgubo telesne mase, atrofijo mišic kar vodi v splošno oslabelost in izgubo apetita ter posledično zmanjšane tolerance na zdravljenje. Kaheksija tako vpliva na zmanjšanje preživetja in slabšo kakovost življenja. Patofiziološki vzroki kaheksije vključujejo negativno energijsko in beljakovinsko bilanco, kar vodi do presnovnih sprememb, ki so posledica nezadostnega vnosa hranil in povečanega vnetnega odziva (3) .

Bolniki z rakom se soočajo z različnimi prehranskimi težavami, kot so slabost, bruhanje, anoreksija, motnje požiranja, mukozitis, suha usta, zaprtje, driska, utrujenost, zaspanost in spremembe v zaznavanju okusa in vonja. Psihološki dejavniki, kot so strah, zaskrbljenost in bolečina, lahko znatno zmanjšajo apetit in zmožnost uživanja hrane, kar prispeva k izgubi telesne mase. Intenzivno sistemsko zdravljenje poveča energijske potrebe, vendar hkrati zmanjšuje zmožnost vnosa hranil, kar vodi v presnovno neravnovesje (4) .

Poleg fizičnih težav se bolniki pogosto srečujejo tudi z nestrokovnimi nasveti samooklicanih prehranskih strokovnjakov, ki jim svetujejo prakticiranje različnih alternativnih diet. Zato je pomembno strokovno svetovanje in izobraževanje staršev ter bolnikov o vplivu raka na prehransko stanje. Zgodnja in učinkovita prehranska podpora je bistvenega pomena za ohranjanje primerne prehranjenosti, ki vodi v ohranjanje ustrezne telesne mase, spodbujanje rasti in razvoja otroka ter izboljšuje učinkovitost terapije (5) .

Na KOOHO Pediatrične klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana je prehranska obravnava sestavljena iz več korakov. Najprej se opravi prehransko presejanje, s katerim ocenimo prehransko ogroženost bolnika. Sledi prehranska ocena, s katero oblikujemo individualiziran prehranski načrt in ocenjujemo njegovo učinkovitost. Ta načrt omogoča spremljanje energijskih in hranilnih potreb bolnika in zagotavlja ustrezno prehransko oskrbo. Prehransko oceno podpiramo z antropometričnimi meritvami, ravnimi krivuljami, bioimpedančno analizo telesne

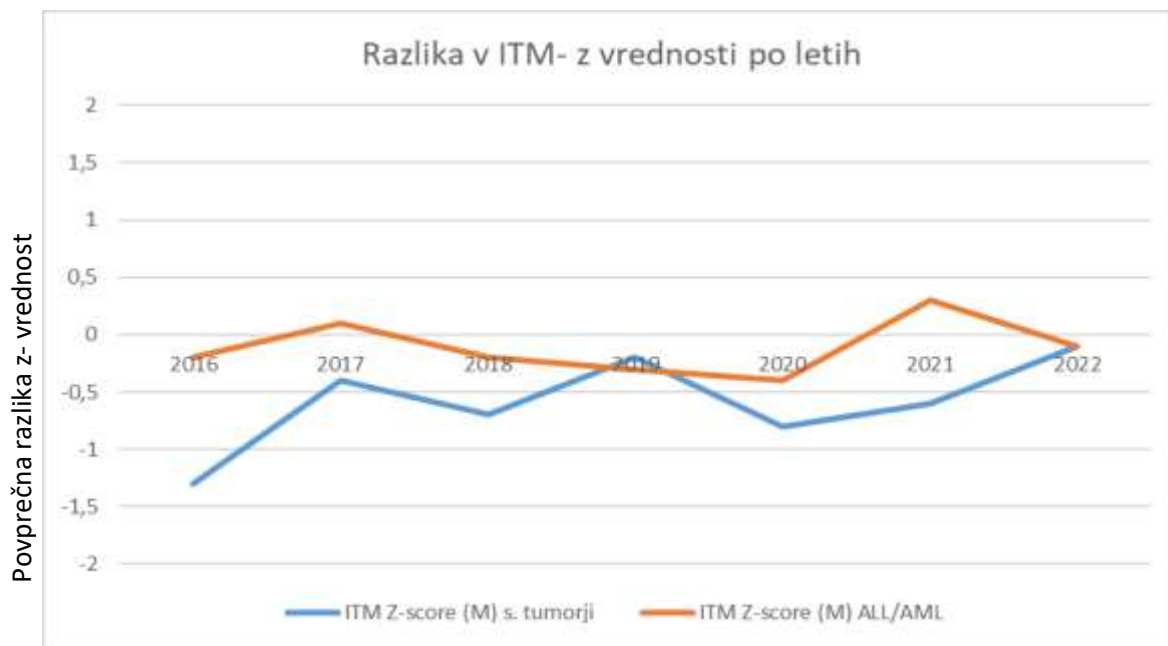
sestave in laboratorijskimi izvidi. Energijske potrebe bolnikov določamo z indirektno kalorimetrijo ali oceno na podlagi prehranskih enačb.

Otrokom z rakom priporočamo uravnoteženo in pestro prehrano, prilagojeno njihovim povečanim energijskim in beljakovinskim potrebam. Ker pogosto ne morejo zaužiti večjih količin hrane, priporočamo majhne in pogoste energijsko goste obroke ter visoko energijske in beljakovinske prigrizke. Če z navadno prehrano ne dosežejo zadostnega vnosa hranil, svetujemo uporabo energijsko-beljakovinskih oralnih prehranskih dodatkov. Zaradi kortikosteroidne terapije so pogosto potrebni tudi dodatki kalcija in vitamina D, saj so bolniki izpostavljeni tveganju za osteopenijo in zlome. V primerih, ko otroci ne morejo doseči ustreznega vnosa hranil z običajno prehrano ali s prilagoditvami, uvedemo enteralno hranjenje prek hranilne cevke. Če to ni mogoče zaradi kontraindikacij ali drugih omejitev (slabost, bruhanje, mukozitis), posežemo po parenteralni prehrani, kar je zadnja možnost (5,6) .

Pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom je potreben zmanjšan vnos živil z visokim tveganjem za okužbe. Pomembno je, da se izognemo nepotrebnim prehranskim omejitvam, saj bi te lahko negativno vplivale na hranilni in energijski vnos. Smernice za varno hrano z nizko vsebnostjo mikrobov zagotavljajo uravnotežen prehranski režim. Posodobljene smernice, ki omogočajo pestrejšo izbiro hrane, uporabljamo pri hospitaliziranih otrocih med zdravljenjem in po presaditvi krvotvornih matičnih celic (7–9) .

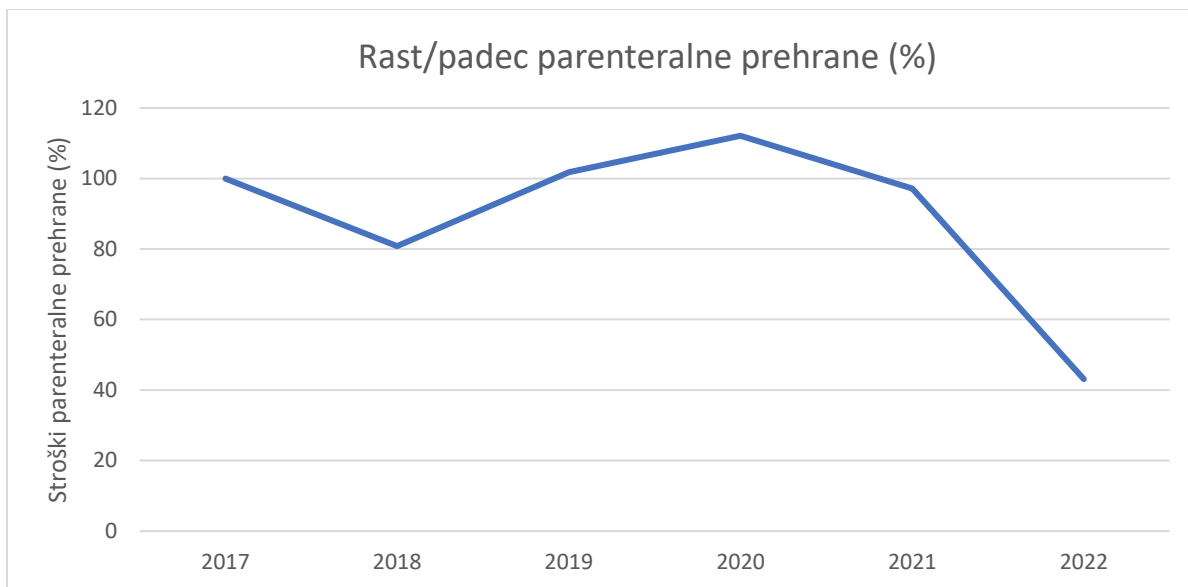
Zdravljenje raka pri otrocih pogosto povzroči dolgoročne posledice, kot so debelost, presnovni sindrom ter bolezni srca in ožilja. Redno spremljanje s strani kliničnega dietetika lahko pomaga zmanjšati tveganje za omenjene zaplete ali jih celo preprečiti, zato je redno ambulantno prehransko spremljanje pomembno tudi po koncu zdravljenja (2). Na sliki 1 je prikazano stanje prehranjenosti otrok z rakom na KOOHO med leti 2016 in 2022. Prikazano je manjše odstopanje v povprečni razliki mediane (M) indeksa telesne mase (ITM) izraženega z z-vrednostjo (dejanske

meritve telesne mase in višine otrok z rakom so primerjane s povprečno vrednostjo za zdrave otroke iste starosti in spola). Od leta 2020 je v multidisciplinarni tim zdravljenja otrok z rakom na KOOHO vključen tudi klinični dietetik. Njegova vloga pomembno vpliva na stanje prehranjenosti otrok z rakom, kar je razvidno tudi iz Slike 1.



Slika 1: Povprečna razlika mediane (M) z-vrednosti indeksa telesne mase (ITM Z-score) po letih pri otrocih s solidnim tumorjem (s. tumorji) in akutno limfoblastno levkemijo (ALL) in akutno mieloično levkemijo (AML).

Prehranska obravnava pomembno vpliva na hitrejše okrevanje otrok, krajšo hospitalizacijo in nižje stroške zdravljenja. Z vzpostavitvijo prehranske klinične poti in redno prisotnostjo kliničnega dietetika na oddelku smo zmanjšali uporabo parenteralne prehrane (Slika 2) in skrajšali bivanje otrok v bolnišnici. S tem smo se približali strokovnim smernicam, ki jih uporabljajo ugledne otroške bolnišnice po Evropi, kar pomembno prispeva k razvoju pediatrične onkologije v Sloveniji.



Slika 2: Rast/padec stroškov parenteralne prehrane po letih¹

¹ 100 % odraža prvo vrednost/strošek parenteralne prehrane leta 2017, na katero so preračuni ostali stroški do leta 2022 v %.

Literatura

1. Lam C, Howard S, Bouffet E, Pritchard-Jones K. Science and health for all children with cancer. *Science*; 2019 [cited 2021 Sep 14];363(6432):1182–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30872518/>.
2. Diakatou V, Vassilakou T. Nutritional Status of Pediatric Cancer Patients at Diagnosis and Correlations with Treatment, Clinical Outcome and the Long-Term Growth and Health of Survivors. *Children*. 2020;7(11):218.
3. Gangadharan A, Choi SE, Hassan A, Ayoub NM, Durante G, Balwani S, et al. Protein calorie malnutrition, nutritional intervention and personalized cancer care. *Oncotarget*; 2017

[cited 2021 Sep 13];8(14):24009–30. Available from: <https://www.oncotarget.com/article/15103/text/>.

4. Triarico S, Rinninella E, Attinà G, Romano A, Maurizi P, Mastrangelo S, et al. Nutritional status in the pediatric oncology patients. *Front Biosci (Elite Ed)*; 2022 [cited 2024 Oct 2];14(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35320908/>.
5. Ward E. Childhodd Cancers. In: Vaness S, editor. *Clinical Paediatric Dietetics* 4th edition. 4th editio. Wiley-Blackwell. 2015. p. 672–85.
6. Hunt K, Charuhas Macris P. Oncology and Hematology. In: Susan Konek PB, ed. *Pediatric Nutrition in Clinical Care*. 5th ed. Jones & Bartlett Learning. 2019. p. 387–421.
7. Watling R. Provision of Nutrition in a Hospital Setting. In: Shaw V, ed. *Clinical Paediatric Dietetics, 5th Edition*. 5th ed. *Clinical Paediatric Dietetics, 5th Edition*. 2020. p. 30-32.
8. University Hospitals of Leicester NHS. Policy for the Dietary Management of Patients with Neutropenia Policy for the Dietary Management of Patients with Neutropenia Introduction and Overview 3; 2023 [cited 2024 Apr 9]. Available from: <https://secure.library.leicestershospitals.nhs.uk/PAGL/Shared%20Documents/Neutropenic%20Patients%20Dietary%20Management%20UHL%20Policy.pdf>.
9. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*; 2019 [cited 2024 Apr 19];1–702. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32091673/>.

Izpeljava črevesne stome pri akutnem črevesnem GVHD

Klavdija Rauter in Kaja Podlogar

Klinični oddelek za otroško hematologijo in onkologijo, Univerzitetni Klinični center Ljubljana

Bolezen presadka proti gostitelju (GVHD, *ang.*, *Graft Versus Host Disease*), je zaplet, ki se lahko pojavi po transplantaciji krvotvornih matičnih celic ali organa. Bolezen je pogost in resen zaplet po presaditvi matičnih celic (1). To je imunski odziv darovanih celic proti prejemnikovim tkivom, kjer so pogosto tarča tega odziva črevo skupaj s kožo in jetri. Bolezen povzroča vnetne spremembe v prebavnem traktu, kar povzroča bolečine v trebuhu, drisko, malabsorbcijo hranil ter povečano tveganje za okužbe. Ko zdravljenje z imunosupresivi ne zadostuje, lahko pride do hudih poškodb črevesja, ki zahtevajo kirurško intervencijo. Ena izmed intervencij je izpeljava črevesne stome, ki omogoča začasno ali trajno obvodno pot za blato, da se razbremeni poškodovano in vneto črevo (2).

GVHD delimo na akutno in kronično, pri čemer se akutna oblika pojavi v prvih 100 dnevih po presaditvi. Nastane zaradi darovalčevih T-limfocitov, kateri prepoznajo črevesno sluznico kot tujek. Ko darovane celice prepoznajo prejemnikova tkiva kot tuja se sprožijo vnetni signali, in sprožijo uničenje epitelijskih celic kar lahko vodi v nastanek ulkusov ter zmanjša absorpcijo hranil iz črevesja(2). Aktivirane imunske celice sproščajo citokine, kot so nekrozi faktor alfa in interlevkin 2, kar še dodatno poslabša stanje oz. je bolnik bolj dovzeten za okužbe. Pri akutni obliki GVHD, se pojavijo driske zaradi katerih bolnik lahko izgubi več litrov tekočine dnevno, kar vodi v dehidracijo in elektrolitske motnje. Pride tudi do malabsorbcije in izgube telesne teže ter krvavitev.

Pri kronični obliki GVHD je driska lahko še vedno prisotna, vendar ni tako obilna, kot pri akutni obliki. Bolnika spremlja zmanjšanje apetita, slabost, izguba telesne teže, napihnjenost, bolečine v trebuhu (3).

Zdravljenje črevesne GVHD je zelo kompleksno, zato je potrebno individualno prilagajanje bolniku. Temelji na uporabi kortikosteroidov in drugih imunosupresivnih zdravil. Pomembna je

tudi podporna terapija v smislu lahke prehrane, hidracija, nadomeščanje elektrolitov ter ustrezno obvladovanje bolečine. Ko postanejo vnetne in nekrotične spremembe v črevesju neobvladljive s klasičnim zdravljenjem, pride do izpeljave črevesne stome.

Indikacije za kirurški poseg so(4):

- huda nekroza črevesne sluznice: stoma se izvede za zaščito ostalega dela črevesja in preprečevanje razvoja peritonitisa;
- perforacija črevesja: preprečevanje širjenja okužbe v trebušni votlini;
- huda driska in dehidracija: neobvladljiva driska povzroča elektrolitske motnje;
- nepovratna črevesna obstrukcija: povzroča hude bolečine in motnje v prehodu črevesnih vsebin;
- znaki nastanka sepse: stoma zmanjša breme črevesja.

Kirurški poseg vključuje izpeljavo ileostome ali kolostome, odvisno od lokacije in obsega črevesne poškodbe. Pri GVHD, ki prizadene predvsem tanko črevo, se običajno izvede izpeljava ileostome. Ta poseg vključuje izrezanje končnega dela tankega črevesa in prišitje na površino trebušne stene, kjer se oblikuje umetna odprtina (stoma). Blato se odvaja v vrečko nameščeno na koži. Ileostoma omogoča obvod debelega črevesa, kar črevesju omogoči regeneracijo. Če je poškodba omejena predvsem na debelo črevo, je ustrezna izpeljava kolostome. Ta postopek je tehnično podoben ileostomi, le da se izpelje končni del debelega črevesa. Kolostoma lahko deluje bolj fiziološko, saj je blato bolj čvrsto, kar bolniku omogoča boljše kakovost življenja(1).

Uspešnost izpeljave črevesne stome pri bolnikih z akutno GVHD je odvisna od številnih dejavnikov, stopnjo poškodbe črevesja, bolnikovim splošnim stanjem ter odzivom na nadaljnje zdravljenje GVHD. Kljub temu, da stoma bolnikom pogosto omogoči kratkoročno izboljšanje stanja (manj drisk, boljše kontrola elektrolitov in tekočin), se moramo zavedati, da gre za paliativno intervencijo pri hudo bolnih. Dolgoročno preživetje je pogosto slabo, predvsem zaradi osnovne bolezni in sistemskih zapletov GVHD.

Glavni zapleti stome so(4):

- okužbe: zaradi imunosupresije so ti bolniki zelo dovzetni za okužbe kirurške rane;
- zaradi slabšega celjenja ran lahko pride do vnetja in vraščanja tkiva okrog stome, kar otežuje zdravstveno nego;
- ileostoma lahko povzroči znatne izgube tekočine in elektrolitov, kar poveča tveganje za dehidracijo in hipokalemijo.

Izpeljava črevesne stome, čeprav življenjsko pomembna, lahko močno vpliva na kakovost življenja bolnikov. Prilagoditev na življenje s stomo zahteva psihološko in fizično podporo tako za otroka, kot za njegove starše oz. svojce. Velik izziv je skrb za stomo, predvsem v smislu preprečevanja okužb in pravnega ravnanja z vrečko za blato. Pomemben je tudi psihološki vpliv stome, saj lahko vpliva na samopodobo in socialno življenje bolnika (4). V ta namen je ključni multidisciplinarni tim, ki vključuje kirurga, gastroenterologa, onkologa, medicinsko sestro za zdravstveno nego stome in psihologa. Ustrezna izobraževanja in podpora lahko bistveno pripomorejo k lažji prilagoditvi bolnikov in izboljšanju kakovosti njihovega življenja. Izpeljava črevesne stome pri bolnikih z akutno črevesno GVHD predstavlja pomembno, čeprav paliativno, terapevtsko možnost za obvladovanje težkih gastrointestinalnih zapletov. Čeprav poseg omogoča izboljšanje akutnega stanja in razbremenitev črevesja, ostaja izziv obvladovanje dolgoročnih zapletov in kakovosti življenja bolnikov. Nujno je, da se kirurški poseg izvede v pravem trenutku in v okviru multidisciplinarnega pristopa, da se dosežejo za bolnika optimalni rezultati(4).

Literatura

1. Eapen, M., et al. (2014). "Long-term survival after acute graft-versus-host disease". *The New England Journal of Medicine*, 370(1), 71–79.
2. Ma, H., Li, X., Tang, H., Qiu, Y., & Xiao, W. (2022). The pathology and physiology of ileostomy. *Frontiers in Nutrition*, 9, 842198. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.842198>.

3. Gooley, T. A., Chien, J. W., Pergam, S. A., Hingorani, S., Sorrow, M. L., Boeckh, M., Martin, P. J., Sandmaier, B. M., Marr, K. A., Appelbaum, F. R., Storb, R., & McDonald, G. B. (2010). Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *The New England Journal of Medicine*, 363(22), 2091–2101. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1004383>.
4. Turki, A. T., Bayraktar, E., Basu, O., Benkő, T., Yi, J. H., Kehrmann, J., Tzalavras, A., Liebregts, T., Beelen, D. W., & Steckel, N. K. (2019). Ileostomy for steroid-resistant acute graft-versus-host disease of the gastrointestinal tract. *Annals of Hematology*, 98(10), 2407–2419. <https://doi.org/10.1007/s00277-019-03752-4>.

Ocena potreb po dolgotrajni oskrbi pri starejših odraslih s Plazmocitomom na terapiji z zdravilom Daratumumab

Klara Podgoršek (klara.podgorsek@ukc-mb.si)

Oddelek za hematologijo in hematološko onkologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Staranje je fiziološki proces, ki se začne že z oploditvijo in se ga ne da preprečiti. S staranjem prihaja do sprememb v celicah, presnovi, delovanju ter obnavljanju. Človek se stara vse življenje. Staranje je individualni proces, ki se pri vsakem posamezniku kaže na drugačen način, prav tako, ga vsak posameznik doživlja na drugačen način. Na hitrost staranja vpliva dednost ter kakovost življenja. S staranjem človeka, je povezano pešanje telesnih, duševnih in duhovnih zmožnosti (Ramovš, 2014).

Vedno pogosteje se srečujemo z diagnozo diseminirani plazmocitom pri starejših odraslih, saj se bolezen najpogosteje pojavi med 65. in 70. letom starosti. Diseminirani plazmocitom je klonska rakava krvna bolezen, ki nastane iz rakavo spremenjenega limfocita B, usmerjenega v plazmatko. Zdrave plazmatke imajo vlogo, da izločajo zaščitna protitelesa, ki ščitijo pred okužbami. Rakavo spremenjene plazmatke se najpogosteje izločajo v kostnem mozgu, kjer izločajo nefunkcionalna protitelesa (Melkić, 2021).

Zdravljenje diseminiranega plazmocitoma lajša simptome ter zmanjša okvare organov. Cilj zdravljenja je, da se doseže in vzdržuje odziv na zdravljenje, predvsem pa da se izboljša kvaliteta življenja in podaljša celokupno preživetje (Skopec, 2024). Zdravilo Darzalex vsebuje učinkovino daratumumab, ki sodi v skupino zdravil, imenovano monoklonska protitelesa. To so beljakovine,

namenjene vezavi na točno določene tarče v telesu. Daratumumab je zasnovan tako, da v telesu veže nenormalne krvne celice, ki jih lahko imunski sistem uniči (Johnson, 2022).

Najbolj izraženi simptomi pri diseminiranem plazmocitomu so bolečine v kosteh, slabokrvnost, pogoste okužbe, krvavitve, hiperkalcemija in okvara ledvic (Zver, 2017). Najpogostejši neželeni učinki zdravljenja z daratumumabom, so anemija, trombocitopenija in nevtropenija. Pogoste so tudi okužbe zgornjih dihal, driska, slabost, kašelj, pljučnica (Usmani in drugi, 2022).

Sborov in drugi (2022) ugotavljajo, da so bolniki s plazmocitomom sedemkrat bolj podvrženi, da zbolijo za tromboembolijo. Bolniki prejemajo zaščitna zdravila proti strjevanju krvi, vendar navajajo, da zdravljenje z daratumumabom ni povezano s povečanim nastankom tromboembolij. Pomemben vidik oskrbe na domu je zdravstveno stanje starejših odraslih, saj ob socialni oskrbi potrebujejo tudi zdravstvene storitve. Tukaj so ključnega pomena dobra komunikacija, povezovanje in koordinacija med izvajalci zdravstvene oskrbe in neformalnimi izvajalci zdravstvene oskrbe na domu. Različne stroke se med seboj dopolnjujejo, da je program oskrbe starejšega odraslega naravnano celostno in individualno (Draginc in Kregar Velikonja, 2022).

Ker se uporaba daratumumaba v začetnih fazah bolezni povečuje, bo vloga ponovnega zdravljenja z daratumumabom po napredovanju bolezni vedno bolj aktualna, saj raziskave kažejo na učinkovitost ponovnega zdravljenja z daratumumabom. Zdravljenje starejših odraslih bolnikov ima znatno zmanjšanje tveganja smrti v primerjavi s shemami zdravljenja, ki ne vsebujejo daratumumaba. Število starejših odraslih, ki živijo v domačem okolju se povečuje, prav tako se povečuje potreba po dolgotrajni oskrbi. Pomembno vlogo imajo neprofitne organizacije, ki

starejšim odraslim pomagajo pri vsakodnevnih opravilih in imajo ključen pomen pri ohranjanju socialnih stikov (Marinič 2021).

V Sloveniji je bil Zakon o dolgotrajni oskrbi sprejet leta 2021 in predstavlja podlago za ureditev področja dolgotrajne oskrbe. Zagotavlja, da ljudje s primerljivimi potrebami zaradi bolezni, starosti, invalidnosti ali izgube intelektualnih sposobnosti prejmejo kakovostno oskrbo. Kot končni cilj zagotavljanja dolgotrajne oskrbe se vse pogosteje omenja zadovoljstvo uporabnikov in kakovost njihovega življenja (Lipar, 2022).

Prebivalstvo se stara in tako naraščajo potrebe po storitvah dolgotrajne oskrbe. Zagotavljanje celostne oskrbe starajočega prebivalstva je zelo aktualna tema v Republiki Sloveniji. Oskrba starejših odraslih se vse bolj usmerja v domače okolje, pojavlja se problem pomanjkanja negovalnega in oskrbovalnega kadra (Milavec Kapun & Drnovšek, 2022).

Hreščak (2023) navaja, da ima timsko delo v integrirani dolgotrajni oskrbi veliko prednosti, kot so raznolikost članov tima, ki prispevajo k celostni obravnavi uporabnika. Učinek timskega dela v dolgotrajni oskrbi se kaže kot višja kakovost življenja starejših odraslih uporabnikov, kar se kaže tudi z znižanjem števila sprejemov v bolnišnice in domove za ostarele. Cilj dolgotrajne oskrbe je zagotavljanje oskrbe po meri posameznika, kar se dosega tudi z individualnimi načrti, ki so prilagojeni potrebam posameznika.

Pri starejših odraslih z diagnozo plazmocitom, ki se zdravijo z zdravilom Daratumumab, je izražena potreba po dolgotrajni oskrbi. Zaradi kompleksnosti bolezni in stranskih učinkov zdravljenja, je ključnega pomena zagotavljanje celostne podpore, ki zajema zdravstveno oskrbo, psihološko podporo, podporo pri opravljanju osnovnih ter podpornih življenjskih aktivnosti. Velikega pomena

pa ima tudi spodbujanje k samostojnosti in samooskrbi, dokler zdravstveno stanje posameznika to dopušča. Oskrbo je potrebno prilagoditi posameznikovim potrebam ter zagotoviti najboljše možnosti za ohranjanje optimalne kakovosti življenja. Z upoštevanjem potreb starejših odraslih po dolgotrajni oskrbi in pravočasnim ter skrbno načrtovanim izvajanjem aktivnosti dolgotrajne oskrbe, lahko pomagamo izboljšati kvaliteto življenja in celostno dobro počutje, kljub bolezni in zdravljenju.

Literatura

1. Draginc, A., & Kregar Velikonja, N. (2022). Zadovoljstvo uporabnikov s storitvami pomoči na domu. *Revija za zdravstvene vede* , 3 - 22.
2. Johnson, J. &. (2022). Pridobljeno iz https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_sl.pdf
3. Lipar, T. (2022). Kakovost dolgotrajne oskrbe v luči zakona o dolgotrajni oskrbi. *Kakovostna starost* , 3 - 13.
4. Marinič, M. (2021). *Vloga zasebnih neprofitnih organizacij pri naslavljanju problema osamljenosti starostnikov v Sloveniji*. Ljubljana : Univerza v Ljubljani, Fakulteta za družbene vede .
5. Melkič, E. (2021). Diseminirani plazmocitom (DP). V E. Melkič, & M. Uhan, *Simptomi in znaki najpogostejših krvnih bolezni in stanj* (str. 59 - 66). Mengeš: Društvo bolnikov s krvnimi boleznimi Slovenije .

6. Milavec Kapun, M., & Drnovšek, R. (2022). Prenova procesov dolgotrajne oskrbe v domačem okolju . *Revija za univerzalno odličnost* , 106 - 123.
7. Ramovš, J. (2014). Staranje . *Kakovostna starost* , str. 45 - 54.
8. Sborov, W. D., & drugi. (16 . September 2022). *British journal of haematology* .
Daratumumab plus lenalidomide, bortezomib and dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma: Analysis of vascular thrombotic events in the GRIFFIN study, str. 355 - 365 .
9. Skopec, B. &. (2024). Prvo zdravljenje diseminiranega plazmocitoma v letu 2024. V M. Škerget, *Zbornik povzetkov april 2024* (str. 76 - 80). Ljubljana, 2024: Združenje hematologov Slovenije.
10. Usmani, Z. S., & drugi. (1.. Oktober 2022). *Haematologica*. *Final analysis of the phase III non-inferiority COLUMBA study of subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma*, str. 2048 - 2417.
11. Zver, S. (2017). Simptomi in znaki diseminiranega plazmocitoma . V S. Zver, *Diseminirani plazmocitom, vodnik za bolnike* (str. 8 - 11). Ljubljana: Slovensko združenje bolnikov z limfomom in levkemijo .

