

Podręcznik dla pielęgniarek Europejskiego Towarzystwa Transplantacji Krwi i Szpiku

Pod egidą EBMT

Michelle Kenyon
Aleksandra Babic
Redaktorzy

Wydanie drugie



OTWARTY DOSTĘP

 Springer

Podręcznik dla pielęgniarek Europejskiego Towarzystwa Transplantacji Krwi i Szpiku

Michelle Kenyon • Aleksandra Babic
Redaktorzy

Podręcznik dla pielęgniarek Europejskiego Towarzystwa Transplantacji Krwi i Szpiku

Pod egidą EBMT

Wydanie drugie

 Springer

Redaktorzy

Michelle Kenyon
Wydział Hematologii
King's College Hospital NHS
Foundation Trust
Londyn, Wielka Brytania

Aleksandra Babic
Almere, Holandia



Niniejsza książka jest publikowana na zasadach wolnego dostępu.

ISBN 978-3-031-23393-7 ISBN 978-3-031-23394-4 (e-book)
<https://doi.org/10.1007/978-3-031-23394-4>

Europejskie Towarzystwo Transplantacji Krwi i Szpiku

© EBMT, redakcja (jeśli dotyczy) i autorzy 2023 r.

Otwarty dostęp Niniejsza książka jest udostępniana na warunkach licencji Creative Commons Attribution 4.0 International (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), która zezwala na wykorzystywanie, udostępnianie, dostosowywanie, rozpowszechnianie i powielanie na dowolnym nośniku i w dowolnym formacie, pod warunkiem odpowiedniego wskazania oryginalnych autorów i źródła, podania łącza do licencji Creative Commons i wskazania, czy wprowadzono jakieś zmiany.

Obrazy czy inne materiały podmiotów zewnętrznych zawarte w tej książce są objęte licencją Creative Commons dotyczącą książki, o ile nie wskazano inaczej w przypadku konkretnego materiału. Jeżeli materiały nie są objęte licencją Creative Commons dotyczącą książki, a ich zamierzone zastosowanie nie jest dozwolone na mocy przepisów ustawowych albo przekracza dozwolone wykorzystanie, należy uzyskać zgodę bezpośrednio od posiadacza praw autorskich.

Użycie w niniejszej publikacji ogólnych nazw opisowych, nazw zastrzeżonych, znaków towarowych, znaków usługowych itp. nie oznacza, nawet w przypadku braku szczegółowego oświadczenia, że takie nazwy są zwolnione z odpowiednich przepisów ustawowych i wykonawczych dotyczących ochrony, a zatem są dostępne do swobodnego ogólnego użytku.

Wydawca, autorzy i redaktorzy mogą śmiało założyć, że porady i informacje zawarte w tej książce są uważane za prawdziwe i dokładne na dzień publikacji. Wydawca, autorzy ani redaktorzy nie udzielają gwarancji, wyrażonej ani dorozumianej, w odniesieniu do materiału zawartego w niniejszej książce ani do jakichkolwiek błędów czy pominieć, które mogły zostać popełnione. Wydawca zachowuje neutralne stanowisko w kwestii roszczeń związanych z jurysdykcją dotyczących opublikowanych map i powiązań instytucjonalnych.

Ta publikacja Springer została wydana przez firmę Springer Nature Switzerland AG. Adres rejestrowy firmy to: Gewerbestrasse 11, 6330 Cham, Szwajcaria

Przedmowa

W odpowiedzi na bardzo dużą ilość pozytywnych opinii dotyczących pierwszego wydania tej książki przygotowaliśmy nowe wydanie, które uwzględnia sugerowane zmiany oraz nasze pomysły co do nowych treści. Ogólnym celem drugiego wydania było przygotowanie zmian całej treści tak, aby pozostała aktualna na rok 2023 i później, przy jednoczesnym zachowaniu tej samej ogólnej formuły, zawierającej czytelne wyjaśnienia poparte najnowszymi dowodami i odniesieniami.

Dodaliśmy zupełnie nowy rozdział dotyczący leczenia z zastosowaniem CAR-T i immunoterapii, a niniejsze drugie wydanie uwzględnia również zmiany w wytycznych i praktyce pielęgniarstwa, które nastąpiły od czasu pandemii COVID-19.

Wydanie uzupełniliśmy o nowe rysunki i tabele, ulepszone i bardziej przystępne wizualnie, stanowiące ilustrację obszernych pisemnych wyjaśnień.

Czytelnicy pierwszego wydania rozpoznają znaną im formułę, umożliwiającą poruszanie się po kolejnych rozdziałach podręcznika albo wybór szczególnie interesujących i przydatnych treści z obszernej listy rozdziałów. Mamy nadzieję, że drugie wydanie okaże się równie przydatne, co pierwsze. Zawarte w nim informacje są cennym zasobem i będą nadal wzbogacać wiedzę pielęgniarek biorących udział w przeszczepieniu komórek macierzystych układu krwiotwórczego i stosowaniu terapii komórkowej.

Londyn, Wielka Brytania

Michelle Kenyon

Podziękowania

Aleksandra Babic nie brała udziału w powstawaniu drugiego wydania, ale jej nazwisko pozostaje na okładce w uznaniu jej wiodącej roli jako autorki i redaktorki wydania pierwszego, opublikowanego w 2018 roku, podczas jej zatrudnienia w Instytucie Onkologii Południowej Szwajcarii (IOSI).

Spis treści

1	JACIE i zarządzanie jakością w HSCT: Znaczenie dla pielęgniarstwa	1
	Carole Charley, Raquel Espada Martín, Ivana Ferrero, Aleksandra Babic i Iris Bargalló Arraut	
2	HSCT: Jak to działa?	25
	Letizia Galgano, Daphna Hutt i Hilda Mekelenkamp	
3	Wybór dawcy	45
	Mairéad NiChonghaile	
4	Przygotowanie do przeszczepu	53
	Caroline Bompont, Alberto Castagna, Daphna Hutt, Angela Leather, Merja Stenvall, Teija Schröder, Eugenia Trigoso Arjona i Ton Van Boxtel	
5	Źródło komórek i afereza	77
	Margherita Angelica i Eugenia Trigoso	
6	Zasady dotyczące leczenia kondycjonującego i podawania wlewu komórek	91
	Sara Zulu i Michelle Kenyon	
7	Terapia komórkowa, implikacje w zakresie pielęgniarstwa i opieki	101
	Ruth Clout, John Murray, Maria Farrell, Daphna Hutt i Michelle Kenyon	
8	Zakażenia i kontrola zakażeń w kontekście przeszczepienia szpiku kostnego	123
	John Murray, Emanuela Samarani, Chiara Renica, Iris Agreiter, Laura Orlando i Daphna Hutt	
9	Przeszczepienie a wiek	155
	Alberto Castagna, Hilda Mekelenkamp, Lisa Mcmonagle, Michelle Kenyon, Corien Eeltink i Sarah Jayne Liptrott	
10	Wczesne i ostre powikłania oraz zasady opieki pielęgniarzkiej w kontekście HSCT	185
	Elisabeth Wallhult, Michelle Kenyon i Barry Quinn	

11	Leczenie wspomagające	217
	S. J. van der Linden, M. E. G. Harinck, H. T. Speksnijder, Teija Schröder, Ien Schlösser, Vera Verkerk, Michaela van Bohemen, A. M. Rusman-Vergunst, J. C. Veldhuijzen i W. J. A. Quak	
12	Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD)	241
	John Murray, Jacqui Stringer i Daphna Hutt	
13	Efekt przeszczep przeciwko nowotworowi	269
	Mairéad NiChonghaile	
14	Wszczepienie, niepowodzenie przeszczepu i jego odrzucenie	275
	Daphna Hutt	
15	Późne skutki i długoterminowa obserwacja kontrolna	289
	Michelle Kenyon, John Murray, Barry Quinn, Diana Greenfield i Eugenia Trigoso	
16	Badania naukowe w zakresie pielęgniarstwa i audyt w kontekście przeszczepiania	321
	Corien Eeltink, Sarah Jayne Liptrott i Jacqui Stringer	

JACIE i zarządzanie jakością w HSCT: znaczenie dla pielęgniarstwa

1

Carole Charley, Raquel Espada Martín, Ivana Ferrero, Aleksandra Babic i Iris Bargalló Arraut

Streszczenie

Medycyna laboratoryjna, podobnie jak branża lotnicza, ma długą historię stosowania systemów zarządzania jakością. Dopiero w 1999 r. ustanowiono Wspólną Komisję Akredytacyjną Międzynarodowego Towarzystwa Terapii Komórkowej (International Society for Cellular Therapy, ISCT) i Europejskiego Towarzystwa Przeszczepiania Krwi i Szpiku (European Group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT), znaną jako JACIE, jako system akredytacji w obszarze przeszczepiania krwiotwórczych komórek macierzystych (haematopoietic stem cell transplantation, HSCT). Celem było stworzenie ustandaryzowanego systemu

akredytacji, który będzie oficjalnie uznawany w całej Europie, opartego na standardach akredytacji opracowanych przez amerykańską Fundację Akredytacji Terapii Komórkowej (Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy, FACT).

Od momentu wprowadzenia koncepcji JACIE wiele europejskich ośrodków ubiegało się o wstępną akredytację, inne zaś uzyskiwały ponowną akredytację po raz drugi, trzeci albo czwarty. Ośrodki transplantacyjne poza terytorium Europy zaakceptowały znaczenie standardów JACIE, zaś ośrodki w Republice Południowej Afryki, Singapurze i Arabii Saudyjskiej również uzyskały akredytację.

Istnieją dowody na to, że opieka zarówno nad dawcami jak i nad pacjentami poprawiła się w akredytowanych ośrodkach (Passweg i wsp., Bone Marrow Transplant 47:906–923; 2012; Demiriz IS, Tekgunduz E, Altuntas F (2012) What is the most appropriate source for hematopoietic stem cell transplantation? Peripheral Stem Cell/Bone Marrow/Cord Blood Bone Marrow [Jakie jest najbardziej odpowiednie źródło przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych? Obwodowe komórki macierzyste / szpik kostny / krew pępowinowa] Res. (2012): numer identyfikacyjny artykułu 834040 (online)). Brakuje jednak opublikowanych dowodów na to, że poprawa ta wynika bezpośrednio z lepszej opieki pielęgniarzkiej. W związku z tym autorzy przeprowadzili ankietę wśród personelu pielęgniarzkiego z Europejskiej Grupy Pielęgniarek Transplantacyjnych Krwi i Szpiku (European Blood and Marrow Transplantation Nurses Group (EBMT (NG))), aby określić, jak zdaniem personelu pielęgniarzkiego pracującego w obszarze HSCT JACIE wpłynęło na świadczoną przez nich opiekę i ogólne znaczenie JACIE dla personelu pielęgniarzkiego.

Wyrażamy wdzięczność dla Aleksandry Babic i Iris Bargalló Arraut za udział w przygotowaniu pierwszego wydania.

C. Charley (✉) · R. Espada Martín
Biuro Akredytacyjne JACIE, Barcelona, Hiszpania
Adres e-mail: raquel.espada@ebmt.org

I. Ferrero
Biuro Akredytacyjne JACIE, Barcelona, Hiszpania

Laboratorium Przeszczepiania Komórek
Macierzystych i Terapii Komórkowej,
Centrum Zdrowia i Nauki w Turynie,
Uniwersytet Turyński, Turyn, Włochy
Adres e-mail: ivana.ferrero@unito.it

A. Babic
Almere, Holandia

I. B. Arraut
Biuro EBMT, Barcelona, Hiszpania
Adres e-mail: iris.bargallo@ebmt.org

© Autorzy 2023

M. Kenyon, A. Babic (red.), *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses*,
https://doi.org/10.1007/978-3-031-23394-4_1

Słowa kluczowe

Międzynarodowe standardy FACT-JACIE ·
Znaczenie dla personelu pielęgniarskiego ·
Zarządzanie jakością · Standardowe procedury
operacyjne

1.1 Informacje ogólne o JACIE

W latach 90. XX w. nastąpił wzrost liczby zespołów transplantacyjnych dokonujących przeszczepiania krwiotwórczych komórek macierzystych (haematopoietic stem cell transplantation, HSCT) (Passweg i wsp. 2012a, b). Zabieg, który początkowo – w latach 60./70. – uważano za eksperymentalny, stawał się stopniowo ugruntowaną metodą leczenia wielu rodzajów nowotworów krwi, guzów litych oraz nabytych albo wrodzonych zaburzeń układu krwiotwórczego w populacjach pacjentów dorosłych i pediatrycznych. Pod koniec lat 90. krwiotwórcze komórki macierzyste można było pobrać ze szpiku, krwi obwodowej i krwi pępowinowej oraz od dawców autologicznych, od rodzeństwa i dawców niespokrewnionych (Demiriz i wsp. 2012).

W 1998 r. dwie wiodące europejskie organizacje naukowe, Międzynarodowe Towarzystwo Terapii Komórkowej (International Society for Cellular Therapy, ISCT) i Europejskie Towarzystwo Przeszczepiania Krwi i Szpiku (European Group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT), utworzyły wspólną komisję pod nazwą Wspólna Komisja Akredytacyjna ISCT i EBMT (Joint Accreditation Committee for ISCT and EBMT, JACIE) (Cornish 2008). Celem tej nowej komisji było ustanowienie systemu umożliwiającego zespołom transplantacyjnym samoocenę pod kątem grupy standardów (Cornish 2008), zapewnienie procesu kontroli i uznanie zgodności ze standardami poprzez przyznanie akredytacji tym zespołom, które pracowały w obszarze HSCT. W Hiszpanii w latach 2000–2002 przeprowadzono pilotażowe badanie procesu kontroli i akredytacji JACIE. Umożliwiło to JACIE ocenę tych części standardów, które były przyczyną powszechnych trudności dla zespołów transplantacyjnych oraz ocenę jakie ewentualne wsparcie byłoby potrzebne ośrodkom w celu uzyskania akredytacji. Wyniki tego badania pilotażowego podkreśliły potrzebę wdrożenia przepisów krajowych i międzynarodowych (Pamphilon i wsp. 2008) w każdym kraju

europejskim. W styczniu 2004 r., przy wsparciu Unii Europejskiej w ramach Programu Zdrowia Publicznego (2003–2008), uruchomiono proces akredytacji JACIE (Pamphilon i wsp. 2008).

Aby umożliwić opracowanie i zatwierdzenie zbioru międzynarodowych standardów w celu zapewnienia wysokiej jakości praktyki medycznej, pielęgniarskiej i laboratoryjnej w zakresie przeszczepów HSCT, komisja JACIE współpracowała ze swoimi amerykańskimi odpowiednikami, Fundacją Akredytacji Terapii Komórkowej (Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy, *FACT*) (JACIE). „Międzynarodowe standardy FACT-JACIE dotyczące pobierania, przetwarzania i podawania produktów terapii komórkami krwiotwórczymi” są regularnie weryfikowane.

JACIE pozostaje organizacją non-profit, a wszyscy jej członkowie są ekspertami w swojej specjalizacji: procedur klinicznych, pobierania albo przetwarzania HSCT. Klinicyści, pielęgniarki i kierownicy ds. jakości, którzy są ekspertami w swoich dziedzinach, mogą zgłosić się na ochotnika, aby zostać kontrolerami JACIE, jeśli spełniają ustalone kryteria. Potencjalni kontrolerzy muszą wziąć udział w szkoleniu, zdać egzamin i pełnić rolę obserwatorów w zespole kontrolnym jako praktykanci przed pierwszą oficjalną inspekcją JACIE. Wraz z ewolucją procesu akredytacji JACIE skład zespołu kontrolnego rozszerzył się o pielęgniarki przeprowadzające aferezę i doświadczonych kierowników ds. jakości, którzy zatwierdzają wielospecjalistyczne komponenty programów HSCT. Proces akredytacji monitoruje ustanowiony system zarządzania jakością (SZJ), dlatego akredytowane ośrodki są zobowiązane do ubiegania się o ponowną akredytację co cztery lata.

Od 2000 r. wnioski do JACIE złożyło 508 programów przeszczepiania i ośrodków transplantacyjnych w 34 krajach w Europie i poza nią; przeprowadzono 790 kontroli (dotyczących pierwszej i ponownej akredytacji). Trzystu sześćdziesięciu ośmiu wnioskodawców uzyskało akredytację co najmniej raz, a niemal wszystkie ośrodki powtórzyły proces po pierwszym cyklu akredytacji (raport z działalności JACIE 2021 <https://www.ebmt.org/annual-report-2020/jacie-activity-report-2020>).

Pandemia Covid 19 miała poważny wpływ na działalność w roku 2020. Od połowy marca otrzymano 40 wniosków, przeprowadzono 18 kontroli zanim odwołano kontrole na miejscu, i przyznano 47 akredytacji.

Chociaż początkowym celem systemu akredytacji był proces dobrowolny, w wielu krajach systemy opieki zdrowotnej/przedstawiciele albo dostawcy ubezpieczeń zdrowotnych i banki tkanek coraz częściej postrzegają akredytację JACIE jako ważną i wymagającą akredytacji, aby umożliwić przeprowadzenie zabiegu HSCT.

Akredytacja umożliwia ośrodkowi wykazanie, że prowadzi działalność zgodnie z wymaganym poziomem praktyki według uzgodnionych standardów doskonałości. Zasadniczo pozwala ośrodkowi poświadczyć, że posiada skuteczny SZJ. Ponadto, ze względu na zwiększone wykorzystanie dawców niespokrewnionych z różnych krajów, interakcje i współpraca między ośrodkami są kluczowymi elementami sukcesu przeszczepienia komórek macierzystych. Akredytacja JACIE to gwarancja, że dawcę i produkt komórkowy potraktowano zgodnie z określonymi kryteriami bezpieczeństwa.

System SZJ jest mechanizmem służącym do:

- Zapewnienia, że zabiegi są wykonywane zgodnie z ustalonymi standardami, przy pełnym udziale wszystkich członków personelu. W programie HSCT to zapewnia, że placówki kliniczne, pobierające i laboratoryjne współpracują w celu osiągnięcia doskonałej komunikacji, skutecznych wspólnych praktyk pracy, wspólnych zasad w stosownych przypadkach, zwiększa gwarancje poprawy wyników pacjentów i stosowania międzynarodowych kryteriów dawcy dla dawców spokrewnionych (Gratwohl i wsp. 2014; Anthias i wsp. 2015, 2016). Personel pielęgniarstwa z powodzeniem przyjął rolę poprawy komunikacji w zakresie mobilizacji dawców, pobierania i współpracy z personelem placówki przetwarzającej.
- Śledzenia i monitorowania pobranych produktów komórkowych pod kątem bezpieczeństwa i żywotności od momentu oddania do procedury podawania. Dokumentacja medyczna pacjentów musi zawierać nie tylko informacje o dacie i godzinie pobrania, ale także o objętości pobranego produktu, rodzaju i objętości cytrynianu oraz dane identyfikacyjne produktu. Wymagany będzie dziennik transportu, który pozwala zapewnić identyfikowalność wszystkich produktów od pobrania do przetworzenia, a następnie do podania klinicznego.

- Identyfikowania błędów i incydentów, które można zweryfikować i poddać działaniom korygującym, oraz umożliwienia wdrożenia planu działania w celu ograniczenia ponownego występowania błędów.
- Formalizowania szkoleń i kompetencji.
- Jasnego określenia ról i obowiązków całego personelu pracującego w zespole transplantacyjnym albo z agencjami zewnętrznymi (usługi kliniczne, pobierania, przetwarzania i wsparcia; intensywna terapia, radioterapia, usługi sprzątania i transportu, laboratoria i panele dawców).
- Regularnego weryfikowania dokumentacji w celu potwierdzenia zgodności ze standardami.

1.2 Przygotowanie do akredytacji JACIE

1.2.1 Uwagi

Standardy JACIE określają minimalne kryteria zasobów wymaganych do bezpiecznego świadczenia usługi terapii komórkowej. Standardy wymagały na przykład – w ramach infrastruktury – określonych zasobów ludzkich wśród personelu kierownika ds. jakości, personelu kierownika ds. danych i personelu ds. wsparcia klinicznego, jak na przykład wyznaczonego farmaceuty, dietetyka i pracownika socjalnego. Dlatego ważne jest, aby ośrodek posiadał formalne ustalenia w celu spełnienia tych konkretnych standardów, a czasami może to wymagać dodatkowych zasobów. Wszelkie ustalenia powinny być sformalizowane w ramach SZJ w celu uzyskania akredytacji.

Program przeszczepów klinicznych może ubiegać się o akredytację samodzielnie albo w połączeniu z powiązanymi placówkami pobierającymi i przetwarzającymi. JACIE zezwala na samodzielną akredytację niezależnych placówek. Wiele placówek przetwarzających jest niezależnych od klinicznych zespołów transplantacyjnych i mogą być odpowiedzialne za pobieranie produktów aferezy. W takiej sytuacji placówka przetwarzająca i placówka kliniczna mogą zdecydować o wyborze rodzaju akredytacji. Mogą zdecydować się na ubieganie się o oddzielną albo połączoną akredytację. Jednak aby uzyskać akredytację JACIE, ważne jest, aby SZJ opisywał procesy komunikacji między wszystkimi zaangażowanymi placówkami i zawierał

dowody na istnienie komunikacji – np. protokoły z cotygodniowych, comiesięcznych i corocznych spotkań muszą zawierać imiona i nazwiska uczestników – oraz dowody potwierdzające przeszczepienie i zdarzenia niepożądane. Należy pamiętać, że placówka kliniczna musi korzystać z usług placówek przeprowadzających aferezę i przetwarzanie, które są akredytowane przez JACIE. Placówka przeprowadzająca aferezę musi również korzystać z usług akredytowanej placówki przetwarzającej zanim placówka kliniczna i placówka przeprowadzająca aferezę będą mogły uzyskać akredytację JACIE.

1.2.2 Wdrażanie systemu zarządzania jakością

HSCT to zabieg o wysokim zaawansowaniu technologicznym, wymagający szczególnej uwagi wobec pacjentów/dawców, którzy mogą być źródłem ważnych problematycznych czynników klinicznych, a także wobec zaawansowanych procedur laboratoryjnych związanych z pobieraniem, przetwarzaniem, kriokonserwacją i przeszczepianiem komórek krwiotwórczych. Ciągłe doskonalenie technologii komórek macierzystych wymaga zagwarantowania wszystkich procedur dotyczących HSCT poprzez określenie standardów jakościowych uznanych przez stowarzyszenia naukowe i organizacje międzynarodowe. Pobieranie, przetwarzanie i przeszczepianie komórek macierzystych regulują ustandaryzowane procedury, które wymagają określonej wiedzy klinicznej, hematologicznej i laboratoryjnej oraz ścisłej kontroli jakości dotyczącej wszystkich procesów, od pobierania i przetwarzania komórek po podawanie pobranego produktu. Pobieranie, przetwarzanie, przechowywanie i przeszczepianie komórek macierzystych musi odbywać się w sposób ściśle regulowany, aby zagwarantować zarówno bezpieczeństwo, jak i skuteczność kliniczną. Ponadto w ostatnich latach do praktyki klinicznej zostały wprowadzone komórki efektorowe układu odpornościowego (immune effector cells, IEC), co wiąże się z wyzwaniami wynikającymi z szeroko zróżnicowanych metod produkcji, wskazań klinicznych oraz profili bezpieczeństwa i toksyczności. (Wiecej informacji znajduje się w rozdziale 7).

W związku z tym zapewnienie jakości jest bardzo ważną kwestią na wszystkich poziomach programu terapii komórkami krwiotwórczymi i przeszczepiania,

w tym wysokiej jakości procedur pielęgniarskich, np. podawania chemioterapii, stosowania czynników mobilizacji komórek macierzystych i pobierania materiału komórkowego.

Wdrożenie SZJ wynika z konieczności opracowania odpowiedniego systemu optymalizacji jakości usług oferowanych przez ośrodek przeszczepiania komórek macierzystych, w ogólnym kontekście poprawy jakości opieki zdrowotnej. SZJ jest narzędziem, które może być używane do szybkiego identyfikowania błędów albo incydentów oraz ich rozwiązywania w celu zminimalizowania ryzyka ich powtórzenia. SZJ pomaga w szkoleniu i jasno określa role i obowiązki całego personelu (Cornish 2008; Caunday i wsp. 2009).

W 1966 r. Avedis Donabedian napisał pracę zatytułowaną „Evaluating the Quality of Medical Care” [Ocena jakości opieki medycznej], w której wprowadzono pojęcie struktury, procesu i wyniku opieki zdrowotnej. Struktura obejmuje nie tylko aspekty fizyczne, w ramach których świadczona jest opieka, ale także zasoby i narzędzia dostępne dla zespołu opieki zdrowotnej, kierownictwa i personelu. Proces ten polega na interakcji systemu opieki zdrowotnej i pacjenta. Wynik obejmuje wpływ opieki na choroby oraz ich zapobieganie, takie jak wskaźnik śmiertelności, wskaźnik błędów i jakość życia (Samson i wsp. 2007).

W latach 50. Edwards Deming wprowadził cykl „Zaplanuj, Wykonaj, Sprawdź, Popraw” (Plan-Do-Check-Act, PDCA), iteracyjną czterostopniową metodę zarządzania stosowaną do wdrażania i ulepszania procesów i produktów, znaną również jako „Zaplanuj, Wykonaj, Zbadaj, Popraw” (Plan-Do-Study-Act, PDSA). Podkreślił również, jak ważne jest postrzeganie problemów w kontekście systemu i że większość błędów nie wynika z winy pracownika (Samson i wsp. 2007).

Głównym celem Standardów JACIE jest promowanie wysokiej jakości praktyki medycznej i laboratoryjnej w zakresie HSCT i innych terapii z wykorzystaniem produktów komórkowych; dlatego w podręczniku FACT-JACIE znajdują się szczegółowe standardy zarządzania jakością (placówka kliniczna B04, placówka pobierająca szpik CM04, placówka przeprowadzająca pobieranie metodą aferezy C04, placówka przetwarzająca D04).

Zarządzanie jakością to zarządzanie działaniami związanymi z oceną, zapewnieniem i kontrolą jakości, które mają na celu poprawę jakości opieki nad pacjentem, produktów i usług w ramach terapii komórkowej.

SZJ mógłby zostać wdrożony z zastosowaniem cyklu PDCA w celu zarządzania i ciągłego doskonalenia procesów i produktów.

- **PLANOWANIE** oznacza ustalenie niezbędnych celów i procesów dla ośrodka. Oznacza to zdefiniowanie zakresu SZJ i określenie, które procesy w ramach zakresu są najważniejsze oraz którzy pracownicy są zaangażowani w ważne procesy i angażowanie ich w definiowanie celów, które mają być wykorzystane do pomiaru jakości procesu. Należy się upewnić, że wszyscy pracownicy wiedzą, w jaki sposób mogą przyczynić się do osiągnięcia wymaganych wyników.

Jednym z ważnych aspektów, które należy wziąć pod uwagę przy wdrażaniu SZJ, jest organizacja i interakcja między różnymi placówkami (klinicznymi, pobierania i przetwarzania). Program powinien zawierać schemat organizacyjny funkcji, uwzględniający personel kliniczny, zajmujący się pobieraniem i przetwarzaniem, w szczególności w odniesieniu do tych zadań, które mają kluczowe znaczenie dla zapewnienia jakości produktów albo usług. Należy określić i wdrożyć plany szkoleń. Dokumentacja może mieć różne formaty (opisy stanowisk, zapisy szkoleń, świadectwa kwalifikacji, przekwalifikowanie).

Należy wdrożyć system dokumentów służący wielu celom programu zarządzania jakością. Zawierają one instrukcje dotyczące:

- Działań, polityk i procesów kontrolujących różne etapy działań.
- Kontroli jakości oraz identyfikowalności produktów, dawców i pacjentów.

Księga Zarządzania Jakością powinna być jednym z pierwszych dokumentów opracowanych podczas przygotowań do akredytacji JACIE. Ośrodek musi posiadać standardową procedurę operacyjną (SPO) określającą metodę tworzenia, zatwierdzania, wdrażania i aktualizacji standardowych procedur operacyjnych (zwaną „SPO dla SPO”). Protokoły kliniczne i pobierania albo metody laboratoryjne muszą być przetłumaczone na procedury pisemne, w formie papierowej albo elektronicznej, i łatwo dostępne dla personelu. Celem kontroli dokumentów jest zapewnienie, że używane są poprawne zatwierdzone dokumenty.

Od czasu 6. wydania Standardów FACT-JACIE wyznaczono bardziej szczegółowe wymagania dotyczące badań walidacyjnych i kwalifikacyjnych oraz wdrożono koncepcję oceny ryzyka.

Walidacja jest udokumentowanym dowodem na to, że wykonywanie określonego procesu spełnia wymagania dla zamierzonego zastosowania. Przykładowo, należy ocenić procedurę rozmrażania zamrożonych komórek, ponieważ istnieje ryzyko zanieczyszczenia i utraty komórek podczas procesu rozmrażania. Można przeprowadzić kontrolę rozmrażania w odniesieniu do trzech procedur, aby ocenić, czy kryteria te pozwolą na walidację procesu.

Kwalifikacja jest udokumentowanym dowodem na to, że sprzęt/placówka/narzędzie spełnia specyfikację wymagań użytkownika, działa prawidłowo i prowadzi do oczekiwanych wyników. Przykładowo, „suche pudełko wysyłkowe używane do transportu zamrożonych krwiotwórczych komórek macierzystych należy zatwierdzić pod kątem kontroli temperatury”.

W trakcie fazy wdrażania zarządzanie ryzykiem powinno być stałą częścią procesu zarządzania jakością, aby zminimalizować zagrożenia dla procesów, pacjentów i personelu.

W 8. wydaniu Standardów dodano bardziej ogólne standardy w celu uwzględnienia wymagań programu zarządzania ryzykiem dla programów klinicznych wykorzystujących licencjonowane (albo posiadające równoważne zatwierdzenie regulacyjne) produkty terapii komórkowej.

Zarządzanie ryzykiem nie stanowi nowej wiedzy, nawet w opiece zdrowotnej. Ryzyko definiuje się jako „wpływ niepewności na cele” (ISO 31000: 2009); istnieje wiele różnych podejść do klasyfikacji i zarządzania ryzykiem. Ponadto ryzyko może mieć nie tylko negatywny wpływ jako zagrożenie, ale również stanowić „szansę” o pozytywnych rezultatach.

Istnieje kilka metod oceny ryzyka, na przykład analiza rodzajów błędów oraz ich skutków (Failure Mode and Effects Analysis, FMEA) albo analiza rodzajów, skutków i krytyczności błędów (Failure Modes, Effects and Criticality Analysis, FMECA), metody oceny potencjalnych mechanizmów błędów oraz ich wpływu na system, identyfikacja pojedynczych błędów.

- **WYKONANIE** oznacza wdrożenie planu, realizację procesu i kontynuację działań. Po ustanowieniu programu i przeszkoleniu personelu działania i plan jakości powinny być utrzymywane za pośrednictwem systemu dokumentów i dostępnych zasobów. Można weryfikować polityki i procedury, wdrażać programy szkoleniowe i weryfikować analizę wyników skuteczności produktów terapii komórkowej w celu sprawdzenia, czy stosowane procesy zapewniają bezpieczny i skuteczny produkt.
- **SPRAWDZANIE** polega na pomiarze wyników i porównaniu ich z oczekiwanymi wynikami albo celami określonymi w planie. Audyty stanowią jedno z głównych działań na tym etapie i powinny być udokumentowane, a niezależne kontrole i retrospektywny przegląd działań powinny ustalić, czy są one wykonywane zgodnie z pisemną procedurą i określonymi punktami końcowymi. Należy je przeprowadzać w celu zapewnienia, że SZJ działa skutecznie oraz w celu identyfikacji trendów i powtarzających się problemów we wszystkich aspektach programu. Ponadto program przeszczepiania powinien zarządzać błędami, incydentami, odchyleniami, działaniami niepożądanymi i skargami oraz monitorować działania, procesy i produkty za pomocą mierzalnych wskaźników (Harolds 2015).
- Wreszcie **POPRAWIANIE** ma usprawnić SZJ w oparciu o wyniki poprzednich kroków. Badanie błędów i wskaźników oraz wdrażanie strategii korygujących albo doskonalących podejmuje się i monitoruje z wykorzystaniem oceny działań następczych w celu określenia skuteczności zmiany.

Dane przedstawione przez Gratwohl i współpracowników (Gratwohl i wsp. 2014) dowodzą, że stosowanie klinicznego systemu zarządzania jakością wiąże się z lepszymi wskaźnikami przeżycia pacjentów poddanych allogenicznemu HSCT.

Przeszczepianie szpiku kostnego jest szybko rozwijającą się dziedziną, obejmującą w ostatnich latach nie tylko komórki macierzyste krwi i szpiku, ale także wiele innych terapii komórkowych, immunologicznych i cytotoksycznych (na przykład terapii CAR-T). Zastosowanie Standardów JACIE stanowi doskonały przykład systemów jakości klinicznej w innych specjalizacjach (Snowden i wsp. 2017).

1.3 Proces akredytacji JACIE

1.3.1 Rozpoczęcie pracy ze standardami

Proces akredytacji JACIE rozpoczyna się, gdy ośrodek transplantacyjny, przy wsparciu zespołu zarządzającego szpitalem (kluczowy element zapewniający dostępność zasobów niezbędnych do pomyślnego wdrożenia procesu akredytacji JACIE), decyduje się rozpocząć pracę zgodnie ze standardami JACIE.

Ważne jest, aby zebrać wszystkie niezbędne informacje przed rozpoczęciem ścieżki akredytacyjnej JACIE. Na początek należy przeczytać Standardy JACIE oraz uzyskać dostęp do przewodników, instrukcji i dokumentacji pomocniczej ze strony internetowej EBMT (www.ebmt.org/jacie-accreditation). Następnie należy zacząć wypełniać listę kontrolną JACIE, stanowiącą narzędzie do samooceny. Dokument ten zawiera wszystkie standardy JACIE i pomoże ośrodkowi ustalić poziom zgodności z każdym standardem oraz zidentyfikować dalsze prace wymagane do uzyskania akredytacji. Ponadto lista kontrolna jest kluczowym narzędziem stosowanym w sposób ciągły przez cały proces akredytacji JACIE, aż do momentu przyznania akredytacji JACIE.

1.3.2 Wniosek o akredytację JACIE

Jeżeli wnioskodawca posiada ugruntowany SZJ, tj. istniejący i działający od co najmniej roku, przeprowadził samoocenę standardów i wykazuje wysoki odsetek zgodności, ośrodek może formalnie ubiegać się o akredytację JACIE. Formularz wniosku i listę kontrolną należy wypełnić w języku angielskim i przekazać do Biura JACIE, gdzie zespół JACIE zweryfikuje i zatwierdzi formularz wniosku, finalizując tę część procesu poprzez podpisanie umowy akredytacyjnej z ośrodkiem.

Po zatwierdzeniu wniosku wnioskodawca będzie zobowiązany do dostarczenia dokumentacji z audytu wstępnego do Biura JACIE. Zespół JACIE i kontrolerzy ustalą, czy cała wymagana dokumentacja została prawidłowo złożona. Dokumenty można dostarczyć w języku ośrodka/wnioskodawcy; jednak

w niektórych wyjątkowych przypadkach wymagane będzie przetłumaczenie niektórych kluczowych dokumentów na język angielski. Dokumentacja audytu wstępnego obejmuje odpowiednią dokumentację dla wszystkich obszarów programu przeszczepiania komórek macierzystych, taką jak dokumentacja personelu, informacje o zgodzie dawcy, etykiety i podsumowanie działań SZJ (Plan Zarządzania Jakością, raport z audytu, polityki) i inne.

1.3.3 Ustalanie daty kontroli

Biuro JACIE rozpocznie proces wyznaczania daty kontroli i zespołu kontrolnego po skompletowaniu i zatwierdzeniu całej dokumentacji i umowy. Zespół kontrolny na ogół składa się z jednego kontrolera na obiekt, który ma zostać skontrolowany, oraz kontrolera ds. zarządzania jakością. Przykładowo, jeżeli wnioskodawca złożył wniosek o akredytację w zakresie leczenia klinicznego i leczenia szpiku kostnego u dorosłych, aferezy i przetwarzania, zespół kontrolny będzie się składał z ekspertów w każdym z następujących obszarów: leczenie kliniczne, afereza, przetwarzanie i zarządzanie jakością (kontroler kliniczny będzie odpowiedzialny za ośrodki kliniczne i pobierania szpiku kostnego). Kontrolerzy są wybierani zgodnie z ich specjalizacją: leczenie kliniczne, afereza, przetwarzanie i zarządzanie jakością. Przykładowo, lekarz przeprowadzi kontrolę placówki klinicznej. Jeśli kontrola obejmuje oddział pediatryczny, zostanie przydzielony pediatra. Jeśli na danym obszarze znajduje się więcej niż jedna placówka, na przykład dwie placówki przeprowadzające aferezę, do zespołu kontrolnego zostanie włączony dodatkowy kontroler ds. pobierania.

Wnioskodawca zostanie poproszony o zapoznanie się z listą kontrolerów JACIE, którą można znaleźć na stronie internetowej EBMT, oraz o poinformowanie Biura JACIE, czy są jacyś kontrolerzy, którzy jego zdaniem *nie* powinni uczestniczyć w ich kontroli z powodu konfliktu interesów. Chociaż celem jest przeprowadzenie kontroli w języku ośrodka, kontrolerzy pracują na arenie międzynarodowej i dlatego nierzadko niektóre/część kontroli przeprowadza się w języku angielskim. Jeśli kontrola jest przeprowadzana w języku angielskim, koordynatorzy JACIE będą współpracować z ośrodkiem w celu zorganizowania

osób prowadzących dla zespołu kontrolnego, a także zaoferowania ośrodkowi rabatu na tłumaczenie niektórych dokumentów.

1.3.4 Kontrola

Kontrola trwa od jednego do dwóch dni i stanowi dokładną analizę wszystkich aspektów programu. Kontroler skorzysta z listy kontrolnej uprzednio wypełnionej przez wnioskodawcę w celu oceny zgodności ośrodka ze standardami.

Kontrola jest na ogół podzielona na następujące części:

- Spotkanie wprowadzające z udziałem dyrektora programu i zespołu kontrolnego oraz całego personelu programu.
- Wizytacja placówek i obserwacja procedur (albo próbnych procedur).
- Weryfikacja dokumentacji.
- Rozmowy z personelem.
- Spotkanie zamykające z dyrektorem programu.
- Spotkanie zamykające podsumowujące wyniki kontroli z zespołem transplantacyjnym.

1.3.5 Sprawozdanie z kontroli

Po przeprowadzeniu kontroli kontrolerzy przekazują kompletne pisemne sprawozdanie i listę kontrolną do Biura JACIE. Sprawozdanie z kontroli stanowi podstawową część procesu akredytacji. Koordynatorzy JACIE przygotowują sprawozdanie i przedstawia je Komisji Akredytacyjnej JACIE.

Komisja Akredytacyjna to grupa ekspertów ze wszystkich obszarów przeszczepiania komórek macierzystych (leczenie kliniczne, pobieranie, przetwarzanie i zarządzanie jakością), którzy omawiają każde indywidualne sprawozdanie i określają wszelkie działania korygujące wymagane w celu uzyskania akredytacji. Należy pamiętać, że podczas gdy zadaniem kontrolerów jest *identyfikacja* obszarów niezgodności, to Komisja Akredytacyjna JACIE określa, jakie ewentualne działania korygujące należy podjąć.

1.3.6 Działania korygujące i przyznanie akredytacji

Wysoki odsetek wszystkich kontroli ujawnia co najmniej kilka braków, a stopień stwierdzonych braków będzie różnić się pod względem istotności. W większości przypadków dokumenty potwierdzające dokonanie działań korygujących mogą być składane drogą elektroniczną. Jeśli jednak braki zostaną uznane za stanowiące ryzyko dla pacjentów, dawców albo personelu, przed przyznaniem akredytacji konieczne będzie przeprowadzenie ponownej kontroli.

Ośrodkom przysługuje okres do dziewięciu miesięcy na wdrożenie i przedłożenie dowodów działań korygujących do Biura JACIE. Ten sam zespół kontrolerów dokona przeglądu i oceny adekwatności działań korygujących przeprowadzonych przez ośrodek. Po upewnieniu się przez kontrolerów, że wszystkie kwestie zostały rozstrzygnięte, za zgodą Komisji Akredytacyjnej JACIE wnioskodawca otrzyma akredytację na okres czterech lat, z zastrzeżeniem konieczności przeprowadzenia kontroli śródkresowej opartej na dokumentach pod koniec drugiego roku.

1.3.7 Po przyznaniu akredytacji JACIE

Kontrola jest najbardziej widoczną częścią procesu akredytacji JACIE. Najtrudniejszą częścią, po przyznaniu akredytacji, jest utrzymanie akredytacji. W drugim roku akredytacji konieczne będzie przeprowadzenie audytu pośredniego, a jeśli system nie został utrzymany, ciężka praca włożona w uzyskanie akredytacji pójdzie na marne, a ośrodki ryzykują, że będą musiały powrócić do początku procesu ubiegając się o ponowną akredytację.

Komitety JACIE ostrzegają przed nieprzestrzeganiem standardów albo nieutrzymywaniem SZJ między kontrolami. Ośrodki, które nie utrzymują SZJ z powodu braku zaangażowania albo dopuszczają do pogorszenia swojego systemu mogą odkryć podczas kolejnej kontroli, że standardy, które były spełnione podczas kontroli wstępnej, są spełnione już tylko częściowo albo w ogóle nie. Przykładowo, kontrolerzy mogą zidentyfikować braki w przeglądzie dokumentacji, przeprowadzaniu audytów i utrzymywaniu kompetencji ze względu na brak

dostępnych dowodów podczas cyklu akredytacji.

Opisany powyżej proces akredytacji odpowiada akredytacji JACIE opartej na kontroli na miejscu. JACIE oferuje również akredytację opartą na kontroli zdalnej poprzez dostosowanie aktualnego formatu kontroli na miejscu. Format kontroli zdalnych został opracowany w taki sposób, aby w jak największym stopniu naśladować proces akredytacji na miejscu poprzez wideokonferencje i jest wspierany przez transmisję strumieniową na żywo z placówek lub wcześniej nagrane oprowadzanie w formie materiału wideo.

Więcej informacji dotyczących procesu akredytacji JACIE można znaleźć w dokumencie zatytułowanym „Zarządzanie jakością i akredytacja w przeszczepianiu krwiotwórczych komórek macierzystych i terapii komórkowej: przewodnik JACIE” dostępnym w witrynie internetowej EBMT (<https://www.ebmt.org/sites/default/files/2021-03/The-JACIE-Guide.pdf>).

1.4 Standardy JACIE mające wpływ na pielęgniarstwo: leczenie kliniczne i pobieranie

Standardy JACIE są podzielone na sekcje: leczenia klinicznego i dawców (B), pobierania szpiku kostnego (CM), produktów aferezy (C) i laboratoryjną (D). Wiele z tych standardów jest wspólnych dla każdej placówki, stosownie do przypadków (Tabela 1.1), przy czym standardy zarządzania jakością znajdują się we wszystkich sekcjach.

Nie jest możliwe opisanie w tym rozdziale wszystkich działań i dowodów wymaganych do pełnej zgodności ze wszystkimi standardami opublikowanymi w ostatnim wydaniu standardów FACT-JACIE; w związku z czym w tabelach 1.2, 1.3 i 1.4 znajdują się przykłady odpowiednich standardów, zgodności i uwag, które mają znaczenie dla personelu pielęgniarstwa.

Ważne jest, aby zespół pielęgniarstwa miał poczucie odpowiedzialności za odpowiednie standardy i pracował nad osiągnięciem pełnej zgodności, mając jednocześnie świadomość innych standardów, które mają wpływ na pielęgniarstwo albo pielęgniarstwo (Tabela 1.5).

Tabela 1.1 Standardy akredytacyjne dotyczące leczenia komórkami krwiotwórczymi FACT-JACIE (wydanie 8) ZARZĄDZANIE JAKOŚCIĄ

STANDARDY PROGRAMU KLINICZNEGO	STANDARDY DOTYCZĄCE PLACÓWEK ZAJMUJĄCYCH SIĘ SZPIKIEM KOSTNYM	STANDARDY DOTYCZĄCE PLACÓWEK POBIERAJĄCYCH	STANDARDY DOTYCZĄCE PLACÓWEK PRZETWARZAJĄCYCH
CZĘŚĆ B	CZĘŚĆ CM	CZĘŚĆ C	CZĘŚĆ D
B1 Ogólne	CM1 Ogólne	C1 Ogólne	D1 Ogólne
B2 Ośrodek kliniczny	CM2 Ośrodek kliniczny	C2 Placówka pobierania metodą aferezy	D2 Placówka przetwarzająca
B3 Personel	CM3 Personel	C3 Personel	D3 Personel
B4 Zarządzanie jakością	B4 Zarządzanie jakością	C4 Zarządzanie jakością	D4 Zarządzanie jakością
B5 Polityki i standardowe procedury operacyjne	CM5 Polityki i Standardowe procedury operacyjne	C5 Polityki i standardowe procedury operacyjne	D5 Polityki i standardowe procedury operacyjne
B6 Dobór, ocena i zarządzanie dawcami allogenicznymi i autologicznymi	CM6 Dobór, ocena i zarządzanie dawcami allogenicznymi i autologicznymi	C6 Dobór, ocena i zarządzanie dawcami allogenicznymi i autologicznymi	D6 Sprzęt, materiały i odczynniki
B7 Opieka nad biorcami	CM7 Kodowanie i etykietowanie produktów terapii komórkowej	C7 Kodowanie i etykietowanie produktów terapii komórkowej	D7 Kodowanie i etykietowanie produktów terapii komórkowej
B8 Badania kliniczne	CM8 Kontrola procesu	C8 Mechanizmy kontroli procesu	D8 Mechanizmy kontroli procesu
B9 Zarządzanie danymi	CM9 Przechowywanie	C9 Przechowywanie produktów terapii komórkowej	D9 Przechowywanie produktów terapii komórkowej
B10 Dokumentacja	CM10 Transport i wysyłka produktów terapii komórkowej	C10 Transport i wysyłka produktów terapii komórkowej	D10 Transport i wysyłka produktów terapii komórkowej
	CM11 Dokumentacja	C11 Dokumentacja	D11 Odbiór produktów terapii komórkowej
	CM12 Bezpośrednia dystrybucja do programu klinicznego	C12 Bezpośrednia dystrybucja do programu klinicznego	D12 Utylizacja
			D13 Dokumentacja

Tabela 1.2 Przykłady „niezgodności” w zakresie standardów klinicznych (Standardy akredytacyjne dotyczące leczenia komórkami krwiotwórczymi FACT-JACIE (w poprzednich wydaniach standardów JACIE))

B.3.7 C3	PERSONEL PIELĘGNIARSKI	ZGODNOŚĆ	UWAGA	UWAGA
	Standard		Wyd. 6. standardów JACIE	Wydanie 7. standardów
C3.4.1	Liczba przeszkolonych pracowników zajmujących się pobieraniem powinna być odpowiednia do liczby wykonywanych procedur i obejmować co najmniej jedną wyznaczoną przeszkoloną osobę ze zidentyfikowaną przeszkoloną osobą wspierającą w celu utrzymania wystarczającego pokrycia kadrowego.	Częściowa zgodność	Brak planu awaryjnego pozwalającego kontynuować świadczenie usługi w rzadkich przypadkach, gdy członek małego zespołu wymaga długotrwałej nieobecności w pracy.	W dalszym ciągu stanowi problem w 27% (3 na 11) wstępnych sprawozdań dotyczących pobierania
B.3.7.1	W programie klinicznym powinien uczestniczyć personel pielęgniarstwa, który jest formalnie przeszkolony i ma doświadczenie w zakresie zarządzania pacjentami poddawanych terapii komórkowej.	Częściowa zgodność	Brak dowodów na formalne przeszkolenie w zakresie przeszczepiania	Rozstrzygnięto we wszystkich ośmiu sprawozdaniach wstępnych i 34 sprawozdaniach dotyczących ponownej akredytacji klinicznej
B.3.7.2	W programach klinicznych leczenia pacjentów pediatrycznych powinien uczestniczyć personel pielęgniarstwa, który jest formalnie przeszkolony i ma doświadczenie w zakresie zarządzania pacjentami pediatrycznymi poddawanych terapii komórkowej.	Częściowa zgodność	Personel pielęgniarstwa posiada kwalifikacje w zakresie opieki pediatrycznej, ale nie ma dowodów na formalne przeszkolenie w zakresie przeszczepiania	Rozstrzygnięto we wszystkich ośmiu sprawozdaniach wstępnych i 34 sprawozdaniach dotyczących ponownej akredytacji klinicznej

(ciąg dalszy)

Tabela 1.2 (ciąg dalszy)

B.3.7 C3	PERSONEL PIELEGNIARSKI	ZGODNOŚĆ	UWAGA	UWAGA
B.3.7.3	<i>Personel pielęgniarz powinien przejść specjalne szkolenie i utrzymywać kompetencje w zakresie umiejętności związanych z przeszczepami, które rutynowo wykorzystuje, obejmujące:</i>			
B.3.7.3.3	Podawanie produktów krwiopochodnych, czynników wzrostu, produktów terapii komórkowej i innych terapii wspomagających.	Częściowa zgodność	Polityka szpitala nie obejmuje podawania produktów komórkowych; dlatego wymagana jest polityka podawania produktów komórkowych. Polityka ta może być następnie wykorzystana do szkolenia i testowania kompetencji	Rozstrzygnięto we wszystkich ośmiu sprawozdaniach wstępnych i 34 sprawozdaniach dotyczących ponownej akredytacji klinicznej
B.3.7.3.6	Opieka paliatywna i u schyłku życia.	Niezgodność	Brak szkoleń	Rozstrzygnięto we wszystkich ośmiu sprawozdaniach wstępnych i 34 sprawozdaniach dotyczących ponownej akredytacji klinicznej
B.3.7.4	Powinny istnieć pisemne polityki dotyczące wszystkich odpowiednich procedur pielęgniarzskich, do których zalicza się w szczególności następujące:			
B.3.7.4.1	Opieka nad pacjentami z obniżoną odpornością	Częściowa zgodność	Stosowana polityka szpitalna nie obejmuje pacjenta po przeszczepie z ciężką niewydolnością, dlatego wymagana jest polityka albo SPO	Rozstrzygnięto we wszystkich ośmiu sprawozdaniach wstępnych i 34 sprawozdaniach dotyczących ponownej akredytacji klinicznej
B.3.7.4.3	Podawanie produktów terapii komórkowej.	Częściowa zgodność	Polityka/SPO nie obejmuje podawania limfocytów dawcy	15% (5 z 34 sprawozdań dotyczących ponownej akredytacji) albo nie przeprowadziło formalnego szkolenia w zakresie podawania przeszczepów (w tym produktów zawierających DMSO albo komórek efektorowych układu odpornościowego) albo nie posiada specjalnej dokumentacji procesu wlewu
B.3.7.6	Stosunek liczby pielęgniarzów do liczby pacjentów powinien być na tyle zadowalający, aby móc kontrolować stopień nasilenia stanu klinicznego pacjenta.	Częściowa zgodność	Z rozmów z personelem pielęgniarzskim wynika, że wydaje się istnieć nieformalna polityka zwiększania liczby personelu pielęgniarzskiego w razie potrzeby. Należy sporządzić formalną politykę	Rozstrzygnięto we wszystkich ośmiu sprawozdaniach wstępnych i 34 sprawozdaniach dotyczących ponownej akredytacji klinicznej

Tabela 1.3 Przykłady „niezgodności” w zakresie standardów klinicznych dotyczących zarządzania jakością dla placówek klinicznych i przeprowadzających aferzę (Standardy akredytacyjne dotyczące leczenia komórkami krwiotwórczymi FACT-JACIE (w poprzednich wydaniach standardów JACIE))

B.4	ZARZĄDZANIE JAKOŚCIĄ	ZGODNOŚĆ	UWAGA	
	Standard		Wyd. 6 standardów JACIE	Wyd. 7 standardów JACIE
B.4.4	Plan zarządzania jakością musi zawierać albo podsumowywać i wskazywać polityki i Standardowe procedury operacyjne odnoszące się do wymagań personelu dla każdego kluczowego stanowiska w Programie klinicznym. Wymagania dotyczące personelu powinny obejmować co najmniej:			
B.4.4.1 C.4.4.1	Aktualny opis stanowiska dla wszystkich pracowników.	Częściowa zgodność	Opis stanowiska nie jest dostępny dla wszystkich stopni/stanowisk pielęgniarstkich	Brak dowodów nadal stanowi problem w 9% sprawozdań dotyczących ponownej akredytacji (3 z 34 sprawozdań). Nie stanowi to problemu w sześciu wstępnych sprawozdaniach.
B.4.4.2 C.4.4.2	System dokumentujący następujące kwestie dla całego personelu:			
B.4.4.2.2 C.4.4.2.2	Szkolenie wstępne dla nowych pracowników.	Częściowa zgodność	Wdrożony program szkoleń wstępnych, ale brak dowodów na to, że pielęgniarka Smyth (pracowała na oddziale tylko przez trzy miesiące) brała udział w programie szkoleń wstępnych	Brak dowodów nadal stanowi problem w 6% sprawozdań dotyczących ponownej akredytacji (2 z 34 sprawozdań), nie stanowi problemu w sześciu wstępnych sprawozdaniach.
B.4.4.2.3 C.4.4.2.3	Wstępne szkolenie i ponowne szkolenie, w stosownych przypadkach, dla wszystkich wykonywanych procedur.	Częściowa zgodność	Brak dowodów na ponowne przeszkolenie pielęgniarki X, która powróciła z długotrwałej nieobecności.	Nie w pełni rozwiązane, ani w sprawozdaniach dotyczących ponownej akredytacji, ani w sprawozdaniach wstępnych. (Brak dowodów w 1 z 34 sprawozdań dotyczących ponownej akredytacji i w 1 z 6 sprawozdań wstępnych).
B.4.4.2.5 C.4.4.2.5	Utrzymywanie kompetencji co najmniej raz w roku.	Częściowa zgodność	Nie wszyscy członkowie personelu pielęgniarstkiego mają udowodnione coroczne utrzymywanie kompetencji	Brak dowodów nadal stanowi problem w 23% sprawozdań dotyczących ponownej akredytacji (8 z 34 sprawozdań). Nie stanowi to problemu w sześciu wstępnych sprawozdaniach.
B.4.4.2.6 C.4.4.2.6	Kształcenie ustawiczne.	Częściowa zgodność	Wdrożony program edukacyjny, ale brak listy obecności dla każdego działania edukacyjnego	Nie w pełni rozwiązane. Brak dowodów nadal stanowi problem w 6% sprawozdań dotyczących ponownej akredytacji (2 z 34) i 2% sprawozdań wstępnych (1 z 6 sprawozdań)
B.4.8.3	Audyty powinny obejmować co najmniej:			
B.4.8.3.3	Coroczny audyt weryfikacji rodzaju i dawki chemioterapii na podstawie systemu zlecenia recept i protokołu.	Niezgodność	Nie wykonano	Brak dowodów albo brak spełnienia standardu nadal stanowi problem w 47% sprawozdań dotyczących ponownej akredytacji (16 z 34 sprawozdań) oraz w 50% sprawozdań wstępnych. (3 z 6 sprawozdań)

(ciąg dalszy)

Tabela 1.3 (ciąg dalszy)

B.4	ZARZĄDZANIE JAKOŚCIĄ	ZGODNOŚĆ	UWAGA	
B.4.11	Plan zarządzania jakością musi zawierać albo podsumowywać i wskazywać polityki i procedury śledzenia i rejestrowania produktów terapii komórkowej, które umożliwiają śledzenie od dawcy do biorcy albo ostateczne rozdysponowanie i śledzenie od biorcy albo ostateczne rozdysponowanie do dawcy.	Częściowa zgodność	Polityki i SPO są zawarte w PZJ. Pracownicy nie wypełniają formularzy śledzenia	
C.4.11				

Tabela 1.4 Przykłady „niezgodności” w zakresie standardów klinicznych dotyczących polityk i procedur dla placówek klinicznych i przeprowadzających aferzę (Standardy akredytacyjne dotyczące leczenia komórkami krwiotwórczymi FACT-JACIE (w poprzednich wydaniach standardów))

B.5. C5	POLITYKI I PROCEDURY	ZGODNOŚĆ	UWAGA	
			Wyd. 6 standardów JACIE	Wyd. 7 standardów JACIE
B.5.1 C.5.1	Program kliniczny musi ustanowić i utrzymywać polityki lub procedury dotyczące krytycznych aspektów operacji i zarządzania, oprócz tych wymaganych w B4. Dokumenty te powinny zawierać wszystkie elementy wymagane przez te standardy i dotyczyć co najmniej następujących kwestii:			
C5.1.6	Podawanie produktów krwiopochodnych	Niezgodność	Nie stanowi problemu	17% (5 z 29) sprawozdań dotyczących ponownej akredytacji i 54% (6 z 11) wstępnych sprawozdań zostało uznanych za niezgodne, np. polityka nie jest dostępna w placówce pobierającej albo polityka/standardowe procedury operacyjne spełniają standardy JACIE, ale w procedurze nie ma odniesienia do akceptowalnych punktów końcowych lub zakresu oczekiwanych wyników
B.5.1.8	Podawanie krwiotwórczych komórek progenitorowych-A (hematopoietic progenitor cell, HPC) i innych produktów terapii komórkowej, w tym produktów objętych wyjątkowym zwalnianiem	Częściowa zgodność	Polityka nie została zaktualizowana, aby uwzględnić krew pępowinową	Rozstrzygnięto zarówno w przypadku sprawozdań wstępnych, jak i sprawozdań dotyczących ponownej akredytacji
C6.1.7	Etykietowanie (w tym powiązane formularze i próbki)	Częściowa zgodność	Procedura etykietowania powinna zawierać więcej szczegółów dotyczących ról lekarza i pielęgniarki zaangażowanych w operacje etykietowania	Pozostaje problemem w 54% sprawozdań wstępnych (6 z 11 sprawozdań)
C5.1.8				Placówka przetwarzająca jest często odpowiedzialna za etykietowanie. (1) SPO nie są dostępne w placówce pobierającej. (2) Standardowe terminologie ISBT 128 dla kodu produktu albo Eurokodu.
C.5.1.14	Obsługa, konserwacja i monitorowanie sprzętu, w tym działania korygujące w przypadku awarii.	Częściowa zgodność	Brak dowodów na istnienie sprawozdań dotyczących konserwacji	Rozstrzygnięto w sprawozdaniu dotyczącym ponownej akredytacji. W 27% (3 z 11) wstępnych sprawozdań nie było dowodów na przeprowadzenie albo nie udokumentowano żadnych działań korygujących w przypadku awarii sprzętu

Tabela 1.4 (ciąg dalszy)

B.5. C5	POLITYKI I PROCEDURY	ZGODNOŚĆ	UWAGA	
C5.5.5	Szkolenie personelu oraz, w stosownych przypadkach, kompetencje należy udokumentować przed przeprowadzeniem nowej albo zmienionej standardowej procedury operacyjnej	Niezgodność	Brak dowodów	W 7% (2 z 29) sprawozdań dotyczących ponownej akredytacji i 27% (3 z 11) sprawozdań wstępnych nie było udokumentowanych dowodów dla tego standardu
B7	Opieka nad biorcami			
B.7.4.4	Przed podaniem schematu przygotowawczego jedna (1) wykwalifikowana osoba przeprowadzająca zwalidowany proces albo dwie (2) wykwalifikowane osoby weryfikują i dokumentują lek i dawkę w torebce albo pigułce zgodnie z zaleceniami i protokołem oraz tożsamość pacjenta, który ma otrzymać lek.	Niezgodność	Brak dowodów na to, że dwie osoby zweryfikowały lek.	Kwestia rozwiązana we wstępnych raportach, ale nadal stanowi niewielki problem w 3% (2 z 34) sprawozdań dotyczących ponownej akredytacji
B.7.6	Powinna istnieć polityka dotycząca bezpiecznego podawania produktów terapii komórkowej.	Częściowa zgodność	Polityka nie została zaktualizowana, aby uwzględnić krew pępowinową	Stwierdzono niezgodność 15% (5 z 34) sprawozdań dotyczących ponownej akredytacji z powodu braku dostępności polityki w placówce ambulatoryjnej lub niewystarczająco szczegółowej polityki
B.7.6.4	Dwie (2) wykwalifikowane osoby powinny weryfikować tożsamość biorecy i produkt oraz kolejność podawania przed podaniem produktu terapii komórkowej.	Niezgodność	Brak dowodów na to, że dwie osoby zweryfikowały lek	Problem nadal występuje w 33% (2 z 6) wstępnych sprawozdań
B.7.6.6	Dokumentacja medyczna biorecy powinna zawierać niepowtarzalny identyfikator podawanego produktu terapii komórkowej, czas rozpoczęcia i zakończenia podawania oraz informacje na temat wszelkich zdarzeń niepożądanych związanych z podawaniem.	Częściowa zgodność	Brak dowodów potwierdzających czas rozpoczęcia i zakończenia wlewu produktu zapisanych w dokumentacji medycznej biorecy	Problem nie występuje we wstępnych sprawozdaniach. W sprawozdaniach dotyczących ponownej akredytacji kwestia ta stanowi niewielki problem w 6% (2 z 34) sprawozdań niezgodnych

Tabela 1.5 Przykłady „niezgodności” w zakresie standardów mechanizmów kontroli procesu dotyczących urządzeń do aferezy (Standardy akredytacyjne dotyczące leczenia komórkami krwiotwórczymi [Hematopoietic Cellular Therapy Accreditation Standards] FACT-JACIE (w poprzednich wydaniach standardów))

C.08	MECHANIZMY KONTROLI PROCESU	ZGODNOŚĆ	UWAGA	
			Wyd. 6 standardów JACIE	Wyd. 7 standardów JACIE
C8.1	Produkty terapii komórkowej należy pobierać zgodnie z pisemnymi Standardowymi procedurami operacyjnymi.	Niezgodność	Kwestia nie stanowi problemu	Stwierdzono, że w 10% (3 z 29) sprawozdań dotyczących ponownej akredytacji nie przeprowadzono wszystkich procedur wymienionych w SPO, np. sprawdzenia kalibracji po każdym pięciu zabiegach. W 27% (3 z 11) wstępnych sprawozdań nie było dowodów na to, że standard ten został zrealizowany

(ciąg dalszy)

Tabela 1.5 (ciąg dalszy)

C.08	MECHANIZMY KONTROLI PROCESU	ZGODNOŚĆ	UWAGA	
C8.2.2	Wszystkie materiały i odczynniki wykorzystywane do pobierania produktów terapii komórkowej należy poddać kontroli wzrokowej pod kątem uszkodzeń lub śladów zanieczyszczenia przy odbiorze oraz przed użyciem	Częściowa zgodność	Nie stanowi problemu	Brak dowodów na przeprowadzenie kontroli wzrokowych stwierdzono w 14% (4 z 29) sprawozdań dotyczących ponownej akredytacji i w 18% (2 z 11) sprawozdań wstępnych
C.8.10.1	Odpowiednie umieszczenie cewnika centralnego zostanie zweryfikowane przez placówkę przeprowadzającą pobranie metodą aferezę przed rozpoczęciem procedury pobierania.	Częściowa zgodność	Brak dowodów, że standard ten jest realizowany	W 10% (3 z 29) sprawozdań dotyczących ponownej akredytacji nie wykazano, że standard ten został zrealizowany
C.8.11	Podawanie środków mobilizujących powinno odbywać się pod nadzorem licencjonowanego pracownika służby zdrowia, posiadającego doświadczenie w ich podawaniu i leczeniu powikłań u osób otrzymujących takie środki.	Częściowa zgodność	Obowiązki związane z podawaniem czynników wzrostu powinny być jasno określone w odpowiednich politykach, w szczególności w przypadku dawców objętych opieką współdzieloną	Wydaje się, że kwestia została rozwiązana zarówno w przypadku ponownej akredytacji, jak i w sprawozdaniach wstępnych. W jednym sprawozdaniu wstępnym odnotowano, że wyniki dawcy allogenicznego nie zostały zweryfikowane.
C.8.12.1	Metody pobierania powinny obejmować proces kontrolowania i monitorowania pobierania produktów terapii komórkowej w celu potwierdzenia, że produkty te spełniają wcześniej określone specyfikacje dotyczące zwolnienia.	Częściowa zgodność	Należy zdefiniować kryteria pobierania krwiotwórczych komórek progenitorowych-A (HPC-A) wraz z zakresami oczekiwanych wyników dotyczących charakterystyki produktu HPC	W dalszym ciągu stanowi problem w nielicznych sprawozdaniach. W 18% (2 z 11) sprawozdań wstępnych i 7% (2 z 29) sprawozdań dotyczących ponownej akredytacji stwierdzono, że kryteria zwolnienia nie są jasno określone w SPO albo nie ma dowodów potwierdzających wcześniej ustalone kryteria dotyczące zwolnienia serii przekazane placówce przetwarzającej przez placówkę pobierającą.

1.4.1 Personel i opieka pielęgniarska (Tabela 1.2)

Personel wyższego szczebla powinien mieć świadomość, że droga pacjenta w procesie przeszczepienia może być nieprzewidywalna. Może się zdarzyć, że u pacjenta wystąpią powikłania związane z leczeniem wymagany w związku z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych, które będą wymagały zwiększenia intensywności opieki pielęgniarskiej. Podczas takich epizodów postępowanie pielęgniarskie powinno obejmować ustalony plan awaryjny, aby zapewnić takim pacjentom odpowiednią opiekę pielęgniarską. Możliwości mogą być następujące:

- Personel pielęgniarski w zespole zgadza się pracę na dodatkowych zmianach.

- Zatrudnienie dodatkowego personelu pielęgniarskiego posiadającego odpowiednie doświadczenie ze szpitalnej puli pielęgniarek lub z agencji pielęgniarek.
- Przeniesienie pacjenta na oddział intensywnego nadzoru lub oddział intensywnej terapii.

Niezależnie od planu awaryjnego, powinny istnieć dowody, takie jak pisemna polityka kadrowa. Polityka ta powinna opisywać plan działania, który należy wdrożyć w małych zespołach, zespołach zajmujących się aferezą, zarządzaniem jakością i gromadzeniem danych w przypadku planowej lub nieplanowej długotrwałej nieobecności w pracy, umożliwiając w ten sposób kontynuację drogi pacjenta lub dawcy bez wpływu na świadczoną opiekę pielęgniarską lub medyczną.

Nie tylko powinien istnieć odpowiedni personel pielęgniarstwa, ale również pielęgniarki powinny być wykwalifikowane, przeszkolone i kompetentne w zakresie pełnionych ról.

JACIE może stanowić wyzwanie i szansę dla pielęgniarek w zakresie:

- weryfikacji istniejących procedur,
 - zwłaszcza tych, które były realizowane automatycznie w ten sam sposób, mimo że są nieskuteczne;
- wdrażania sposobów zarządzania ryzykiem klinicznym,
 - zwrócenie większej uwagi na długoterminowe planowanie ustawicznego kształcenia personelu, procedury i narzędzia służące do monitorowania, weryfikowania i utrzymywania kompetencji;
- opracowania i wdrożenia audytów wewnętrznych i wskaźników jakości.

Ponadto JACIE stanowi okazję, aby docenić wkład pielęgniarek w ogólne wyniki organizacji, w której pracują.

1.4.2 Szkolenia i kompetencje (Tabele 1.2 i 1.3)

Wszystkie szpitale powinny posiadać własny program szkoleń, corocznej weryfikacji/ocen i kompetencji. Istniejąca już struktura służąca do rejestrowania szkoleń poszczególnych pracowników może być również wykorzystywana do rejestrowania wymagań standardów JACIE. Nowy system dokumentacji szkoleń związanych z JACIE nie jest wymagany, jeśli zostaną podjęte następujące działania.

- Szkolenie podstawowe:
 - sposób zdobycia umiejętności w celu uzyskania nowych lub lepszych wyników.
- Szkolenia edukacyjne:
 - zbiór działań, obejmujących również szkolenie podstawowe, których celem jest rozwój personelu i poszerzenie wiedzy w zakresie technicznych, specjalistycznych, kierowniczych i kulturowych aspektów ich roli.

- Kompetencje:
 - sprawdzona zdolność wykorzystywania wiedzy i umiejętności.
- Utrzymanie kompetencji:
 - minimalna ilość działań, którą musi wykonać każdy operator, aby utrzymać oceny określone w danym opisie stanowiska.
- Matryca kompetencji:
 - podejmowane działania muszą być rejestrowane w celu przeprowadzenia oceny rocznej (ilościowej i jakościowej) działań, którą można sprawdzić.

Ważne jest, aby programy szkoleniowe i dotyczące rozwoju kompetencji były ustrukturyzowane i ciągłe, a ich tematy i daty udokumentowane. Co najważniejsze, wymagane jest prowadzenie listy obecności na szkoleniach i sesjach dotyczących rozwoju kompetencji. Łatwiej jest udokumentować wstępne szkolenie prowadzone pod nadzorem niż wykazać co roku działania mające na celu utrzymanie kompetencji (Tabela 1.3). Bieżące szkolenie personelu klinicznego powinno odzwierciedlać:

- doświadczenie personelu,
- indywidualne kompetencje i fachowość,
- szkolenia wprowadzające nowych pracowników,
- staże.

Szkolenia muszą być elastyczne i odzwierciedlać wymogi dotyczące personelu oraz powinny być prowadzone w odpowiednim czasie, aby móc przedstawić coroczną aktualizację.

Gdy członkowie personelu nie mogą uczestniczyć w danej sesji szkoleniowej ze względu na problemy kadrowe, urlop lub chorobę, można rozważyć system do samoszkolenia np. system elektroniczny, obejmujący narzędzie do prezentacji i samooceny.

W ośrodkach, które ubiegają się o połączoną akredytację JACIE dotyczącą dorosłych i dzieci, ważne jest, aby sesje szkoleniowe obejmowały odpowiednie, właściwe dla wieku kwestie w zakresie każdego z tematów, zwłaszcza jeśli obie grupy wiekowe są obejmowane opieką na tym samym oddziale. Jeżeli pacjenci dorośli i pediatryczni są obejmowani opieką na oddzielnych oddziałach, sesje szkoleniowe dotyczące niektórych tematów mogą być oddzielne, ale ważne jest, aby w stosownych przypadkach

przewodzą wspólne sesje w celu pokazania, że obie populacje stanowią integralną część jednej placówki transplantacyjnej.

Akredytacja zgodnie z Międzynarodowymi Standardami FACT-JACIE wymaga, aby w programie klinicznym uczestniczyły osoby, które są formalnie przeszkolone, doświadczone i kompetentne w zakresie zarządzania pacjentami stosującymi terapię komórkową. W standardach określono kluczowe kompetencje, a dowody szkolenia w zakresie tych kompetencji należy udokumentować. Można to zrobić przedstawiając dowody szkolenia praktycznego, obecności na konferencjach itp.

We wrześniu 2016 r. Europejska Grupa Pielęgniarek Transplantacyjnych Krwi i Szpiku (EBMT (NG)) we współpracy z JACIE i EOC (Ente Ospedaliero Cantonale) uruchomiła pierwszy kurs wideo skierowany do lekarzy, pielęgniarek i techników pracujących w ośrodkach akredytowanych przez JACIE. Kurs koncentrował się na utrzymaniu kompetencji. Chociaż ten wstępny kurs szkoleniowy nie jest już dostępny, EBMT (NG) stworzyła i zgromadziła znaczną ilość dodatkowych informacji przydatnych dla pacjentów i lekarzy. Te przewodniki, filmy, prezentacje, szkolenia internetowe i materiały online, które wspierają szkolenie i utrzymanie kompetencji, można znaleźć w centrum dokumentów EBMT (NG) (www.cbmt/nursing/nurses-group-education).

1.4.3 Korzyści wynikające z zarządzania jakością (Tabela 1.3)

Kluczowym celem procesu JACIE jest wdrożenie SZJ w praktyce klinicznej. Pomimo potencjalnych trudności proces ten może przyczynić się do integracji personelu z różnych specjalizacji i współpracy zawodowej. Kształcenie pracowników odgrywa kluczową rolę we wdrażaniu całego systemu, a w szczególności systemu zarządzania jakością (Piras i wsp. 2015). Większość standardów jakości ma na celu przedstawienie dowodów istnienia procesów systematycznych. Ponadto kilka standardów dotyczy posiadania systemów rejestrowania wstępnych kwalifikacji, szkoleń i kompetencji oraz minimalnych kwalifikacji instruktora. Na potrzeby tych standardów można wykorzystać system szpitalny, a dowody można przedstawić inspektorom. Jednak nie wszystkie systemy prowadzenia dokumentacji

szpitalnej rejestrują kwalifikacje w zakresie szkolenia wymagane w przypadku pracownika na stanowisku szkoleniowym.

1.4.4 Audyty (Tabela 1.3)

Niektóre pielęgniarki mogą nie znać tego obszaru. Jedno z podejść proponuje postrzeganie audytów jako oceny udzielanej opieki, weryfikowania dowodów i wprowadzania zmian w celu poprawy doświadczeń pacjenta lub dawcy bądź świadczonej opieki pielęgniarskiej. Po upływie wcześniej określonego czasu konieczna jest ponowna ocena wprowadzonych zmian w celu oceny poprawy wynikającej z tych zmian. Nazywa się to „zamykaniem cyklu audytu”. Harmonogram audytu pielęgniarskiego jest najskuteczniejszy, gdy zespoły pielęgniarskie proponują tematy audytu. Ważne jest, aby uwzględnić audyty wymagane przez JACIE, np. (1) weryfikacja rodzaju i dawki chemioterapii na podstawie recepty i protokołu oraz (2) weryfikacja wlewu krwiotwórczych komórek macierzystych.

Ważne jest, aby audyt był przeprowadzany przez członków personelu, którzy nie biorą bezpośredniego udziału w działaniach podlegających audytowi, posiadają wystarczającą wiedzę fachową w tym zakresie, aby móc zidentyfikować problemy, a także są kompetentnymi audytorami (López-Villar i Dolva 2021).

1.4.5 Zgłaszanie zdarzeń niepożądanych (Tabela 1.3)

Aby umożliwić pełne zgłaszanie zdarzeń niepożądanych/ciężkich zdarzeń niepożądanych, ważna jest kultura „nieobwiniania”. Szpital powinien posiadać system dokonywania zgłoszeń; ważne jest, aby zdarzenia niepożądane związane z przeszczepieniem i pobieraniem produktów komórkowych, w tym aferezą i szpikiem kostnym, mogły być klasyfikowane za pomocą kodów oddzielnie od innych zdarzeń niepożądanych/ciężkich zdarzeń niepożądanych występujących na oddziale. Zapewnia to przejrzystość i umożliwia faktyczne rejestrowanie liczby zdarzeń w programie przeszczepiania. Każdy epizod jest weryfikowany i w razie potrzeby wprowadzane są zmiany. Następnie przeprowadzany jest audyt zmian wprowadzonych w celu zminimalizowania szans ponownego wystąpienia zdarzenia. Personel

pielęgniarski pracujący z pacjentami i dawcami odgrywa bardzo ważną rolę w zgłaszaniu zdarzeń niepożądanych.

Ważne jest, aby wszystkie zdarzenia niepożądane/ ciężkie zdarzenia niepożądane były rejestrowane w protokole ze spotkania dotyczącego jakości, sprawozdaniach kwartalnych i rocznych oraz, co najważniejsze, udostępniane wszystkim komórkom zaangażowanym w realizację programu przeszczepiania (ds. klinicznych, pobierania i przetwarzania), stosownie do przypadku. Na przykład, jeśli u biorcy wystąpi reakcja na wlew komórek macierzystych lub wystąpi odchylenie od czasu określonego dla każdego wlewu rozmrożonych komórek, zdarzenia te należy zgłosić i przekazać placówce przetwarzającej.

Jeżeli informacje na temat zdarzeń niepożądanych/ ciężkich zdarzeń niepożądanych zostały przekazane innym działom, kontroler będzie wymagał dowodów, że zdarzenia te zostały omówione, a jeśli wprowadzono jakiegokolwiek zmiany w zakresie postępowania – że zostały one odnotowane, zasady zostały zaktualizowane, a epizod był monitorowany.

1.4.6 Śledzenie pobranych produktów (Tabela 1.3)

Aby umożliwić bezpieczne gromadzenie, przechowywanie (w tym tymczasowe przechowywanie w placówkach pobierających) i dystrybucję pobranych produktów, ważne jest, aby każdy etap procesu był rejestrowany. W związku z tym personel pobierający, laboratoryjny, transportowy i kliniczny powinien podpisywać dziennik transportu w momencie przyjęcia produktu, a w niektórych przypadkach rejestrować temperaturę produktu. Należy wprowadzić polityki określające, co należy zrobić w przypadku wystąpienia odchylenia np. gdy temperatura produktu wykracza poza zakres temperatur określony w polityce dotyczącej transportu. Ważne jest, aby polityki i standardowe procedury operacyjne określające obowiązki więcej niż jednej placówki, były udostępniane, a członkowie personelu mieli do nich łatwy dostęp.

Dokumentacja medyczna dawcy i biorcy musi być wypełniana w systemie śledzenia w celu rejestracji pobrania lub przeszczepienia pobranego produktu. W dokumentacji medycznej należy również uwzględnić identyfikację produktu komórkowego, godzinę i datę.

1.4.7 Częste braki, które występowały w poprzednich wydaniach standardów FACT-JACIE

Podczas corocznego spotkania EBMT (2015) zaprezentowano wyniki weryfikacji sprawozdań z kontroli JACIE dotyczących piątej edycji Standardów JACIE (Zarządzanie jakością JACIE 2015). Celem weryfikacji było zidentyfikowanie częstych braków w standardach. Zweryfikowano 95% (145/152) sprawozdań dotyczących piątej edycji Standardów FACT-JACIE.

Standardy dotyczące personelu klinicznego uznano za grupę standardów o największej liczbie braków. Wynikało to z braku dowodów:

- potwierdzających szkolenia i kompetencje lekarzy,
- dotyczących świadomej zgody dawcy i biorcy,
- potwierdzenia rozpoznania i leczenia choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, zarówno ostrej, jak i przewlekłej.

Inne standardy kliniczne, w których stwierdzono brak dowodów, były związane z podawaniem schematu chemioterapii przygotowawczej i podawaniem przeszczepianego produktu. Kontrolerzy nie znaleźli dowodów na to, że dwóch członków personelu sprawdziło tożsamość biorcy względem dawki podawanego materiału.

Występowały problemy związane ze standardami zarządzania jakością w zakresie kwestii klinicznych, pobierania i przetwarzania. W umowach z podmiotami zewnętrznymi/umowach o gwarantowanym poziomie świadczenia usług nie określono obowiązków każdej placówki biorącej udział w procesie np. kto odpowiada za transport pobranego produktu komórkowego z placówki pobierającej do placówki przetwarzającej albo transport z placówki przetwarzającej do ośrodka klinicznego. W przypadku ośrodków klinicznych, które zapewniają opiekę współdzieloną nad dawcami przed pobraniem materiału komórkowego, ważne jest, aby umowy z podmiotami zewnętrznymi/umowy o gwarantowanym poziomie świadczenia usług obejmowały również obowiązek podania produktów mobilizujących. Obowiązki te powinny być opisane w odpowiedniej standardowej procedurze/polityce operacyjnej i ważne jest, aby wszystkie strony zaangażowane w opiekę współdzieloną miały dostęp do tej SPO.

Częstym problemem było oznakowanie pobranych produktów – niezgodność ze standardami dotyczącymi etykietowania Międzynarodowego Towarzystwa Przetaczania Krwi (ISBT128) albo fakt, że członkowie personelu nie wypełnili wszystkich danych na etykiecie. Często brakowało objętości i nazwy użytego cytrynianu oraz godziny rozpoczęcia i zakończenia pobierania.

W momencie weryfikacji tego rozdziału akredytacja FACT-JACIE jest przyznawana na podstawie 7. i 8. wydania Standardów FACT-JACIE. Nie przeprowadzono dokładnej weryfikacji częstych braków względem tych wydań, jednak mamy nadzieję, że częste braki opisane powyżej będą stanowić pomocną wskazówkę dla podmiotów ubiegających się o akredytację JACIE po raz pierwszy.

1.5 JACIE: konsekwencje dla pielęgniarstwa – perspektywa personelu pielęgniarского

Badania pokazują, że wyniki pacjentów i opieka nad dawcami ulegają poprawie (Anthias i wsp. 2016; Gratwohl i wsp. 2011), gdy leczenie jest prowadzone w ośrodku akredytowanym przez JACIE. Można zatem założyć, że proces akredytacji JACIE ma wpływ na praktykę pielęgniarstwa. Przeprowadzono przegląd literatury (korzystając z wyszukiwarki PubMed i Google i wpisując następujące parametry: zarządzanie jakością, standardowe procedury operacyjne, kształcenie pielęgniarek, akredytacja JACIE i audyt), ale nie znaleziono wyników odzwierciedlających brak badań w zakresie pielęgniarstwa dotyczących skutków standardów JACIE dla pielęgniarstwa. W związku z tym w 2016 r. wysłano pocztą elektroniczną do członków Europejskiej Grupy Pielęgniarek Transplantacyjnych Krwi i Szpiku (EBMT (NG)) prostą ankietę. Celem tej ankiety było ustalenie, jakie skutki proces JACIE miał dla personelu pielęgniarского w ich codziennej praktyce.

Ankieta została powtórzona w 2021 r., aby ustalić, czy zmieniły się opinie personelu pielęgniarского pracującego w ramach ustalonych przez JACIE. Początkowo drugą ankietę, dostępną na platformie „SurveyMonkey”, wysłano do 1130 członków (EBMT (NG)) za pośrednictwem poczty elektronicznej (wysłano 1125 wiadomości e-mail, ankietę otworzyło

21,42% (241/1125) członków, natomiast w badaniu wzięło udział tylko 55/241 osób). Aby poprawić wskaźnik odpowiedzi wynoszący 4,9% (55/1125), ankieta została zamieszczona na stronie internetowej EBMT, w mediach społecznościowych takich jak Twitter i biuletynie EBMT z września 2021 r. rozesłanym na te same adresy e-mail, a termin jej wypełnienia został wydłużony.

1.6 Wyniki

Pierwotnie ankietę przesłano za pośrednictwem poczty elektronicznej do 322 członków EBMT (NG), a wskaźnik odpowiedzi wyniósł 9,62% (31 odpowiedzi) z 12 krajów. Jedna odpowiedź została odrzucona, ponieważ ośrodek transplantacyjny nie pracował nad uzyskaniem akredytacji JACIE, dlatego ocenie poddano 30 odpowiedzi z 11 krajów. Wskaźnik odpowiedzi wynoszący 6,2% (70/1125) w przypadku drugiej ankiety po wydłużeniu terminu (zob. punkt 1.5) pozwolił autorom na zapoznanie się z uwagami 70 respondentów.

Rola, staż pracy i zaangażowanie pielęgniarki w proces JACIE mogą mieć wpływ na odpowiedzi.

W obu ankietach większość respondentów sklasyfikowano jako starsze pielęgniarki (97% w pierwszej ankiecie w porównaniu z 94% w drugiej ankiecie):

Pierwsza ankieta z 2016 r.	Stanowisko	Druga ankieta z 2021 r.
7	Kierownicy oddziałów	5
14 ^a	Pielęgniarki kliniczne	31
5	Kierownicy ds. jakości	8
3	Koordynatorzy pielęgniarek	Nie wymieniono
1	Młodsza pielęgniarka	3
0	Nie wypełniono 23	

^a Jedno stanowisko pielęgniarki klinicznej obejmuje obowiązki kierownik ds. danych, a jedna pielęgniarka kliniczna odpowiada za JACIE

W pierwszej ankiecie była jedna pielęgniarka-konsultantka odpowiedzialna za standardowe procedury operacyjne w ośrodku klinicznym i placówce przetwarzającej.

Większość personelu pielęgniarskiego w obu ankietach pracowała w obszarze klinicznym – 93,3% (28/30) i 95% (48/51) w drugiej ankiecie (19 pielęgniarek w drugiej ankiecie odmówiło odpowiedzi na to pytanie – być może uznawały swoje stanowisko za stanowisko kierownicze).

Placówka przeprowadzająca aferzę była reprezentowana przez 3,3% (1/30) w pierwszym oraz 5% (3/51) respondentów w drugim badaniu.

Placówka przetwarzająca była reprezentowana tylko w pierwszym badaniu, przez 3,3% (1/30) respondentów.

1.6.1 Czy proces JACIE ma jakieś skutki dla personelu pielęgniarskiego?

W obu ankietach znacząca większość respondentów – 90% (27/30) i 77% (41/53 – 17 pielęgniarek odmówiło odpowiedzi na to pytanie) – odpowiedziała, że proces JACIE ma wpływ na personel pielęgniarski w jego codziennej praktyce zawodowej. Oznacza to, że odpowiednio 10% (3/30) i 22,6% (12/53) pielęgniarek uważa, że proces JACIE nie ma wpływu na ich codzienną praktykę. W związku z niskim wskaźnikiem odpowiedzi w obu ankietach autorom trudno argumentować, że wynika to z doświadczeń pielęgniarek w Europie.

1.6.2 Wnioski z ankiet

W ankietach uzyskano bardzo niski wskaźnik odpowiedzi (9,62% i 6,2%), a ich wyniki reprezentują poglądy starszych pielęgniarek (odpowiednio 97% i 94%).

Po zapoznaniu się z 45² uwagami od 30 respondentów z pierwszej ankiety autorzy sugerują, że proces akredytacji JACIE miał pozytywny wpływ na personel pielęgniarski. Tylko 9% komentarzy zawierało informacje świadczące o negatywnym wpływie na pielęgniarki związanym z dodatkowym obciążeniem pracą.

W drugiej ankiecie wykazano, że 37% (14/38) respondentów pracuje w ośrodku, który uzyskał

akredytację JACIE po raz czwarty. Tylko 4 z 70 respondentów wzięło udział w obu ankietach: jeden respondent przyznał, że jego zdanie na temat wpływu procesu akredytacji JACIE na personel pielęgniarski uległo zmianie (niestety brakowało komentarza wyjaśniającego zmianę opinii). Po przeanalizowaniu 25 komentarzy sformułowanych przez 70 respondentów autorzy stwierdzają, że tylko 20% komentarzy dotyczy ulepszeń w systemie zarządzania jakością, które przyczyniają się do poprawy opieki nad pacjentem i dawką.

W związku z tym sugeruje się, że konieczne jest przeprowadzenie dalszych dogłębnych badań w środowisku pielęgniarek zajmujących się przeszczepieniem szpiku kostnego, aby w pełni zrozumieć konsekwencje dla pielęgniarek między początkową fazą JACIE a fazą ponownej akredytacji, przy jednoczesnym utrzymaniu i poprawie systemu jakości, który stanowi albo powinien stanowić część codziennej praktyki. Badanie mogłoby opierać się na modelu Donabedian, uwzględniającym strukturę, proces i wyniki.

Standardy JACIE są weryfikowane co cztery lata, co pozwala je dostosować do szybko rozwijającego się obszaru przeszczepiania krwiotwórczych komórek macierzystych. Na przykład w ostatnich wydaniach standardów wyraźnie określono standardy odnoszące się do komórek efektorowych układu odpornościowego. Tylko dwa spośród 69 standardów dotyczą bezpośrednio personelu pielęgniarskiego, a konkretnie specjalnego szkolenia dla pielęgniarek związanego z opieką nad pacjentami przyjmującymi komórki efektorowe układu odpornościowego (zob. odpowiedni rozdział dotyczący komórek efektorowych układu odpornościowego). Personel pielęgniarski ma obowiązek przestrzegać standardów systemu zarządzania jakością i JACIE oraz musi zapoznać się ze zmianami wprowadzanymi w każdym wydaniu standardów JACIE. W każdym wydaniu przedstawiane są nowe wyzwania związane z wprowadzaniem standardów, zwłaszcza biorąc pod uwagę obecną presję ze strony konkurencji związaną z zasobami i finansami. Warto zwrócić uwagę, że żadna z badanych pielęgniarek nie wymieniła tego aspektu jako problemu, z jakim pielęgniarki mierzą się w swojej praktyce. W przypadku pielęgniarek pracujących w ośrodkach akredytowanych przez FACT-JACIE ważne jest, aby przedstawić dowody potwierdzające ciągłe monitorowanie praktyki i procesów za pośrednictwem SZJ i nie traktować procesu akredytacji JACIE jako jedynie „sprawy do załatwienia”.

¹ Dwie pielęgniarki kliniczne pracowały w drugim obszarze (jedna w placówce wykonującej aferzę, a druga w placówce przetwarzającej).

² Pełny wykaz odpowiedzi respondentów w obu ankietach przedstawiono w Załączniku.

1.7 Kwestie do omówienia

1. Jak wspomniano wcześniej większość respondentów w obu ankietach sklasyfikowano jako „starsze pielęgniarki”. Może powinniśmy zadawać sobie pytanie, czy istnieje powód, dla którego „młodsze pielęgniarki” z tej specjalizacji nie wzięły udziału w ankietach? Może chodzi o to, że młodsze pielęgniarki rzadko mają okazję zaangażować się w działania EBMT (NG) lub proces akredytacji JACIE ze względu na kryteria członkostwa ośrodka w EBMT (www.ebmt.org/membership)?

Kryteria członkostwa ośrodka w EBMT (2022)

- (a) Pełna opłata za członkostwo ośrodka w 2022 r. wynosiła 900 EUR rocznie i obejmowała zespół trzech lekarzy (w tym głównego badacza), **jedną główną pielęgniarkę**, jednego kierownika ds. danych, jednego kierownika ds. jakości, jednego technika laboratoryjnego, jednego farmaceutę i jednego koordynatora ds. przeszczepów na ośrodek. Główna pielęgniarka objęta członkostwem ośrodka to prawdopodobnie starsza pielęgniarka z zespołu.
 - (b) Dodatkowi członkowie personelu pielęgniarskiego mogą zostać objęci członkostwem ośrodka za dodatkową opłatą wynoszącą 40 EUR rocznie.
 - (c) Można ubiegać się o członkostwo indywidualne. Wnioskodawca musi posiadać stopień naukowy doktora, ukończone studia wyższe w zakresie pielęgniarstwa lub inne odpowiednie studia wyższe, co będzie oceniane indywidualnie w każdym przypadku, i wykazać się wiedzą fachową w zakresie przeszczepiania komórek macierzystych, terapii komórkowej lub w innych istotnych dziedzinach. Potwierdzeniem powinno być dwuletnie doświadczenie zawodowe w działaniach związanych z celami EBMT. Wniosek powinno poprzeć dwóch członków EBMT.
2. Kolejną interesującą obserwacją związaną z wynikami drugiej ankiety jest to, ilu respondentów nie odpowiedziało na wszystkie dziesięć pytań ankiety, zwłaszcza na następujące pytanie: „*Opisz krótko, w jaki sposób proces JACIE wpłynął na*

Twoją codzienną praktykę/jakie skutki proces JACIE miał dla Twojej codziennej praktyki”.

Co zaskakujące, 57% (40/70) respondentów nie odpowiedziało na to pytanie. Bez przeprowadzenia kolejnej ankiety z udziałem tych respondentów możemy tylko przypuszczać, dlaczego nie udzielili odpowiedzi. Czy to możliwe, że starsze pielęgniarki (może bardziej niż nam się wydaje) nie rozumieją celu procesu akredytacji JACIE, czy też nie są w pełni zaangażowane w proces akredytacji JACIE?

Starsze pielęgniarki, które odpowiedziały na to pytanie, w swoich uwagach skupiły się na tym, w jaki sposób ich praca koncentruje się obecnie na przestrzeganiu protokołów zamiast na ogólnej poprawie jakości w zakresie programu przeszczepiania i opieki nad pacjentami i dawkami, związanej albo niezwiązanej z procesem JACIE.

Większość respondentów 95% (38/40), która udzieliła odpowiedzi na omawiane przez nas pytanie, nie brała udziału w pierwotnej ankiecie w 2016 r. Czy mówi nam to coś o wymianie personelu w tej specjalizacji, czy też sugeruje, że respondenci byli zbyt młodzi, aby udzielić odpowiedzi w trakcie wypełniania pierwszej ankiety, a teraz zajmują wyższe stanowisko i angażują się w działania EBMT (NG) oraz, miejmy nadzieję, proces JACIE. Jeśli tak, to czy sugeruje to, że tylko członkowie personelu pielęgniarskiego wyższego szczebla (pielęgniarki kliniczne/kierownicy oddziałów) mają widzę na temat JACIE, a personel na poziomie oddziału jej nie ma?

3. Niski wskaźnik odpowiedzi i wyniki obu ankiet mogą sugerować, że personel pielęgniarski uważa, że proces JACIE nie jest istotny dla ich codziennej praktyki albo że celem JACIE jest przestrzeganie standardowych procedur operacyjnych, a nie opracowywanie i rozwiązywanie problemów związanych z jakością. Jeśli jedna lub obie z tych sugestii są poprawne, Europejska Grupa Pielęgniarek Transplantacyjnych Krwi i Szpiku i JACIE mogą rozważyć poprawę kształcenia, szkolenia i wprowadzenie dowodów opartych na praktyce pielęgniarskiej w ramach JACIE, aby umożliwić pielęgniarkom pełne zrozumienie celów procesu JACIE.

Od czasu wprowadzenia akredytacji JACIE na corocznej konferencji EBMT (NG) pod tytułem „Przygotowanie do JACIE” pielęgniarki wygłaszają prezentacje lub przedstawiają je w formie plakatu. Niski wskaźnik odpowiedzi w ankietach EBMT (NG) i przegląd literatury, w ramach którego nie znaleziono opublikowanych artykułów na temat „JACIE i skutki dla personelu pielęgniarskiego”, mogą sugerować, że proces akredytacji JACIE nie miał dużego wpływu na pielęgniarki.

Jedną z pięciu zasad Deminga (Health Catalyst 2014), które pomagają w doskonaleniu procesów opieki zdrowotnej, brzmi następująco:

Poprawa jakości to nauka o zarządzaniu procesami. Jeśli nie możesz jej zmierzyć, nie możesz jej udowodnić, dlatego poprawa jakości musi opierać się na danych.

Jako wyspecjalizowane pielęgniarki pracujące w obszarze przeszczepiania krwiotwórczych komórek macierzystych powinniśmy zadać sobie pytanie, dlaczego nie publikujemy naszych danych ani wyników audytów. Na przykładzie rozwoju usług aferezy w całej Europie widać, że wiele zespołów będzie kierowanych przez pielęgniarki. Gdy pobieranie krwiotwórczych komórek macierzystych stało się utrwaloną praktyką, liczba zespołów pielęgniarskich wzrosła, szkolenia stały się bardziej sformalizowane oraz utworzono fora pielęgniarek przeprowadzających aferezę w celu podjęcia próby wzmocnienia polityk i procedur. Wprowadzono SZJ w postaci akredytacji JACIE oraz zarządzanie ryzykiem, a audyt stał się integralną częścią pracy pielęgniarki przeprowadzającej aferezę.

Deming stwierdza również: „Jeśli pielęgniarki mają zarządzać opieką, muszą otrzymać odpowiednie dane w odpowiednim formacie, we właściwym czasie i we właściwym miejscu”. Dlatego pielęgniarki biorące udział w programie przeszczepiania krwiotwórczych komórek macierzystych powinny wziąć na siebie odpowiedzialność, przeprowadzać audyty, oceniać wyniki, wprowadzać zmiany w opiece nad pacjentem i dokonywać ponownej oceny. Należy dzielić się tymi doświadczeniami i ustaleniami oraz je publikować.

Jeśli niechęć do publikacji wynika z braku poczucia odpowiedzialności za zarządzanie jakością albo pielęgniarki postrzegają zarządzanie jakością jako obowiązek kierownika ds. jakości, należy im przypomnieć, że JACIE znacząco wpływa na wszystkie stanowiska oraz że muszą być świadome

i w pełni uczestniczyć w procesie. Aby SZJ mógł być utrzymywany i ewoluować, audyt, weryfikacja polityk i procedur oraz ocena kompetencji i ryzyka muszą stać się kluczową częścią codziennej pracy pielęgniarek.

Podziękowania Autorzy chcieliby podziękować Biuru JACIE za wykorzystanie materiałów, Tuuli Rintali (która podczas wstępnego opracowywania tego rozdziału zajmowała następujące stanowiska: Kontroler JACIE ds. Pielęgniarek Pobierających i Zarządzających Jakością, Przewodnicząca Komitetu Kontrolerów JACIE i członek Komisji Akredytacyjnej JACIE, a na późniejszym etapie zajmowała stanowisko Dyrektora ds. Jakości Opieki i Wsparcia w JACIE) oraz Eoinowi McGarthowi (który podczas wstępnego opracowywania rozdziału zajmował stanowisko Dyrektora ds. Wsparcia i Jakości Opieki w JACIE) za ich pomoc i doradztwo.

Załącznik: Odpowiedzi osób sklasyfikowanych jako zajmujące stanowisko pielęgniarki (Ankieta z 2016 r.)

1. Personel pielęgniarski/młodsza pielęgniarka: przytoczona odpowiedź sklasyfikowana jako pozytywna (tylko jedna odpowiedź)
 - (a) Jako pielęgniarki sprawdzamy procedury umożliwiające zespołowi wykazanie naszej pracy w zakresie edukacji i opieki nad pacjentem.
2. Odpowiedzi kierowników oddziałów
Odpowiedzi sklasyfikowane jako pozytywne:
 - (a) Ulepszona struktura tworzenia procedur.
 - (b) Bardziej jednolity sposób pracy.
 - (c) (Prawie) wszystko, co robimy, jest teraz opisane w politykach i wszyscy przeprowadzają zabiegi w ten sam sposób, co jest lepsze dla pacjenta.
 - (d) Poprawie uległa komunikacja między różnymi specjalistami (np. pielęgniarkami, lekarzami), a tym samym – nasza współpraca.
 - (e) Teraz wiemy, jak wdrażać metodę oraz posiadamy narzędzia do zarządzania ryzykiem.
 - (f) Poprawie uległy: opieka nad pacjentem, zarządzanie centralnym cewnikiem żylnym, praca zespołowa oraz komunikacja i bezpieczeństwo pacjentów.

- (g) Narzędzie, które może być wykorzystane do zapoznawania nowych pracowników z codziennymi obowiązkami związanymi z opieką nad pacjentami poddawanych przeszczepom.

Odpowiedzi sklasyfikowane jako neutralne:

- (a) Zaczęliśmy stosować wiele procedur.
- (b) Regularnie aktualizujemy dokumentację dotyczącą jakości.
- (c) Opis procesów roboczych.
- (d) To kwestia zarządzania jakością.

3. Odpowiedzi pielęgniarek klinicznych

Odpowiedzi sklasyfikowane jako pozytywne:

- (a) Teraz mamy akredytację JACIE i pracujemy w ramach ustalonego programu, było warto i mamy pewność co do naszych standardów jakości i programu.
- (b) Jakość zawsze jest priorytetem we wszystkich aspektach procesu przeszczepu.
- (c) Dokumentacja pacjenta jest prowadzona dokładnie.
- (d) Rozpoczęliśmy program opieki nad dawcami zgodnie z wytycznymi JACIE.

Odpowiedzi sklasyfikowane jako neutralne

- (e) Przygotowanie SZJ i opracowanie standardowych procedur operacyjnych w czterech odpowiedziach.
- (f) Zwiększona liczba protokołów i procedur, których należy przestrzegać i którymi należy zarządzać, co wymaga poświęcenia dodatkowych godzin na prace administracyjne.
- (g) Musieliśmy przygotować i zaktualizować wszystkie standardowe procedury operacyjne dotyczące pielęgniarstwa.
- (h) Jako ośrodek przygotowujący się do pierwszej akredytacji przygotowujemy dokumenty, standardowe procedury operacyjne oraz program kształcenia pielęgniarek.
- (e) Być może nie są to skutki, ale zweryfikowano lub opracowano wiele list kontrolnych i standardowych procedur operacyjnych, które rozwinęły naszą pracę.
- (f) Osobiście pracowałam nad standardowymi procedurami operacyjnymi i standardowymi praktykami związanymi z przeszczepianiem krwiotwórczych komórek macierzystych.
- (g) Przedstawiałam wyniki na spotkaniach dotyczących audytów klinicznych i odpowiadałam na pytania.

Odpowiedzi sklasyfikowane jako negatywne:

- (a) Początkowo dokumentacja i opracowanie programu zajęło wiele lat i była to ciężka praca

- (b) Ponieważ nasz kierownik ds. jakości pracował wcześniej w laboratorium, musiałam przejąć obowiązki kierownika ds. jakości klinicznej jako pielęgniarka kliniczna, co zwiększyło moje obciążenie pracą.

- (c) Znalezienie czasu na wiele spotkań związanych z jakością i JACIE było trudne ze względu na inne wymagania.

- (d) Niestety brak wpływu na codzienną praktykę.

4. Odpowiedzi kierowników ds. jakości

Odpowiedzi sklasyfikowane jako pozytywne:

- (a) Istnieje większa świadomość standardowych praktyk.
- (b) Lepsza struktura.
- (c) Podkreślono bezpieczeństwo pacjenta
- (d) Wszystkie pielęgniarki w swojej pracy zachowują wyższą jakość, korzystając wyłącznie z odpowiednich i aktualnych dokumentów i procedury pracy.
- (e) Audyty wewnętrzne, które przeprowadzamy od kilku lat w związku z współpracą z JACIE, przyniosły poprawę w zakresie zapewnienia jakości.
- (f) Przed akredytacją JACIE tak naprawdę nie mieliśmy ścisłych standardowych procedur operacyjnych dotyczących leczenia naszych pacjentów pediatrycznych poddawanych przeszczepom.
- (g) Od czasu pierwszej akredytacji jako odrębny ośrodek pediatryczny poszerzyliśmy naszą współpracę z poradnią dla dorosłych, pracownią aferezy i pracownią komórek macierzystych. Od tego czasu standardowe procedury operacyjne są bardziej powszechne. „Pielęgniarki są teraz zaangażowane i doceniają możliwość udziału w spotkaniach oceniających wyniki leczenia”.

Odpowiedzi sklasyfikowane jako neutralne:

- (a) Więcej standardowych procedur operacyjnych do napisania
- (b) Więcej audytów
- (c) Praca z dokumentami i audytami wewnętrznymi
- (d) Aktualizowanie standardowych procedur operacyjnych, zapewnianie, że pracownicy, w tym członkowie zespołu wielospecjalistycznego, rozumieją, jak ważne jest przestrzeganie standardowych procedur operacyjnych

5. Odpowiedzi koordynatora pielęgniarek i pielęgniarek-konsultantek

Odpowiedzi sklasyfikowane jako pozytywne:

- (a) Oddzielne postępowanie w przypadku dawców i biorców.

- (b) JACIE to dobre narzędzie pracy, zwłaszcza dla nowych pracowników.
- Odpowiedzi sklasyfikowane jako neutralne:*
- (a) Zwracanie większej uwagi na kontrolowanie czynności roboczych.
- (b) Zwracanie większej uwagi przy rejestracji procesów.
- (c) Zwracanie większej uwagi podczas szkolenia pielęgniarek i oceny kompetencji.
- (d) Moją misją jest praca na rzecz poprawy jakości programu przeszczepiania krwiotwórczych komórek macierzystych zgodnie z wymogami jednostki akredytującej JACIE.
6. Odpowiedzi udzielone w ramach drugiej ankiety z 2021 r. (nie pogrupowane według stanowiska pielęgniarki)
- (a) Większa świadomość w zakresie jakości i zarządzania. Zrozumienie ustrukturyzowanego podejścia do oceny wyników
- (b) To przewodnik po mojej codziennej praktyce
- (c) Wszyscy pracownicy mają znacznie większą świadomość poprawy jakości
- (d) Lepsza dokumentacja i rejestrowanie kompetencji
- (e) Kształcenie w zakresie świadomości jakości
- (f) Lepsza opieka nad pacjentami
- (g) Usprawnia wiele praktyk
- (h) Przestrzeganie wytycznych
- (i) Kontrolowanie wszystkich istniejących dokumentów dotyczących zabiegów pielęgnacyjnych w programie dotyczącym komórek macierzystych
- (j) Protokoły, działania korygujące, kontrola jakości i zadowolenie pacjenta
- (k) Procesy JACIE wymagają większej ostrożności niż niektóre inne procesy wsparcia
- (l) Wytyczne dotyczące czynności i badań przesiewowych w obserwacji kontrolnej
- (m) Weryfikujemy nasze codzienne działania, aby potwierdzić, że są one zgodne ze standardami JACIE
- (n) Ma to skutki związane z obciążeniem pracą, a także zapewnia, że standardy podlegają regulacjom.
- (o) Pozwoliło mi to poprawić sposób organizacji mojego codziennego harmonogramu pracy
- (p) Wyższa jakość opieki, włączenie praktyki opartej na faktach, harmonizacja opieki, kształcenie w przypadku nowych pobrań dzięki standardowym procedurom operacyjnym
- (q) Proces akredytacji wymaga ogromnego nakładu pracy, która jest wykonywana wspólnie, a proces jest aktualizowany przez główny zespół ds. jakości. Co tydzień uczestniczę w spotkaniach z Kierownikiem ds. Jakości i Głównym Konsultantem, aby zapewnić utrzymanie standardów oraz aktualizację i weryfikację zaleceń.
- (r) Nie dotyczy
- (s) Pracujemy lepiej, ponieważ przestrzegamy standardów pracy JACIE
- (t) Zorganizowane działania, standardowe procedury operacyjne, programy kształcenia ustawicznego
- (u) Istnieją protokoły mające na celu zwiększenie bezpieczeństwa i jakości opieki nad pacjentem
- (v) Standardowe procedury operacyjne muszą być zgodne z JACIE
- (w) Praca głównie nad jakością. Członkowie personelu są bardziej zorientowani na jakość. Jakość jest częścią wszystkiego, co robimy.
- (x) Standardowe procedury operacyjne oparte na dowodach naukowych, świadomość incydentów i obszarów wymagających poprawy
- (y) Lepsze procedury i wytyczne
- (z) Silne ukierunkowanie na jakość.
- (aa) Stosowanie standardowych procedur operacyjnych/formularzy opartych na dokumentach/dokumentacji szkoleń
- (bb) Konieczność zapewnienia, że kompetencje itp. są aktualne
- (cc) Zbliżamy się do pierwszej akredytacji, więc staramy się szkolić pielęgniarki i pracować zgodnie ze standardem
- (dd) Wszystkie obszary są regularnie akredytowane i przygotowywane są audyty wewnętrzne

Bibliografia

- Anthias C, Ethell ME, Potter MN, Madrigal A, Shaw BE. The impact of improved JACIE standards on the care of related BM and PBSC donors. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50:244–7. <https://doi.org/10.1038/bmt.2014.260>; published online 10 November 2014.
- Anthias C, O'Donnell PV, Kiefer DM, et al. European Group for Blood and Marrow Transplantation Centres with FACT-JACIE accreditation have significantly better compliance with related donor care standards. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(3):514–9.
- Caunday O, Bensoussan D, Decot V, Bordigoni P, Stoltz JF. Regulatory aspects of cellular therapy product in Europe: JACIE accreditation in a processing facility. *Biomed Mater Eng.* 2009;19:373–9.

- Cornish JM. JACIE accreditation in paediatric haemopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42:S82–6. <https://doi.org/10.1038/bmt.2008.290>.
- Demiriz IS, Tekgunduz E, Altuntas F. What is the most appropriate source for hematopoietic stem cell transplantation? Peripheral stem cell/bone marrow/cord blood. *Bone Marrow Res.* 2012;2012:834040.
- EBMT <https://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/Slidebank/Pages/JACIE2015>. 2015 JACIE Quality Management Day 2015. Common deficiencies, Carole Charley.
- Gratwohl A, Brand R, Niederwieser D. Introduction of a quality management system and outcome after hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2011;29:11. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.4121>.
- Gratwohl A, Brand R, McGrath E, van Biezen A, Sureda A, Ljungman P, Baldomero H, Chabannon C, Apperley J. Joint Accreditation Committee (JACIE) of the International Society for Cellular Therapy and the European Group for Blood and Marrow Transplantation, and the European Leukemia Net. Use of the quality management system “JACIE” and outcome after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica.* 2014;99(5):908–15.
- Harolds J. Quality and safety in health care, part I. five pioneers in quality. *Clin Nucl Med.* 2015;40(8):660–2.
- Health Catalyst. 2014. www.healthcatalyst.com Proprietary. © 2014 Five deming principles that help healthcare process improvement by John Haughom, MD
- López-Villar O, Dolva J, Audits. In Aljurf M, Snowden JA, Hayden P, Orchard KH, McGrath E, editors. *Quality Management and Accreditation in Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapy: The JACIE Guide.* 2021 Springer p. 25–34.
- Pamphilon D, Apperley JF, Samson D, Slaper-Cortenbach I, McGrath E. JACIE Accreditation in 2008: demonstrating excellence in stem cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell.* 2008;2(2):311–9. (online)
- Passweg JR, Baldomero H, Gratwohl H, et al. The EBMT activity survey: 1990–2010. *Bone Marrow Transplant.* 2012a;47:906–23; published online 30th April 2012.
- Passweg JR, Demiriz IS, Tekgunduz E, Altuntas F. What is the most appropriate source for hematopoietic stem cell transplantation? *Bone Marrow Transplant.* 2012b;2012(47):906–23.
- Piras A, Aresi P, Angelucci E. Analysis of the accreditation process. *JACIE Transplant Program Businco. Prof Infern.* 2015;68(2):167–73. <https://doi.org/10.7429/pi.2015.6822167>.
- Samson D, Slaper-Cortenbach I, Pamphilon D, McGrath E, McDonald F, Urbano Ispizua A. Current status of JACIE accreditation in Europe: a special report from the Joint Accreditation Committee of the ISCT and the EBMT (JACIE). *Bone Marrow Transplant.* 2007;39:133–41.
- Snowden JA, McGrath E, Duarte RF, Saccardi R, Orchard K, Worel N, Kuball K, Chabannon C, Mohty M. JACIE accreditation for blood and marrow transplantation: past, present and future directions of an international model for healthcare quality improvement. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(10):1367–71.

Dodatkowe lektury

- Porównywanie danych: <https://www.nature.com/articles/s41409-019-0718-7>.
- JACIE Manual [Podręcznik JACIE]. <https://www.ebmt.org/JACIE-accreditation>.
- JACIE Quality Manual [Podręcznik dotyczący jakości JACIE]. Standardy JACIE. <https://www.ebmt.org/JACIE-accreditation>.
- JACIE wersja 4.0 <https://www.nature.com/articles/s41409-021-01467-8>.
- Quality Management and Accreditation in Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapy: The JACIE Guide. [Zarządzanie jakością i akredytacja w przeszczepianiu krwiotwórczych komórek macierzystych i terapii komórkowej: Przewodnik dotyczący JACIE].
- Jakość i akredytacja <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2666636722011988>.
- Smith J, Jones M Jr, Houghton, et al. Future of health insurance. *N Engl J Med.* 1999;341:325–9.

Otwarty dostęp Niniejszy rozdział jest udostępniany na warunkach licencji Creative Commons Attribution 4.0 International (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), która zezwala na wykorzystywanie, udostępnianie, dostosowywanie, rozpowszechnianie i powielanie na dowolnym nośniku i w dowolnym formacie, pod warunkiem odpowiedniego wskazania oryginalnych autorów i źródła, podania łącza do licencji Creative Commons i wskazania, czy wprowadzono jakieś zmiany.

Obrazy czy inne materiały podmiotów zewnętrznych zawarte w tym rozdziale są objęte licencją Creative Commons dotyczącą rozdziału, o ile nie wskazano inaczej w przypadku konkretnego materiału. Jeżeli materiały nie są objęte licencją Creative Commons dotyczącą rozdziału, a ich zamierzone zastosowanie nie jest dozwolone na mocy przepisów ustawowych albo przekracza dozwolone wykorzystanie, należy uzyskać zgodę bezpośrednio od posiadacza praw autorskich.



HSCT: Jak to działa?

2

Letizia Galgano, Daphna Hutt i Hilda Mekelenkamp

Streszczenie

Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (haematopoietic stem cell transplant, HSCT) jest szczególnym sposobem leczenia wielu chorób hematologicznych i niehematologicznych. Ogólnie rzecz biorąc, istnieją trzy różne kategorie przeszczepów – autologiczne, allogeniczne i syngeniczne, które można zastosować w większości scenariuszy chorób. Krwiotwórcze komórki macierzyste mogą pochodzić ze szpiku kostnego, krwi obwodowej i krwi pępowinowej. Leczenie z wykorzystaniem HSCT można podzielić na oddzielne fazy, które rozpoczynają się od pobrania komórek macierzystych i przechodzą przez kondycjonowanie, aplazję i wszczepienie, aż do przywrócenia funkcji krwiotwórczych. HSCT jest wskazane w wielu chorobach, a wskazania te zależą od wielu czynników, takich jak rodzaj choroby, stopień zaawansowania i odpowiedź na wcześniejsze leczenie.

W niniejszym rozdziale omówiono przeszczepienie w pierwotnym niedoborze odporności u dzieci, hemoglobinopatiach, a także dziedzicznej niewydolności szpiku kostnego i wrodzonych wadach metabolizmu.

Słowa kluczowe

HSCT · Wskazania · Choroby autoimmunologiczne · Hemoglobinopatie · Pediatria · Niedobory odporności

L. Galgano (✉)
Oddział Przetoczeń i Terapii Komórkowych
Jednostka Przeszczepiania Szpiku Kostnego,
Szpital AOU Careggi, Florencja, Włochy
Adres e-mail: galganol@aou-careggi.toscana.it

D. Hutt
Oddział Hematoonkologii Pediatricznej i BMT,
Szpital Dziecięcy im. Edmonda i Lily Safra,
Sheba Medical Center, Tel-HaShomer, Izrael
Adres e-mail: dhutt@sheba.health.gov.il

H. Mekelenkamp
Oddział Pediatriczny, Szpital Dziecięcy Willema-Alexandra,
Centrum Medyczne Uniwersytetu w Lejdzie,
Lejda, Holandia
Adres e-mail: h.mekelenkamp@lumc.nl

2.1 Niezbędne informacje dla pielęgniarek

2.1.1 Wstęp

Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (haematopoietic stem cell transplantation, HSCT) jest opcją terapeutyczną w przypadku chorób złośliwych i niezłośliwych, w tym ostrej i przewlekłej białaczki, chłoniaka i szpiczaka mnogiego, niektórych chorób dziedzicznych, takich jak ciężki złożony niedobór odporności i talasemia oraz inne wrodzone wady metabolizmu i choroby autoimmunologiczne (Maziarz i Slater 2021).

HSCT obejmuje zastosowanie autologicznych, własnych, krwiotwórczych komórek macierzystych (haematopoietic stem cells, HSC) pacjenta albo allogeniczne HSCT, w przypadku gdy komórki dawcy pochodzą od dawcy spokrewnionego albo niespokrewnionego, a źródłem HSC może być szpik kostny (bone marrow, BM), krew obwodowa (peripheral blood stem cells, PBSC) albo krew pępowinowa (cord blood, CB).

Pobrane HSC są podawane biorcy we wlewie (Gratwohl 2018). Przed wlewem biorca jest leczony zgodnie ze schematem kondycjonowania (zob. rozdz. 6), obejmującym stosowanie różnych rodzajów i dawek chemioterapii, radioterapii lub leków immunosupresyjnych (takich jak globulina antytymocytarna) (Copelan 2006).

2.1.2 Cele HSCT

- W przypadku leczenia autologicznego pacjentom z nowotworami złośliwymi wrażliwymi na chemioterapię oferuje się chemioterapię wysokodawkową w celu zniszczenia albo dalszego ograniczenia skutków choroby nowotworowej, przeprowadzając ablację szpiku z wykorzystaniem tego agresywnego leczenia. W tym przypadku wlew komórek macierzystych ma na celu leczenie przedłużającej się hipoplazji wywołanej chemioterapią, a nie samej choroby (Michel i Berry 2016; Maziarz i Slater 2021).
- W przypadku leczenia alogenicznego:
 - w złośliwej postaci choroby hematologicznej HSC od dawcy zastępują układ odpornościowy i pomagają wyeliminować nowotwór złośliwy (Michel i Berry 2016; Maziarz i Slater 2021);
 - w przypadku chorób niezłośliwych, gdzie przyczyną jest dysfunkcja krwiotwórczych komórek macierzystych (haematopoietic stem cell, HSC), procedura HSCT zastępuje niewydolny układ odpornościowy pacjenta układem dawcy (Michel i Berry 2016).

2.1.3 Wyniki

Dobór pacjentów wpływa na wyniki leczenia. Pacjenci z lepszym ogólnym stanem sprawności funkcjonalnej, ograniczonymi chorobami współistniejącymi i mniejszymi pierwotnymi uszkodzeniami narządów mają korzystniejsze wyniki (Maziarz i Slater 2021). Wyniki różnią się w zależności od:

- stadium choroby;
- wieku pacjentów;
- czasu od momentu rozpoznania do przeszczepu;
- zgodności tkankowej między dawcą a biorcą;

- kombinacji płci dawca/biorca (całkowity czas przeżycia maleje w przypadku biorców płci męskiej posiadających dawcę płci żeńskiej) (Sureda i wsp. 2015a);
- postępów w immunogenetyce i immunobiologii;
- źródła komórek macierzystych i manipulowania wszczepieniem;
- schematów kondycjonowania;
- charakterystyki choroby i stratyfikacji ryzyka;
- immunosupresji;
- rekonstrukcji układu odpornościowego (słaba albo opóźniona), która może mieć istotny wpływ na zachorowalność zakaźną, nawrót choroby hematologicznej i całkowity czas przeżycia (Elfeky i wsp. 2019);
- środków przeciwdrobnoustrojowych;
- innych patologii lub powikłań;
- innych rodzajów leczenia wspomagającego.

Wszystkie te czynniki przyczyniają się do poprawy kontroli choroby i całkowitego czasu przeżycia (Maziarz i Slater 2021).

2.1.4 Uwagi dotyczące opieki pielęgniarskiej

Pacjenci wymagają szczególnej opieki w celu przezwyciężenia problemów fizycznych i emocjonalnych wynikających z tego rodzaju leczenia. Zwykle po kondycjonowaniu mieloablacyjnym biorcy HSCT, u biorców występuje głęboka pancytopenia trwająca od kilku dni do kilku tygodni, w zależności od źródła dawcy. Szybkość regeneracji neutrofili różni się w zależności od rodzaju wszczepu: przybliżony czas regeneracji wynosi dwa tygodnie w przypadku mobilizacji PBSC z wykorzystaniem G-CSF, trzy tygodnie w przypadku BM i nawet cztery tygodnie w przypadku CB. Jednak przywrócenie działania układu odpornościowego trwa co najmniej kilka miesięcy z powodu przedłużonego procesu regeneracji limfocytów, a niektórzy pacjenci wykazują niedobory odporności przez kilka lat po HSCT (Mosaad 2014). W tym okresie u pacjenta występuje wysokie ryzyko powikłań, dlatego oddziały wykonujące HSCT potrzebują wielospecjalistycznych zespołów lekarzy, pielęgniarek, farmaceutów, pracowników socjalnych, pielęgniarek dyplomowanych, asystentów lekarzy, ekspertów z zakresu żywienia oraz terapeutów zajęciowych i fizjoterapeutów, oprócz zasobów specjalistycznych i technicznych placówki (Maziarz i Slater 2021).

Pielęgniarki pracujące w jednostkach HSCT odgrywają kluczową rolę w zarządzaniu leczeniem i wymagają specjalnego szkolenia w zakresie:

- rozumienia, zapobiegania i zarządzania wczesnymi i późniejszymi skutkami ubocznymi HSCT;
- opieki nad pacjentami wysokiego ryzyka;
- informowania i kształcenia pacjentów i ich opiekunów;
- bezpiecznego podawania leków, produktów krwiopochodnych i produktów komórkowych;
- zarządzania centralnymi cewnikami żylnymi (central venous catheters, CVC);
- zapewniania wsparcia emocjonalnego.

Tematy te zostaną omówione w kolejnych rozdziałach.

2.2 Różne rodzaje przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych

HSC można uzyskać od autologicznych, syngenicznych, alogenicznych (zgodnych w zakresie HLA) albo niespokrewnionych dawców (zgodnych dawców niespokrewnionych – matched unrelated donor, MUD). Istnieją również dawcy częściowo zgodni w zakresie HLA określani na podstawie niezgodności pojedynczego locus lub brakujących danych HLA, których określa się jako częściowo niezgodnych dawców alternatywnych (mismatched alternative donors, MMAD). Obejmuje to częściowo niezgodnych dawców niespokrewnionych (mismatched unrelated donor, MMUD; częściowo zgodne loci 7/8, 9/10), niespokrewnionych dawców CB i haploidentycznych (zob. Rozdział 3) (Duarte i wsp. 2019). HSC można pobrać z krwi obwodowej (PBSC), szpiku kostnego (BM) albo krwi pępowinowej (CB).

2.2.1 Autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych

Autologiczne HSCT definiuje się jako „chemioterapię w wysokiej dawce, po której następuje ponowny wlew własnych HSC pacjenta” (cyt. NCI Dictionary). Po mobilizacji (zob. Rozdział 5), HSC pacjenta są pobierane i poddawane kriokonserwacji. Auto-HSCT ułatwia szybką odnowę znacznie zubożonego albo poddanego ablacji szpiku po bardzo agresywnej chemioterapii mającej na celu zwalczenie złośliwych nowotworów hematologicznych i niehematologicznych (Maedler-Kron i wsp. 2016).

Rzadko występuje niepowodzenie przeszczepu; niektóre badania pokazują, że nawrót choroby pozostaje problemem dla większości pacjentów ze szpiczakiem mnogim (Michel i Berry 2016; Poirel i wsp. 2019).

2.2.2 Allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych

W alogenicznym HSCT biorca otrzymuje HSC od spokrewnionego albo niespokrewnionego dawcy, który może być w pełni albo częściowo zgodny pod względem ludzkiego antygenu leukocytarnego (human leukocyte antigen, HLA) (Rys. 2.1); spokrewnieni dawcy są członkami rodziny; niespokrewnieni dawcy są identyfikowani poprzez rejestr dawców albo bank krwi pępowinowej. W alogenicznym HSCT główny kompleks zgodności tkankowej obejmuje cząsteczki HLA klasy I i II zlokalizowane na chromosomie 6, które odgrywają ważną rolę (Maziarz i Slater 2021). (Zob. rozdział 3, aby zapoznać się z typowaniem HLA i wyborem dawcy.)

W alogenicznym HSCT celem kondycjonowania jest:

- zabicie komórek nowotworowych (w przypadku chorób złośliwych);
- wyeliminowanie istniejącej tkanki szpiku kostnego, aby zapewnić przestrzeń do wszczepienia przeszczepianych komórek macierzystych dawcy;
- stłumienie odpowiedzi immunologicznej pacjenta i zminimalizowanie ryzyka odrzucenia przeszczepu HSC dawcy (Maziarz i Slater 2021).

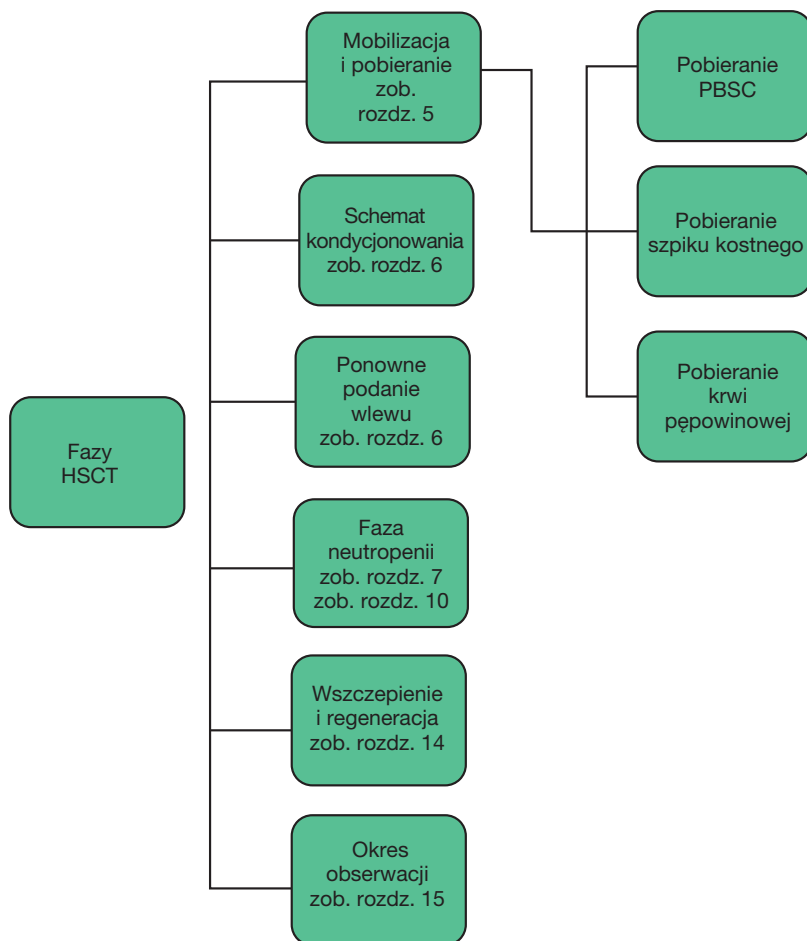
W ostatnich latach dokonano szeregu ulepszeń w alogenicznym HSCT.

Schematy kondycjonowania o zmniejszonej intensywności oraz przeszczepy od alternatywnych dawców zwiększyły dostępność, szczególnie dla starszych pacjentów, którzy źle tolerują wysoką toksyczność leczenia. Poprawa ta spowodowała zmniejszenie śmiertelności związanej z przeszczepem, chociaż nawrót pozostaje problemem (Michel i Berry 2016; Maedler-Kron i wsp. 2016).

2.2.2.1 Przeszczep allogeniczny od dawcy spokrewnionego zgodnego w zakresie HLA (Matched Related Donor, MRD)

Idealnym dawcą jest identyczny w zakresie HLA dawca z rodzeństwa. Pacjenci mają 25% szans na

Rys. 2.1 Schemat wyjaśnia główne fazy przeszczepu i wskazuje numer rozdziału, w którym można uzyskać więcej informacji na dany temat



rodzeństwo w pełni zgodne w zakresie HLA, ponieważ rodzeństwo dziedziczy 50% haplotypu od każdego rodzica (zob. rozdz. 3).

Jeśli dawca jest bliźniakiem jednojajowym, określa się go jako dawcę syngenicznego (zob. punkt 2.2.2.5).

2.2.2.2 Przeszczep allogeniczny od dawcy niespokrewnionego (MUD, MMUD)

Jeśli biorca nie ma rodzeństwa albo badania krwi potwierdzają, że nie ma zgodności w zakresie HLA z rodzeństwem, aktywowane jest wyszukiwanie w bazie danych rejestru „World Marrow Donor Association” (WMDA) (Carreras i wsp. 2019).

Jeśli występuje pełna zgodność tkankowa dawcy i biorcy (Duarte i wsp. 2019), dawca jest nazywany zgodnym dawcą niespokrewnionym (matched unrelated donor, MUD); jeśli występuje częściowa niezgodność, dawca jest nazywany częściowo

niezgodnym dawcą niespokrewnionym (mismatched unrelated donor, MMUD).

Zasadnicze znaczenie ma czas między aktywacją procesu poszukiwania niespokrewnionego dawcy a rozpoczęciem procedury przeszczepienia. Im więcej czasu spędza się w fazie poszukiwań, tym większe jest ryzyko, że choroba pacjenta wysokiego ryzyka ulegnie pogorszeniu albo nawet pacjent umrze (Carreras i wsp. 2019) (zob. Rozdz. 3).

2.2.2.3 Przeszczepienie krwi pępowinowej

Przeszczepienie krwi pępowinowej (umbilical cord blood transplantation, CBT) stanowi alternatywną opcję dawcy dla pacjentów, którzy nie mają konwencjonalnego MRD i MUD. Zalety CBT obejmują zdolność do tolerowania większego stopnia niezgodności w zakresie HLA niż jest to możliwe przy wykorzystaniu MUD (Bashey i Solomon 2014; Ballen 2017).

Wady wynikają z ograniczeń dawki komórek, chociaż istnieją aktywne badania nad ekspansją komórek progenitorowych CB (Fitzhugh i wsp. 2017). Jednak opóźnione wszczepienie, powolna rekonstrukcja układu odpornościowego oraz koszty nabycia i przechowywania pozostają ważnymi wyzwaniem (Bashey i Solomon 2014; Ballen 2017).

Choć CBT jest nadal wykorzystywaną opcją, zwłaszcza w przypadku chorób niezłośliwych w ośrodkach pediatrycznych (Passweg i wsp. 2017), w ciągu ostatnich kilku lat stosowanie CB zmniejsza się ze względu na zwiększenie bezpieczeństwa stosowania dawców haploidentycznych (Duarte i wsp. 2019) (zob. rozdz. 5).

2.2.2.4 Przeszczepienie od dawcy haploidentycznego

W przypadku pacjentów ze złośliwymi nowotworami hematologicznymi wysokiego ryzyka, którzy nie mają rodzeństwa w pełni zgodnego (identycznego) w zakresie HLA ani dawcy niespokrewnionego, i którzy pilnie wymagają HSCT, możliwe jest przeszczepienie od dostępnego dawcy haploidentycznego (zgodność 50%) (Bertaina i wsp. 2017; Aversa i wsp. 2019) (zob. rozdział 3 HLA).

Dawcą HSC może być rodzic, dziecko, brat, siostra albo inny krewny, który pasuje do jednego haplotypu i jest całkowicie niezgodny w odniesieniu do drugiego (Bertaina i wsp. 2017). Dawcę haploidentycznego można znaleźć szybciej przy potencjalnie obniżonych kosztach całkowitych (Gagelmann i wsp. 2019).

Najważniejszym kryterium przeszczepu od dawcy haploidentycznego jest pilność przeszczepu w celu uniknięcia wczesnego nawrotu albo progresji choroby bądź brak zgodnego dawcy identycznego w zakresie HLA (Aversa i wsp. 2019 i wsp. 2019). Zaletami przeszczepienia od dawcy haploidentycznego są:

- łatwa dostępność dawcy spokrewnionego (chyba że pacjenci są adoptowani albo są sierotami bez innych krewnych);
- odpowiedni czas dla HSCT;
- szybsze pozyskiwanie przeszczepów;
- łatwy dostęp do terapii komórkowych pochodzących od dawców po przeszczepieniu (Aversa i wsp. 2019; Gagelmann i wsp. 2019).

Wykorzystanie dawcy zgodnego pod względem jednego haplotypu powodowało w przeszłości dwa główne problemy: śmiertelną chorobę przeszczep przeciwko gospodarzowi (graft vs. host disease, GvHD) i odrzucenie przeszczepu. Jednak dla

niektórych pacjentów taki rodzaj przeszczepu może być jedyną szansą. Tak więc w ciągu ostatnich 20 lat opracowano schematy kondycjonowania związane z różnymi rodzajami leczenia immunosupresyjnego, które dały takim pacjentom wysokiego ryzyka najlepszą możliwość leczenia, przy zmniejszonym ryzyku TRM i rozwoju choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi niż w przeszłości.

Istnieją dwa główne podejścia do przeszczepienia od dawcy haploidentycznego:

- Przeszczepienie od dawcy haploidentycznego krwiotwórczych komórek macierzystych niepoddawany manipulacji *in vitro* (HSC T-replete) z cyklofosfamidem w bezpośredniej fazie po przeszczepie, dzięki czemu procedura haplo-HSCT jest wykonalna; wydaje się, że przewyższyło wiele przeszkód historycznie związanych z przeszczepieniem od dawcy haploidentycznego – wad takich jak wysoki wskaźnik odrzucenia przeszczepu, śmiertelność związana z przeszczepem, zakażenia po przeszczepie (Bashey i Solomon 2014; Fitzhugh i wsp. 2017); przynosi korzyść terapeutyczną w postaci reakcji „przeszczep przeciwko białaczce” (graft versus leukaemia, GvL) z poprawą przeżycia (Maziarz i Slater 2021; Sano i wsp. 2021), nawet jeśli pozostaje wyższe ryzyko ostrej i przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i konieczna jest profilaktyka tej choroby przez dłuższy czas (Bertaina i wsp. 2017).
- Przeszczepienie od dawcy haploidentycznego z niedoborem limfocytów T realizowane jest w agresywnym i ciężkim schemacie kondycjonowania z immunosupresją, po którym następuje wlew bardzo dużych dawek wysoko oczyszczonych PBSC, więc nie ma potrzeby leczenia immunosupresyjnego po przeszczepie, ale regeneracja limfocytów T jest przedłużona; procedura ta wymaga specjalnych laboratoriów i jest kosztowniejsza niż konwencjonalne niezmianipulowane HSCT (Bashey i Solomon 2014; Bertaina i wsp. 2017; Aversa i wsp. 2019).

2.2.2.5 Przeszczepienie syngeniczne

Przeszczep syngeniczny to rodzaj przeszczepu, w którym dawcą jest bliźniak jednokosmówkowy biocy, który jest genetycznie identyczny z pacjentem. Nie ma konfliktu immunologicznego, takiego jak GvHD (przeszczep przeciwko gospodarzowi) (zob. rozdz. 12), ale jednocześnie brak korzystnego efektu GvL (Mackall i wsp. 2009).

(Zob. rozdziały 10 i 12 w celu zapoznania się z powikłaniami HSCT.)

2.3 Źródła komórek macierzystych

Krwiotwórcze komórki macierzyste można wyizolować ze szpiku kostnego, komórek macierzystych krwi obwodowej po mobilizacji i krwi pępowinowej (Maziarz i Slater 2021).

Krwiotwórcze komórki macierzyste są zdolne do repopulacji wszystkich populacji komórek krwiotwórczych i limfocytowych przy jednoczesnym zachowaniu zdolności do samoregeneracji, zapewniając długoterminowy potencjał immunologiczny i krwiotwórczy (Carreras i wsp. 2019; Maziarz i Slater 2021).

Wybór komórek macierzystych zależy od dostępności dla dawcy, rozpoznania choroby, pilności przeszczepu i preferencji ośrodka (Elfeky i wsp. 2019).

2.3.1 Komórki macierzyste z krwi obwodowej

Komórki macierzyste z krwi obwodowej są coraz częściej stosowane do przeszczepiania zarówno autologicznego, jak i allogenicznego HSCT. Mobilizację krwiotwórczych komórek macierzystych z krwi obwodowej można osiągnąć poprzez podanie czynników wzrostu takich jak G-CSF lub chemioterapii mielosupresyjnej (Carreras i wsp. 2019).

Zaletą HSCT przeprowadzonego z użyciem PBSC jest stosunkowo szybkie przywrócenie działania krwiotwórczego w porównaniu z wykorzystaniem szpiku kostnego oraz zwiększenie czasu przeżycia bez objawów choroby i całkowitego czasu przeżycia w przypadku złośliwych nowotworów hematologicznych wysokiego ryzyka. Wadą jest zwiększone ryzyko przewlekłej GvHD w przypadku allogenicznego przeszczepienia HSCT z powodu zwiększonej liczby limfocytów T w krwiobieg (Maziarz 2015).

2.3.2 Szpik kostny

Szpik kostny (bone marrow, BM) jest tradycyjnie pobierany z grzebieni biodrowych tylnych w znieczuleniu ogólnym albo zewnątrzoponowym na sali operacyjnej; wyszkoleni hematolodzy albo chirurdzy pobierają komórki macierzyste i krew bezpośrednio z jamy szpiku kostnego po obu stronach grzebienia biodrowego tylnego za pomocą igieł aspiracyjnych.

HSCT przeprowadzone z wykorzystaniem BM charakteryzuje się mniejszą częstotliwością występowania przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi w porównaniu z wykorzystaniem PBSC, ale ma wadę polegającą na wolniejszym przyjęciu neutrofilów i płytek krwi (Maziarz 2015). BM jest najczęściej wykorzystywanym źródłem w przypadku dzieci.

2.3.3 Krew pępowinowa

Komórki krwi pępowinowej są pobierane ze sznura pępowinowego i poddawane kriokonserwacji bezpośrednio po urodzeniu dziecka, ale na ogół przed wydalaniem łożyska w celu uniknięcia powstania skrzepów (Demiriz i wsp. 2012). Wykorzystuje się je w przeszczepach allogenicznym zgodnym w zakresie HLA i niezgodnym w zakresie HLA zarówno od osób spokrewnionych, jak i niespokrewnionych u dzieci i dorosłych (Demiriz i wsp. 2012; Carreras i wsp. 2019). Zaletą są niższe kryteria zgodności (zgodność 4/6 jest dopuszczalna) zwiększające szansę na zidentyfikowanie odpowiedniej jednostki lub jednostek sznura pępowinowego w ciągu kilku dni. Często obserwuje się mniejszą częstotliwość występowania GvHD. Kluczową wadą jest często wolniejsze przyjęcie w porównaniu z BM i PBSC oraz częstsze powikłania w postaci zakażeń z powodu wolnego tempa regeneracji układu krwiotwórczego (Maziarz i Slater 2021) (zob. rozdz. 3 i 5).

2.3.4 Fazy HSCT

2.3.4.1 Faza neutropenii

Neutropenia występuje, gdy bezwzględna liczba neutrofilów wynosi <500 komórek/mm³. Po chemioterapii liczba krwinek maleje; czas trwania fazy neutropenii jest różny w zależności od kilku czynników, takich jak źródło pochodzenia komórek, rodzaj przeszczepu, schemat kondycjonowania i będzie wpływać zarówno na krótko-, jak i długoterminową rekonstytucję układu odpornościowego (Carreras i wsp. 2019). Regeneracja neutrofilów następuje szybciej w przypadku wykorzystania PBSC (12–19 dni) i BM (15–23 dni) niż pojedynczego CB (20–30 dni) (zob. rozdz. 14).

W tym okresie może wystąpić szereg powikłań, takich jak:

- zwiększone ryzyko zakażenia z powodu nieskutecznego działania układu odpornościowego. Zakażenie po HSCT wiąże się ze znaczną zachorowalnością i śmiertelnością, więc zapobieganie ma kluczowe znaczenie dla poprawy wyników leczenia (Duarte i wsp. 2019) (zob. rozdz. 10);

- krwawienie z powodu trombocytopenii (płytki krwi wracają do normy po przeszczepie powoli);
- zmęczenie spowodowane obniżeniem stężenia hemoglobiny;
- ból z powodu zapalenia błon śluzowych;
- problemy z odżywianiem. Doustne przyjmowanie pokarmów jest zwykle znacznie zmniejszone z jednej strony z powodu zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, które rozwija się u wielu pacjentów, a z drugiej strony z powodu długotrwałych nudności po kondycjonowaniu. Gdy doustne przyjmowanie pokarmów jest zmniejszone, a wskaźnik masy ciała spada, można zapewnić całkowite żywienie dojelitowe/pozajelitowe, zwłaszcza u dzieci (zob. rozdziały 10 i 11).

2.4 Wskazania do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych

Stosowanie schematów kondycjonowania o zmniejszonej toksyczności, lepsze monitorowanie i leczenie zakażeń, bardziej czułe, oparte na częstotkach techniki typowania tkanek oraz postępy w leczeniu wspomagającym zwiększyły bezpieczeństwo i skuteczność HSCT. Wraz z poprawą wyników leczenia z wykorzystaniem HSCT liczba stanów nieleczalnych leczonych za pomocą HSCT rośnie (Bertaina i wsp. 2017).

Ocena pacjenta pod kątem zabiegu przeszczepienia jest złożona i obejmuje szereg czynników, takich jak ogólny stan zdrowia i sprawności pacjenta, choroby współistniejące, ryzyko/stan choroby (np. stan remisji i reakcja na leczenie), przeszczep i źródło dawcy. Na przykład przeszczep autologiczny nie ma zastosowania w przypadku chorób, w których nie można pobrać prawidłowych krwiotwórczych komórek macierzystych, na przykład w przypadku przewlekłej białaczki szpikowej albo mielodysplazji (Rowley 2013).

Wskazania do przeszczepienia opierają się na najlepszych dostępnych dowodach pochodzących z badań klinicznych albo, w przypadku gdy badania kliniczne nie są dostępne, na badaniach rejestrowych, wieloośrodkowych albo jednoośrodkowych obserwacyjnych dotyczących priorytetowych obszarów badawczych każdego ośrodka, względach kosztowych i łatwości dostępu do poszczególnych metod przeszczepu (Majhail i wsp. 2015; Duarte i wsp. 2019). Specjalista ds. HSCT określa, czy przeszczep należy rozważyć jako opcję leczenia konsolidującego,

ale ostateczna decyzja zostaje podjęta wspólnie z pacjentem (Maziarz i Slater 2021).

Nastąpiły poważne zmiany we wskazaniach do przeprowadzanych przeszczepień, takie jak wzrost i spadek liczby autologicznych HSCT w przypadku niektórych guzów litych albo allogenicznych HSCT w przypadku przewlekłej białaczki szpikowej (chronic myeloid leukaemia, CML), a także zmiany w technologii, co ilustruje przejście z wykorzystania szpiku kostnego na krew obwodową, szybki wzrost wykorzystania niespokrewnionych dawców i wprowadzenie kondycjonowania o zmniejszonej intensywności. Oczywiście dostępne są pewne wytyczne dla zespołów transplantacyjnych, administratorów szpitali, świadczeniodawców opieki zdrowotnej, a także pacjentów (Apperley i wsp. 2012).

Wskazania do HSCT nie są takie same u dzieci i dorosłych (tabela 2.1).

Tabela 2.1 przedstawia schemat głównych wskazań do przeszczepienia autologicznego i allogenicznego, które łączą zalecenia dotyczące MMAD, w tym CB, dawców haploidentycznych i MMUD, w jednej kategorii, oddzielnie od zgodnych i niespokrewnionych dawców (Duarte i wsp. 2019).

2.4.1 Wskazania do autologicznego HSCT

Większość przeszczepień autologicznych wykonuje się w przypadku nowo rozpoznanego szpiczaka mnogiego i chłoniaków nieziarniczych. Auto-HSCT pozostaje standardem w leczeniu pacjentów z chłoniakiem Hodgkina z nawrotem wrażliwym na chemioterapię po pierwszym przeszczepieniu autologicznym, podczas gdy w przypadku nawrotu wrażliwego na chemioterapię po niepowodzeniu wcześniejszego autoprzeszczepu należy rozważyć allo-HSCT, tak samo jak w przypadku nawrotu wrażliwego na chemioterapię DLBCL po leczeniu pierwszego rzutu.

Auto-HSCT jest standardem leczenia pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim (multiple myeloma, MM), ale należy wziąć pod uwagę wiek i ogólny stan zdrowia pacjenta; wykazano, że podwójny autoprzeszczep jest lepszy niż pojedyncze autologiczne HSCT; wykorzystywanie leków immunomodulujących i bortezomibu przed przeszczepieniem doprowadziło do ich stosowania obecnie jako leczenia konsolidującego i podtrzymującego po autologicznym HSCT i może być ono alternatywą dla tych pacjentów; ostatnio wykazano również, że w przypadku MM opcją leczenia jest allogeniczne HSCT z cyklofosfamidem po przeszczepieniu, ale problemem nadal może być nawrót choroby.

Tabela 2.1 Wskazania do przeszczepienia: Standardowe leczenie (standard of care, S); opcja leczenia klinicznego (clinical option, CO); rozwojowe (developmental, D); częściowo niezgodni dawcy alternatywni (mismatched alternative donors, MMAD), zgodny sibling donor, MSD), zgodny dawca niespokrewniony (matched unrelated donor, MUD)

Choroba Białaczki	Stan choroby	Osoba dorosła				Dziecko			
		MSD allo	MUD allo	MMAD allo	auto	MSD allo	MUD allo	MMAD allo	auto
AML (ostra białaczka szpikowa, acute myeloid leukaemia)	CR1 (korzystne ryzyko i MRD+)	CO	CO	CO					
	CR1 (umiarkowane ryzyko)	S	CO	CO	CO				
	CR1 (niepożądane ryzyko)	S	S	S					
	CR1 (wysokie i bardzo wysokie ryzyko)					S	S	CO	
	CR2	S	S	S	CO	S	S	CO	
	>CR2					S	S	CO	
ALL (ostra białaczka limfoblastyczna, acute lymphoblastic leukaemia)	APL molekularna CR2	S	CO		S				
	Nawrót albo oporność na leczenie	CO	CO	CO					
	Ph (-), CR1 (wysokie ryzyko)	S	S	CO					
	Ph (+), CR1 (MRD-)	S	S	CO	CO				
	Ph (+), CR1 (MRD+)	S	S	S					
	CR2	S	S	S					
CML (przewlekła białaczka szpikowa, chronic myelogenous leukaemia)	Nawrót albo oporność na leczenie	CO	CO	CO					
	Pierwsza CP, niepowodzenie drugiego albo trzeciego rzutu TKI/faza akceleracji, przełom blastyczny albo >pierwsza CP	S	S	CO	CO				
	Pierwsza CP, niepowodzenie drugiego albo trzeciego rzutu TKI					S	S	CO	
	Faza akceleracji, przełom blastyczny albo >pierwsza CP					S	S	CO	
	Pierwotny albo wtórny z umiarkowanym albo wysokim wynikiem DIPSS	S	S	S					
	Bardziej zaawansowane etapy	S	S	S					
Mielofibroza									
MDS (zespoły mielodysplastyczne, myelodysplastic syndromes)									
MDS i JMML (młodzięca białaczka mielomonocytoza, juvenile myelomonocytic leukaemia)									
CLL (przewlekła białaczka limficyzna, chronic lymphocytic leukaemia)									
Złośliwe nowotwory limfoidalne									
DLBCL (chłoniak niezłamienny rozlany z dużych komórek B, diffuse large B cell lymphoma)									
	Nawrót wrażliwy na chemioterapię, ≥CR2	CO	CO	D	S				
	Nawrót wrażliwy na chemioterapię po nieskutecznym auto-HSCT	S	S	CO					
	Choroba oporna na leczenie	CO	CO	CO	CO				

Tabela 2.1 (ciąg dalszy)

Choroba		Osoba dorosła				Dziecko			
		MSD allo	MUD allo	MMAD allo	auto D/	MSD allo	MUD allo	MMAD allo	auto
Stan choroby									
Przerzutowa, wrażliwa na chemioterapię		D	D						
Nowotwory zarodkowe									
	Drugi rzut, wysokie ryzyko								
	Pierwotny oporny, drugi i kolejny nawrót				S				
SM (stwardnienie rozsiane)									
	Wysoce aktywne RR SM nieodpowiadające na DMT	D			S	CO	CO	CO	CO
	Postępująca postać SM z AIC i agresywna postać SM	D			CO				
Twardzina układowa									
SLE (toczeń rumieniowaty układowy, systemie lupus erythematosus)		D			S				
Choroba Leśniowskiego-Crohna		D			CO				
Reumatoidalne zapalenie stawów		D	D	D	CO				
JIA (młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, juvenile idiopathic arthritis)		CO	CO	CO	CO				
Monogenowe AD		CO	CO	CO	CO				
Zapalenie naczyń/PM-DM (zapalenie wielomięśniowe i skórno-mięśniowe, polymyositis-dermatomyositis)					CO				
Cytopenie autoimmunologiczne		CO	CO	CO	CO				
Zapalenie nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego		D	D	D	CO				
CIDP (przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy), MG (miastenia, myasthenia gravis) i SPS (zespół sztywności uogólnionej, stiff person syndrome)					CO				
RCD (oporna na leczenie celiakia, refractory coeliac disease) typu II					CO				
Pierwotny ID (nieodór odporności, immunodeficiency)		CO	CO	CO					
	Ciężki złożony ID					S	S	S	
	Inny pierwotny ID					S	S	CO	
MPS (mukopolisacharydoza, mucopolysaccharidosis)						S	S	CO	
	Zespół Hurler MPS-1H					CO	CO	CO	
	Zespół Maroteaux-Lamy'ego MPS-VI					S	CO	CO	
Talasemia i SCD (nieodkrywistość sierpowatokrwinkowa, sickle cell disease) (wysokie ryzyko)						S	CO	CO	
Osteopetroza						S	S	S	
Mięsak	Mięsak Ewinga (wysokiego ryzyka albo >CR1)					D	D	D	S
	Mięsak tkanek miękkich (wysokiego ryzyka albo >CR1)					D	D	D	CO

Przeszczep autologiczny to również leczenie konsolidujące FL z wrażliwą na chemioterapię transformacją wysokiego stopnia.

Istnieje rosnąca baza dowodów naukowych uzasadniających stosowanie autologicznego HSCT w niektórych wskazaniach, w tym w przypadku stwardnienia rozsianego (SM), twardziny układowej (SS), choroby Leśniowskiego-Crohna i tocznia rumieniowatego układowego (SLE), podczas gdy allogeniczne HSCT stosuje się w pediatrii.

W przypadku guzów litych autologiczne HSCT jest złotym standardem u dorosłych pacjentów z opornym pierwotnym nowotworem zarodkowym oraz u dzieci z nerwiakiem zarodkowym wysokiego ryzyka (Duarte i wsp. 2019). Nerwiak zarodkowy jest najczęstszym pozaczaskowym guzem litym w dzieciństwie i najczęściej występującym w pierwszym roku życia (Tolbert i Matthay 2018). U dzieci z nerwiakiem zarodkowym wysokiego ryzyka leczenie konsolidujące z wykorzystaniem chemioterapii wysokodawkowej z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych (autologous stem cell transplantation, ASCT) jest ważnym elementem leczenia pierwszego rzutu (Meaghan Granger i wsp. 2021).

Leczenie wysokodawkowe z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych można uznać za potencjalną opcję kliniczną u wybranych pacjentów z mięsakiem Ewinga i rdzeniakiem zarodkowym (Duarte i wsp. 2019). Aby uzyskać więcej informacji na temat HSCT w niezłośliwym wskazaniu pediatrycznym, zob. punkt 2.5.

2.4.2 Wskazania do allogenicznego HSCT

Zdecydowana większość allogenicznych przeszczepów jest wykonywana w przypadku złośliwych chorób hematologicznych (Epperla i wsp. 2018).

W przypadku dorosłych pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML), chłoniakiem Hodgkina (HL) i chłoniakami z komórek T należy zawsze brać pod uwagę allo- albo auto-HSCT w zależności od kategorii ryzyka, całkowitej remisji (CR), wcześniejszego leczenia i mierzalnej choroby resztkowej (MRD). Przeszczep allogeniczny nie jest zalecany u pacjentów z AML o korzystnym ryzyku, natomiast jest preferowaną opcją w AML w CR2 i dalszych etapach.

Chociaż stosowanie programów CAR-T rewolucjonizuje leczenie zaawansowanych postaci ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL), allo-HSCT jest standardem opieki w ALL wysokiego ryzyka, HSCT pozostaje standardowym leczeniem dla

dzieci z ALL w CR1 z cechami wysokiego ryzyka sugerującymi wznów białaczki w przyszłości oraz dla tych, u których występuje wysokie ryzyko pierwszego nawrotu albo wiele wznów (Merli i wsp. 2019).

Nie może być zalecane jako leczenie pierwszego rzutu w przewlekłej białaczce szpikowej (CML) i przewlekłej białaczce limfatycznej (CLL) ze względu na skuteczność leczenia pierwszego rzutu inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI), takimi jak dazatynib, nilotynib albo ibrutynib.

Allo-HSCT jest obecnie jedyną potencjalną opcją wyleczenia dla pacjentów z zaburzeniami mieloproliferacyjnymi i jest uważane za leczenie z wyboru u dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi (MDS), zwłaszcza przed progresją do AML, dzięki MUD, MMAD i kondycjonowaniu o zmniejszonej intensywności (reduced intensity conditioning, RIC). U dzieci z AML obecna praktyka ogranicza zastosowanie HSCT w CR1 tylko do pacjentów z AML z cechami wysokiego ryzyka (HR), a także wtórną AML albo AML ewoluującą z MDS. Istnieje ogólna zgoda co do tego, że pacjenci z grupy standardowego ryzyka nie powinni być poddawani zabiegowi przeszczepienia w CR1, tylko dopiero po pierwszym nawrocie i osiągnięciu drugiej całkowitej remisji. W nawrotowej AML allogeniczne HSCT oferuje największą szansę na wyleczenie, najlepiej po osiągnięciu drugiego CR (Algeri i wsp. 2021).

Allogeniczne HSCT jest wskazane w przypadku kilku różnych typów chłoniaków, takich jak chłoniak nieziarniczy rozlany z dużych komórek B (diffuse large B cell lymphoma, DLBCL) z nawrotem po autologicznym HSCT albo w przypadku choroby odpornej na chemioterapię.

Allo-HSCT po niepowodzeniu leczenia ibrutynibem może być opcją w przypadku chłoniaka z komórek płaszczu (mantle cell lymphoma, MCL) i chłoniaka grudkowego (FL) z nawrotem wrażliwym na chemioterapię po autologicznym HSCT.

W przypadku chorób niezłośliwych allo-HSCT od rodzeństwa identycznego w zakresie HLA jest standardem opieki dla dorosłych pacjentów, podczas gdy MUD jest uważany za pierwszy wybór dla młodych pacjentów (<18) z nabytą ciężką niedokrwistością aplastyczną (SAA). MMAD można rozważyć po braku odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne u młodych pacjentów w wieku do 20 lat w przypadku braku MSD albo MUD; jest to jedyna metoda leczenia SAA o podłożu konstytucyjnym w postaci niedokrwistości Fanconiego.

Allogeniczne HSCT całkowicie zrewolucjonizowało naturalny przebieg szeregu zagrażających życiu albo wyniszczających chorób niezłśliwych, w tym pierwotnych niedoborów odporności (primary immune deficiencies, PID), zespołów niewydolności szpiku kostnego i hemoglobinopatii (Duarte i wsp. 2019; Epperla i wsp. 2018).

2.5 Wskazania do przeszczepienia w chorobach niezłśliwych (u dzieci)

Ponad 20% alogenicznych HSCT wykonuje się u pacjentów w wieku poniżej 20 lat. Jednak co najmniej jedna trzecia HSCT u dzieci jest wykonywana w rzadkich wskazaniach (Sureda i wsp. 2015b). Allogeniczne HSCT może wyleczyć szereg chorób nienowotworowych u dzieci.

2.5.1 Przeszczepienie w przypadku wrodzonych zaburzeń odporności

Wrodzone zaburzenia odporności (inborn errors of immunity, IEI) to grupa rzadkich heterogenicznych wad genetycznych (Lancker i wsp. 2021) charakteryzujących się wadliwą albo upośledzoną odpornością wrodzoną albo adaptacyjną. Spośród nich najcięższe są ciężkie złożone niedobory odporności (severe combined immunodeficiencies, SCID), prowadzące do zgonu w okresie niemowlęcym albo wczesnym dzieciństwie, jeśli nie są odpowiednio leczone (Sureda i wsp. 2015b).

2.5.2 Ciężkie złożone niedobory odporności

Ciężkie złożone niedobory odporności (severe combined immunodeficiencies, SCID) są genetycznie niejednorodną grupą rzadkich dziedzicznych wad charakteryzujących się ciężkimi zaburzeniami rozwoju i funkcji układu odpornościowego (Gaspar i wsp. 2013; Gennery 2015) z upośledzonym różnicowaniem limfocytów T (Lancker i wsp. 2021). Większość wad genetycznych odpowiedzialnych za SCID jest dziedziczona w sposób autosomalny recesywny i dlatego częściej występują u dzieci spokrewnionych rodziców (Rivers i Gaspar 2015). Częstość występowania SCID różni się w zależności

od pochodzenia etnicznego (Booth i wsp. 2016). Różne postaci SCID mogą mieć różne wzorce rozwoju limfocytów. W prawie wszystkich postaciach SCID nie występują limfocyty T; dalej różnicuje się je ze względu na obecność albo brak komórek B i NK (Rivers i Gaspar 2015; Booth i wsp. 2016). Jeśli SCID nie zostanie wykryty w programie badań przesiewowych noworodków albo w wywiadzie rodzinnym (Lancker i wsp. 2021), u pacjentów z SCID zwykle występują we wczesnym okresie niemowlęcym nawracające, ciężkie albo oportunistyczne zakażenia. Może współistnieć wiele patogenów i infekcji oportunistycznych, na przykład powszechne jest zakażenie *Pneumocystis jiroveci* (Gennery 2015). Towarzyszyć temu może również upośledzenie wzrastania, z uporczywą biegunką i uporczywymi pleśniawkami jamy ustnej. Niemowlęta, u których występuje limfopenia, powinny być poddawane dalszej ocenie (Rivers i Gaspar 2015).

Stopień nasilenia stanu klinicznego i immunologicznego wymaga szybkiej interwencji, a u większości pacjentów jedynym leczeniem jest allogeniczne HSCT (Gaspar i wsp. 2013; Gennery 2015). W przypadku niektórych określonych podtypów genetycznych dostępna jest terapia genowa i enzymatyczna terapia zastępcza (Gennery 2015). Celem HSCT u pacjentów z SCID jest zapewnienie prawidłowej hematopoezy, ułatwiającej korektę wady immunologicznej. Dlatego też ważne jest zminimalizowanie potencjalnych długoterminowych skutków leczenia, ale ustanowienie skutecznej długoterminowej funkcji odpornościowej (Gennery 2015). Po rozpoznaniu SCID istnieje pilna potrzeba znalezienia odpowiedniego dawcy (Gaspar i wsp. 2013) i przystąpienia do przeszczepu. Czynniki, które wpływają na rokowanie obejmują wiek, rodzaj SCID i stan kliniczny w momencie rozpoznania, w szczególności obecność zakażenia i stopień zgodności w zakresie HLA do dawcy (Sureda i wsp. 2015b).

2.5.3 Wrodzone zaburzenia odporności inne niż SCID

Oto trzy z najczęstszych zaburzeń IEI niezwiązanych z SCID:

1. Przewlekła choroba ziarniniakowa (chronic granulomatous disease, CGD) powoduje, że fagocyty (zwłaszcza neutrofile) u chorych mają zmniejszoną zdolność do zabijania bakteryjnych i grzybiczych czynników chorobotwórczych.

2. Zespół Wiskotta-Aldricha (Wiskott-Aldrich syndrome, WAS) jest związanym z chromosomem X niedoborem odporności spowodowanym mutacjami w genie WAS, objawiającym się trombocytopenią, egzemą i niedoborem odporności.
3. Limfohistiocytoza z hemofagocytozą (haemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH) jest zagrażającą życiu chorobą objawiającą się ciężkim stanem zapalnym spowodowanym niekontrolowaną proliferacją aktywowanych limfocytów i makrofagów (Booth i wsp. 2016).

2.5.3.1 Kondycjonowanie

Trwa debata na temat najlepszego podejścia do leczenia. Różne ośrodki stosują szeroką gamę schematów kondycjonowania (Booth i wsp. 2016). EBMT/ESID (European Society for Immunodeficiencies) opublikowało w 2021 r. zaktualizowane wytyczne dotyczące HSCT w IEI. Zaleca się, gdy tylko jest to możliwe, aby indywidualny protokół przeszczepienia był zgodny z tymi wytycznymi (Lankester i wsp. 2021). W przypadku dostępności dawcy spokrewnionego identycznego w zakresie HLA, HSCT można wykonać w niektórych typach SCID (zwłaszcza w przypadku braku komórek NK) bez żadnego schematu kondycjonowania. U pacjentów tych może nastąpić odnowa limfocytów T dawcy (a czasami limfocytów B), co potencjalnie ogranicza krótko- i długoterminową toksyczność (Dvorak i wsp. 2014; Gennery 2015; Sureda i wsp. 2015b). Zasadniczo kondycjonowanie zwiększa prawdopodobieństwo rozpoczęcia aktywności szpiku, prawidłowej czynności grasicy i niezależności od Ig u pacjentów z SCID. Dlatego w większości przypadków zaleca się kondycjonowanie jako element standardowy procedury. Jeśli pacjent nie toleruje chemioterapii, można wykonać wlew ratunkowy bez kondycjonowania, przy czym istnieje ryzyko niepowodzenia odnowy limfocytów B i spadku tymopoezy z czasem, a także wysokie ryzyko niepowodzenia przeszczepu w T-B-NK + SCID. W takich przypadkach pacjent może potrzebować drugiego przeszczepu z kondycjonowaniem, gdy po jego powrocie do zdrowia nie będzie dowodów na trwałą rekonstrukcję układu odpornościowego (Lankester i wsp. 2021).

W przeciwieństwie do zaburzeń SCID, HSCT w przypadku IEI innych niż SCID zawsze wymaga leczenia kondycjonującego. Na przestrzeni lat badano stosowanie metod kondycjonowania o zmniejszonej intensywności w celu zmniejszenia ostrych i długoterminowych skutków ubocznych (Booth i wsp. 2016; Lankester i wsp. 2021).

2.5.3.2 Wyniki

W ostatnich latach wyniki HSCT znacznie się poprawiły, a wskaźniki całkowitego czasu przeżycia zbliżają się obecnie do 90% w optymalnych warunkach (Gennery 2015). Wynika to najprawdopodobniej z wcześniejszego rozpoznania; lepszego leczenia wspomagającego, w tym włączenia profilaktyki przeciwbakteryjnej i -grzybiczej, a także wczesnego kierowania na HSCT (Booth i wsp. 2016). U wielu pacjentów z IEI częściowy chimeryzm dawcy jest wystarczający do wywołania efektu leczniczego, jeśli odpowiednia linia komórkowa biorcy zostanie całkowicie albo częściowo zastąpiona komórkami dawcy, chociaż w niektórych chorobach najlepszy jest całkowity chimeryzm dawcy (Gennery 2015). Pai i wsp. podali wyniki dla 240 niemowląt, które otrzymały przeszczep z powodu SCID w 25 ośrodkach w USA między styczniem 2000 r. a grudniem 2009 r. Całkowity wskaźnik przeżycia po pięciu latach wyniósł 74%; większość zgonów nastąpiła w ciągu pierwszego roku po przeszczepieniu i była spowodowana infekcjami (39%) albo powikłaniami płucnymi (37%). Śmiertelność była zwiększona u pacjentów, u których występowało czynne zakażenie w momencie przeszczepu.

2.5.4 Badania przesiewowe noworodków

Badania przesiewowe noworodków (newborn screening, NBS) w kierunku SCID zostały po wprowadzone najpierw w Stanach Zjednoczonych. Programy są obecnie wdrażane w wielu krajach na całym świecie, w tym w coraz większej liczbie krajów europejskich (Elliman i Gennery 2021). Badania NBS umożliwiają identyfikację niemowląt z zaburzeniami zagrażającymi życiu, które wymagają wczesnej interwencji wkrótce po urodzeniu (Giżewska i wsp. 2020). To znacznie poprawi wyniki pacjentów z SCID, umożliwiając szybkie przejście do leczenia przed wystąpieniem objawów i zakażeń (Gaspar i wsp. 2013; Booth i wsp. 2016). Wykrycie SCID tuż po urodzeniu umożliwia natychmiastową ochronę z wykorzystaniem profilaktycznej substytucji immunoglobulin i antybiotyków, dzięki czemu dzieci unikają zakażenia do czasu ostatecznego zabiegu (Gaspar i wsp. 2013). Badania przesiewowe opierają się na teście qPCR badającym liczbę kolistych cząsteczek wyciętych z DNA podczas rearanżacji TCR (T-cell receptor excision circles, TREC), który można przeprowadzić za pomocą testów Guthriego z suchej plamy krwi już wykonanych w ramach uniwersalnych badań przesiewowych noworodków pod kątem innych

chorób dziedzicznych. TREC są zasadniczo markerem czynności grasicy, a ich poziomy są znacznie obniżone w SCID i w wielu innych chorobach. W przypadku wykrycia niskich stężeń TREC badanie powtarza się przed rozpoczęciem u pacjenta dalszej oceny immunologicznej (Booth i wsp. 2016).

Optymalny sposób podejścia do przeszczepień u niemowląt zidentyfikowanych w ramach programów NBS nie został jeszcze ustalony (Booth i wsp. 2016). Po rozpoznaniu SCID istnieje pilna potrzeba zidentyfikowania odpowiedniego dawcy. Stosowanie chemioterapii u dzieci ze SCID, u których nie wystąpiły jeszcze objawy, jest trudne do zaakceptowania przez lekarzy i rodziny (Booth i wsp. 2016); wyzwaniem jest ocena najlepszego schematu kondycjonowania w tak młodym wieku, w celu zmniejszenia toksyczności wywołanej chemioterapią (Haddad i Hoenig 2019).

2.5.5 Dziedziczna niewydolność szpiku kostnego

Dziedziczne zespoły niewydolności szpiku kostnego (bone marrow failure, BMF) to rzadka grupa zespołów charakteryzujących się upośledzoną hematopoezą i predyspozycjami do występowania nowotworów. Większość dziedzicznych zespołów BMF jest również związana z szeregiem wad wrodzonych (Mehta i wsp. 2010). Pacjenci z dziedzicznymi zespołami BMF są zwykle identyfikowani, gdy rozwijają się u nich powikłania hematologiczne, takie jak ciężka niewydolność szpiku kostnego, zespół mielodysplastyczny albo ostra białaczka szpikowa (Alter 2017).

Niedokrwistość Fanconiego (Fanconi anaemia, FA) jest najczęstszym dziedzicznym zespołem BMF (Alter 2017; Dufour 2017). Jest to autosomalne zaburzenie recesywne charakteryzujące się szeroką gamą wad wrodzonych, wadliwą hematopoezą i wysokim ryzykiem rozwoju ostrej białaczki szpikowej i niektórych guzów litych. Wskazaniem do HSCT w FA jest rozwój niewydolności szpiku kostnego (Tischkowitz i Hodgson 2003). Praktycznie wszyscy pacjenci z FA będą wymagali leczenia allogenicznym HSCT (Mehta i wsp. 2010).

Niedokrwistość Diamonda i Blackfana (Diamond-Blackfan anaemia, DBA) charakteryzuje się zmniejszoną liczbą erytroblastów, obecnością wad wrodzonych i predyspozycjami nowotworowymi. Klasyczna postać DBA zwykle obejmuje niedokrwistość z zasadniczo prawidłową liczbą neutrofilów i płytek krwi u dziecka w wieku poniżej 1

roku (Vlachos i Muir 2010). HSCT jest obecnie jedyną opcją leczenia i musi być brane pod uwagę wcześniej u dzieci wymagających wykonywania przetoczeń (Da Costa i wsp. 2019).

Dyskeratoza wrodzona (dyskeratosis congenita, DC) jest zaburzeniem wieloukładowym, z nieprawidłowościami w biologii telomerów, prowadzącym do znacznego skracania się ich długości, co leży u podstaw jej patofizjologii. Niewydolność szpiku kostnego jest kluczową cechą w DC i główną przyczyną zgonów (Barbaro i Vedei 2016). Wielu pacjentów otrzymuje rozpoznanie w dzieciństwie z powodu małopłytkowości albo niedokrwistości aplastycznej (Alter 2017). DC jest genetycznie heterogenna z podtypami sprzężonym z chromosomem X, autosomalnym dominującym i autosomalnym recesywnym. Cechy kliniczne obejmują objawy skórne w postaci nieprawidłowej pigmentacji skóry, dystrofię paznokci, rogowacenie błony śluzowej, niewydolności szpiku kostnego, zwłóknienie płuc i predyspozycje do nowotworów złośliwych (Mehta i wsp. 2010; Alter 2017).

Wrodzona małopłytkowość amegakariocytowa (congenital amegakaryocytic thrombocytopenia, CAMT) jest rzadkim autosomalnym zaburzeniem recesywnym charakteryzującym się ciężką trombocytopenią po urodzeniu z powodu nieskutecznej megakariocytopoezy i progresją w kierunku niedokrwistości aplastycznej w pierwszych latach życia (Germeshausen i Ballmaier 2021). HSCT pozostaje jedynym znanym leczeniem CAMT (Mehta i wsp. 2010; Germeshausen i Ballmaier 2021).

2.5.6 Choroby dziedziczne: Wrodzone wady metabolizmu

Większość chorób metabolicznych rozważanych w przypadku HSCT to lizosomalne choroby spichrzeniowe; mechanizm polega na przeniesieniu enzymu z komórek krwi pochodzących od dawcy do układu siateczkowo-śródbłonkowego i narządów litych (Sureda i wsp. 2015b). Ta grupa rzadkich chorób obejmuje mukopolisacharydozę (mucopolysaccharidosis, MPS), taką jak zespół Hurler i leukodystrofię, taką jak adrenoleukodystrofia sprzężona z chromosomem X (X-linked adrenoleukodystrophy, X-ALD) i niemowlęcą postać choroby Krabbe. O powodzeniu SCT w chorobach metabolicznych decyduje zwłaszcza stopień uszkodzenia tkanek w momencie przeszczepienia oraz tempo progresji choroby (Steward i Jarisch 2005). Pacjenci, którzy zostali poddani

przeszczepieniu na wczesnym etapie albo w fazie przedobjawowej, osiągają lepsze wyniki w porównaniu z dziećmi z zaawansowaną chorobą (Chiesa i wsp. 2016). Jeśli występuje uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego, jest ono nieodwracalne i dlatego stanowi przeciwwskazanie do przeszczepienia (Boelens i wsp. 2008).

2.5.7 Hemoglobinopatie

W ostatnich latach coraz częściej stosuje się przeszczepienia u pacjentów pediatrycznych z talasemią wymagającą przetoczeń (transfusion-dependent thalassemia, TDT) i niedokrwistością sierpowatokrwińkową (SCD) (Passweg i wsp. 2014). Obie choroby są autosomalnymi recesywnymi chorobami związanymi z hemoglobiną. Wczesne wykrycie tych chorób poprzez badania przesiewowe noworodków daje możliwość wczesnego rozpoczęcia leczenia profilaktycznego, zapobiegania uszkodzeniom narządów oraz zmniejszenia zachorowalności i śmiertelności (Lees i wsp. 2000; Peters i wsp. 2012). W przypadku TDT ubytek β -globiny prowadzi do niedokrwistości, dlatego pacjenci wymagają częstych przetoczeń krwi. Przewlekłe przetoczenia krwi wiążą się z ryzykiem przeładowania żelazem i alloimmunizacji; obie te kwestie wymagają ścisłej kontroli. Przestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia chelatacyjnego jest ważne ze względu na ryzyko przeładowania żelazem, skutkującego na przykład kardiomiopatią i marskością wątroby (Peters i wsp. 2012). SCD charakteryzuje się sierpowatością krwinek czerwonych, powodującą niedrożność naczyń krwionośnych i przedwczesny rozpad. U pacjentów mogą wystąpić powikłania, takie jak niedokrwistość, bolesne przełomy naczyniowo-okluzyjne, ostry zespół piersiowy i uszkodzenie narządów. Leczenie wspomagające w SCD obejmuje ściśle przestrzeganie zaleceń dotyczących leków i stylu życia oraz monitorowanie, a także może obejmować częste przetoczenia krwi albo transfuzję wymienną (Houwing i wsp. 2019). Pomimo ulepszonego leczenia wspomagającego, zarówno TDT, jak i SCD są chorobami znacznie wpływającymi na jakość życia i przewidywaną długość życia; HSCT oferuje uznaną opcję leczenia tych hemoglobinopatii. Pacjentom z TDT, którzy mają rodzeństwo identyczne w zakresie HLA, HSCT należy zaoferować wcześniej, aby zapobiec przeładowaniu żelazem i powikłaniom (Angelucci i wsp. 2014). W przypadku braku dawcy identycznego w zakresie HLA można wziąć pod uwagę dawcę MUD. Dzięki zmianom w kondycjonowaniu wstępnym i kondycjonowaniu o zmniejszonej toksyczności

wyniki pacjentów po HSCT uległy poprawie. Ponadto w przypadku TDT coraz częściej wykorzystuje się przeszczepienie od dawców haploidentycznych, po którym następuje podanie cyklofosfamid; zapewnia to możliwość leczenia, jeśli brakuje dawcy identycznego w zakresie HLA albo dawcy MUD (Oikonomopoulou i Goussetis 2021). HSCT stanowi również opcję leczenia dla pacjentów z SCD. U małych dzieci po przeszczepieniu od dawcy identycznego w zakresie HLA osiąga się znakomite wyniki. Zaleca się jak najwcześniejsze przeprowadzanie przeszczepień u młodych pacjentów z objawowym SCD, którzy mają dawcę identycznego w zakresie HLA (Angelucci i wsp. 2014). Gdy brakuje dawcy identycznego w zakresie HLA i w przypadku ciężkich objawów choroby można zgodnie z akceptowanymi na arenie międzynarodowej szczegółowymi kryteriami (Walters i wsp. 1996) rozważyć alternatywne kategorie dawców (Angelucci i wsp. 2014). Bezpieczeństwo przeszczepienia od dawcy haploidentycznego w SCD zwiększyło się dzięki zmianom w zakresie wstępnego kondycjonowania, kondycjonowania, zmniejszania liczby limfocytów T po HSCT i leczenia wspomagającego; niemniej jednak niepowodzenie przeszczepu pozostaje problemem (Aydin i wsp. 2021; Iqbal i wsp. 2021). Jeszcze kilka lat temu HSCT było rzadko wykonywane u dorosłych z hemoglobinopatiami; ostatnio dorosłym pacjentom z SCD z powikłaniami oferuje się niemieloablacyjne HSCT, gdy dostępny jest dawca identyczny w zakresie HLA (Hsieh i wsp. 2009). Jako perspektywę na przyszłość należy wspomnieć terapię genową, dającą możliwość leczenia pacjentów zmodyfikowanymi genetycznie autologicznymi komórkami macierzystymi, gdzie nie jest wymagany dawca i nie istnieje ryzyko wystąpienia choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi. Badania są obiecujące szczególnie w przypadku TDT (Thompson i wsp. 2018).

Bibliografia

- Algeri M, Merli P, Locatelli F, Pagliara D. The role of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric leukemia. *J Clin Med*. 2021;10:3790. <https://doi.org/10.3390/jcm10173790>.
- Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T. *ESHEBMT handbook*; 2012. p. 111, 309, 311.
- Aversa F, Pierini A, Ruggeri L, Martelli MF, Velardi A. The evolution of T cell depleted haploidentical transplantation. *Front Immunol*. 2019;10:2769. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02769>. Published 2019 Nov 27.
- Ballen K. Update on umbilical cord blood transplantation. *F1000Res*. 2017;6:1556. <https://doi.org/10.12688/f1000research.11952.1>. Published 2017 Aug 24.

- Bashey A, Solomon SR. T-cell replete haploidentical donor transplantation using post-transplant CY: an emerging standard-of-care option for patients who lack an HLA-identical sibling donor. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49:999–1008.
- Bertaina A, Pitisci A, Sinibaldi M, Algeri M. T cell-depleted and T cell-replete HLA-haploidentical stem cell transplantation for non-malignant disorders. *Curr Hematol Malig Rep.* 2017;12(1):68–78. <https://doi.org/10.1007/s11899-017-0364-3>. PMID: 28116633.
- Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N. The EBMT handbook: hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies. 7th ed. Cham: Springer Open; 2019. p. 49–50–55–69. <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-030-02278-5>.
- Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2006;354:1813–26.
- Demiriz IS, Tekgunduz E, Altuntas F. What is the most appropriate source for hematopoietic stem cell transplantation? Peripheral stem cell/bone marrow/cord blood. *Bone Marrow Res.* 2012;2012:834040.
- Duarte RF, Labopin M, Bader P, Basak GW, Bonini C, Chabannon C, Corbacioglu S, Dreger P, Dufour C, Gennery AR, Kuball J, Lankester AC, Lanza F, Montoto S, Nagler A, Peffault de Latour R, Snowden JA, Styczynski J, Yakoub-Agha I, Kröger N, Mohty M. European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(10):1526. <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0516-2>. Epub 2019 Apr 5. PMID: 30953028.
- Elfeky R, Lazareva A, Qasim W, Veys P. Immune reconstitution following hematopoietic stem cell transplantation using different stem cell sources. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(7):735–51. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1612746>.
- Epperla N, Hamadani M, Horowitz MM. Indications for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults. In: Gluckman É, Niederwieser D, Aljurf M, editors. Establishing a hematopoietic stem cell transplantation unit. Cham: Springer; 2018. https://doi.org/10.1007/978-3-319-59358-6_7. First Online 07 July 2017 Publisher Name, Springer.
- Fitzhugh CD, Abraham A, Hsieh MM. Alternative donor/unrelated donor transplants for the β -thalassemia and sickle cell disease. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1013:123–53. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7299-9_5.
- Gagelmann N, Bacigalupo A, Rambaldi A, et al. Haploidentical stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide therapy vs other donor transplantations in adults with hematologic cancers: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2019;5(12):1739–48. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.3541>.
- Gratwohl A. Global perspectives on hematopoietic stem cell transplants (HSCTs). In: Gluckman É, Niederwieser D, Aljurf M, editors. Establishing a hematopoietic stem cell transplantation unit. Cham: Springer; 2018. p. 1–11. https://doi.org/10.1007/978-3-319-59358-6_1.
- Mackall, et al. Background to hematopoietic cell transplantation, including post transplant immune recovery. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44:457–62. <https://doi.org/10.1038/bmt.2009.255>.
- Maedler-Kron C, Marcus VA, Michel RP. Hematopoietic stem cell transplantation. In: Michel R, Berry G, editors. Pathology of transplantation. Cham: Springer; 2016. https://doi.org/10.1007/978-3-319-29683-8_10.
- Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, Champlin RE, Crawford S, Marks DI, Omel JL, Orchard PJ, Palmer J, Saber W, Savani BN, Veys PA, Bredeson CN, Giral SA, LeMaistre CF. Indications for autologous and allo-geneic hematopoietic cell transplantation: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(11):1863–9.
- Maziarz RT. Blood and marrow transplant handbook. 2nd ed. Cham: Springer; 2015. p. 3–11, 29–33.
- Maziarz RT, Slater SS. Blood and marrow transplant handbook: comprehensive guide for patient care. Cham: Springer; 2021. p. 1–4, 37–54.
- Meaghan Granger M, Naranjo A, Bagatell R, DuBois SG, McCune JS, Tenney SC, Weiss BD, Mosse YP, Asgharzadeh S, Grupp SA, Hogarty MD, Gastier-Foster JM, Mills D, Shulkin BL, Parisi MT, London WB, Han-Chang J, Panoff J, von Allmen D, Jarzembowski JA, Park JR, Yanik GA. Myeloablative busulfan/melphalan consolidation following induction chemotherapy for patients with newly diagnosed high-risk neuroblastoma: Children's Oncology Group Trial ANBL12P1. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(6):490.e1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jctc.2021.03.006>. ISSN 2666-6367.
- Merli P, Algeri M, Del Bufalo F, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep.* 2019;14:94–105. <https://doi.org/10.1007/s11899-019-00502-2>.
- Michel RP, Berry GJ, editors. Pathology of transplantation. Cham: Springer; 2016. p. 401–40.
- Mosaad YM. Immunology of hematopoietic stem cell transplant. *Immunol Investig.* 2014;43:871–3.
- Passweg J, Baldomero H, Bader P, et al. Use of haploidentical stem cell transplantation continues to increase: the 2015 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52:811–7. <https://doi.org/10.1038/bmt.2017.34>.
- Poirel HA, Vanspauwen M, Macq G, et al. Providing both autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplants (HSCT) may have a stronger impact on the outcome of autologous HSCT in adult patients than activity levels or implementation of JACIE at Belgian transplant centres. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54:1434–42. <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0458-8>.
- Rowley S. Hematopoietic stem cell transplantation for malignant diseases. New York: Elsevier; 2013. p. 1020–1.

- Sano H, Mochizuki K, Kobayashi S, Ohara Y, Takahashi N, Kudo S, Waragai T, Ikeda K, Ohto H, Kikuta A. Effectiveness of T-cell replete haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for refractory/relapsed B cell acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. *Front Pediatr*. 2021;9:743294. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.743294>.
- Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, Falkenburg JHF, Farge-Bancel D, Gennery A, Kröger N, Lanza F, Marsh JC, Nagler A, Peters C, Velardi A, Mohty M. A Madrigal for the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Indications for allo-and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant*. 2015a;50:1037–56. <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.6>. Published online 23 March 2015.
- Tolbert VP, Matthay KK. Neuroblastoma: clinical and biological approach to risk stratification and treatment. *Cell Tissue Res*. 2018;372:195–209. <https://doi.org/10.1007/s00441-018-2821-2>.
- ## Wskazania do przeszczepu w chorobach niezłośliwych u dzieci
- Alter BP. Inherited bone marrow failure syndromes: considerations pre- and posttransplant. *Blood*. 2017;130(21):2257–64.
- Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D, Bernaudin F, Bonanomi S, Cappellini MD, Dalle JH, Di Bartolomeo P, de Heredia CD, Dickerhoff R, Giardini C, Gluckman E, Hussein AA, Kamani N, Minkov M, Locatelli F, Rocha V, Sedlacek P, Smiers F, Thuret I, Yaniv I, Cavazzana M, Peters C. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. *Haematologica*. 2014;99(5):811–20.
- Aydin M, Dovern E, Leeftang MMG, de la Fuente J, Kassim AA, Biemond BJ, Nur E. Haploidentical allogeneic stem cell transplantation in sickle cell disease: a systematic review and meta-analysis. *Transplant Cell Ther*. 2021;27:1004.e1.
- Barbaro P, VEDI A. Survival after hematopoietic stem cell transplant in patients with dyskeratosis congenita: systematic review of the literature. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22:1152–8.
- Boelens JJ, Wynn RF, Bierings M. HSCT for inborn errors of metabolism. In: Carreras E, Gluckman E, Gratwohl A, Masszi T, Apperley J, editors. *Haematopoietic stem cell transplantation*, 5th. s.l. Paros: ESH EBMT; 2008. p. 544–53.
- Booth C, Silva J, Veys P. Stem cell transplantation for the treatment of immunodeficiency in children: current status and hopes for the future. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12:713–23. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2016.1150177>.
- Chiesa R, Wynn RF, Veys P. Haematopoietic stem cell transplantation in inborn errors of metabolism. *Curr Opin Hematol*. 2016;23(6):530–5.
- Da Costa L, Leblanc T, Mohandas N. Diamond-Blackfan Anemia DIAMOND-BLACKFAN ANEMIA AP-HP, Service d' Hématologie Biologique, Hôpital Robert-Debré, Paris. Hôpital Robert Debré Service d' Hématologie Biologique 48 Boulevard Sérurier Running title; 2019.
- Dufour C. How I manage patients with Fanconi anaemia. *Br J Haematol*. 2017;178(1):32–47.
- Dvorak CC, Hassan A, Slatter MA, Hönig M, Lankester AC, Buckley RH, Pulsipher MA, Davis JH, Güngör T, Gabriel M, Bleesing JH, Bunin N, Sedlacek P, Connelly JA, Crawford DF, Notarangelo LD, Pai SY, Hassid J, Veys P, Gennery AR, Cowan MJ. Comparison of outcomes of hematopoietic stem cell transplantation without chemotherapy conditioning by using matched sibling and unrelated donors for treatment of severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:935–43.
- Elliman DAC, Gennery AR. Newborn screening for severe combined immunodeficiency—coming to a region near you soon. *Clin Exp Immunol*. 2021;205(3):343–5.
- Gaspar HB, Qasim W, Davies EG, Rao K, Amrolia PJ, Veys P. How I treat severe combined immunodeficiency. *Blood*. 2013;122:3749–58.
- Gennery A. Recent advances in treatment of severe primary immunodeficiencies [version 1; referees: 2]. *F1000Res*. 2015;4:1459. <https://doi.org/10.12688/f1000research.7013>.
- Germeshausen M, Ballmaier M. Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia – not a single disease. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2021;34(2):101286. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2021.101286>.
- Gizewska M, Durda K, Winter T, Ostrowska I, Oltarzewski M, Klein J, et al. Newborn screening for SCID and other severe primary immunodeficiency in the polish-German Transborder area: experience from the first 14 months of collaboration. *Front Immunol*. 2020;11:1948.
- Haddad E, Hoenig M. Hematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency (SCID). *Front Pediatr*. 2019;7:481.
- Houwing ME, de Pagter PJ, van Beers EJ, Biemond BJ, Rettenbacher E, Rijnveld AW, Schols EM, Philipsen JNJ, Tamminga RYJ, van Draat KF, Nur E, Cnossen MH, Beijlevelt M, Gerritsma JJ, Hartevelde CL, Heijboer H, Heitink-Polle KMJ, Kerkhoffs JLH, Lankester AC, Makelburg ABU, Mekelenkamp H, Peters M, Rab MAB, Teuben S, Smiers FJ, van Tuijn CFJ, Zwagemaker E, S. Consortium. Sickle cell disease: clinical presentation and management of a global health challenge. *Blood Rev*. 2019;37:100580.
- Hsieh MM, Kang EM, Fitzhugh CD, Link MB, Bolan CD, Kurlander R, Childs RW, Rodgers GP, Powell JD, Tisdale JF. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2309–17.

- Iqbal M, Reljic T, Corbacioglu S, de la Fuente J, Gluckman E, Kumar A, Yassine F, Ayala E, El-Jawahri A, Murthy H, Almohareb F, Hashmi SK, Cappelli B, Alahmari A, Scigliuolo GM, Kassim A, Aljurf M, Kharfan-Dabaja MA. Systematic review/meta-analysis on efficacy of allogeneic hematopoietic cell transplantation in sickle cell disease: an international effort on behalf of the Pediatric Diseases Working Party of European Society for Blood and Marrow Transplantation and the Sickle Cell Transplantation International Consortium. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(2):167.e1–2.
- Lankester AC, Albert MH, Booth C, Gennery AR, Güngör T, Hönl M, et al. EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(9):2052–62. <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01378-8>.
- Lees CM, Davies S, Dezateux C. Neonatal screening for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001913.
- Mehta P, Locatelli F, Stary J. Bone marrow transplantation for inherited bone marrow failure syndromes. *Pediatr Clin N Am.* 2010;57:147–70.
- Oikonomopoulou C, Goussetis E. HSCT remains the only cure for patients with transfusion-dependent thalassemia until gene therapy strategies are proven to be safe. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56:2882.
- Passweg JR, Baldomero H, Peters C, Gaspar HB, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Falkenburg JH, Farge-Bancel D, Gennery A, Halter J, Kroger N, Lanza F, Marsh J, Mohty M, Sureda A, Velardi A, Madrigal A. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(6):744–50.
- Peters M, Heijboer H, Smiers F, Giordano PC. Diagnosis and management of thalassaemia. *BMJ.* 2012;344:e228.
- Rivers L, Gaspar HB. Severe combined immunodeficiency: recent developments and guidance on clinical management. *Arch Dis Child.* 2015;100:667–72.
- Steward CG, Jarisch A. Haemopoietic stem cell transplantation for genetic disorders. *Arch Dis Child.* 2005;90:1259–63.
- Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, Falkenburg JHF, Farge-Bancel D, Gennery A, Kröger N, Lanza F, Marsh JC, Nagler A, Peters C, Velardi A, Mohty M, Madrigal. Indications for allo-and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice. *Bone Marrow Transplant.* 2015b;50:1037–56.
- Thompson AA, Walters MC, Kwiatkowski J, Rasko JEJ, Ribeil JA, Hongeng S, Magrin E, Schiller GJ, Payen E, Semeraro M, Moshous D, Lefrere F, Puy H, Bourget P, Magnani A, Caccavelli L, Diana JS, Suarez F, Monpoux F, Brousse V, Poirot C, Brouzes C, Meritet JF, Pondarré C, Beuzard Y, Chrétien S, Lefebvre T, Teachey DT, Anurathapan U, Ho PJ, von Kalle C, Kletzel M, Vichinsky E, Soni S, Veres G, Negre O, Ross RW, Davidson D, Petrusich A, Sandler L, Asmal M, Hermine O, De Montalembert M, Haccin-Bey- Abina S, Blanche S, Leboulch P, Cavazzana M. Gene therapy in patients with transfusion-dependent β -thalassemia. *N Engl J Med.* 2018;378(16):1479–93.
- Tischkowitz MD, Hodgson SV. Fanconi anaemia. *J Med Genet.* 2003;40:1–10.
- Vlachos A, Muir E. How I treat diamond-blackfan anemia. *Blood.* 2010;116:3715–23.
- Walters MC, Patience M, Leisenring W, Eckman JR, Scott JP, Mentzer WC, Davies SC, Ohene-Frempong K, Bernaudin F, Matthews DC, Storb R, Sullivan KM. Bone marrow transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med.* 1996;335(6):369–76.

Otwarty dostęp Niniejszy rozdział jest udostępniany na warunkach licencji Creative Commons Attribution 4.0 International (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), która zezwala na wykorzystywanie, udostępnianie, dostosowywanie, rozpowszechnianie i powielanie na dowolnym nośniku i w dowolnym formacie, pod warunkiem odpowiedniego wskazania oryginalnych autorów i źródła, podania łącznie do licencji Creative Commons i wskazania, czy wprowadzono jakieś zmiany.

Obrazy czy inne materiały podmiotów zewnętrznych zawarte w tym rozdziale są objęte licencją Creative Commons dotyczącą rozdziału, o ile nie wskazano inaczej w przypadku konkretnego materiału. Jeżeli materiały nie są objęte licencją Creative Commons dotyczącą rozdziału, a ich zamierzone zastosowanie nie jest dozwolone na mocy przepisów ustawowych albo przekracza dozwolone wykorzystanie, należy uzyskać zgodę bezpośrednio od posiadacza praw autorskich.



Wybór dawcy

3

Mairéad NíChonghaile

Streszczenie

Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (haematopoietic stem cell transplantation, HSCT) stanowi metodę leczenia z wyboru w przypadku różnych chorób złośliwych i niezłośliwych. Celem HSCT jest zastąpienie hematopoezy pacjenta hematopoezą pobraną od dawcy, a warunkiem zasadniczym jest identyfikacja odpowiedniego dawcy. Jest to poważna i wymagająca procedura, która stanowi znaczne obciążenie zarówno dla biorców, jak i dawców. Dobór dawcy ma wpływ na całą procedurę przeszczepienia – od jego zaplanowania aż po rezultaty. Niezależnie od tego, czy dawca jest spokrewniony czy niespokrewniony, kilka kwestii dotyczących dawców jest wspólnych, w tym kryteria kwalifikacyjne, poufność, świadoma zgoda i prawo do odmowy udzielenia zgody.

z wyboru w przypadku różnych chorób złośliwych i niezłośliwych. Celem HSCT jest zastąpienie hematopoezy pacjenta hematopoezą pobraną od dawcy, a warunkiem zasadniczym jest identyfikacja odpowiedniego dawcy. Aby możliwe było uznanie dawcy za odpowiedniego, muszą zostać spełnione trzy warunki: dawca musi być odpowiednio zgodny, zdrowy i wyrażać chęć bycia dawcą (Kisch 2015). Allogeniczne HSCT to poważna i wymagająca procedura, która stanowi znaczne obciążenie zarówno dla biorców, jak i dla dawców.

Dawcy mogą być spokrewnieni albo niespokrewnieni (Rys. 3.1), a podstawową kwestię stanowi stopień zgodności dawcy z biorcą w zakresie HLA, co uznaje się za najważniejszy czynnik decydujący o ogólnym powodzeniu i śmiertelności w związku z przeszczepem (na podstawie: Kulkarni i Treleaven 2009).

Słowa kluczowe

Kryteria kwalifikacyjne · Poufność · Świadoma zgoda · Dawstwo · Zgodność w zakresie HLA · Wybór dawcy

3.2 Ludzkie antygeny leukocytarne

Ludzkie antygeny leukocytarne (human leukocyte antigen, HLA) stanowią element głównego układu zgodności tkankowej i są wysoce polimorficzne, co oznacza, że istnieje wiele różnych typów HLA u ludzi; znajdują się one na krótkim ramieniu chromosomu 6. Podstawową rolą cząsteczek HLA jest prezentowanie peptydu limfocytom T, co umożliwia im rozpoznawanie i eliminowanie „obcych” cząsteczek występujących w danym organizmie, a także zapobieganie rozpoznawaniu siebie jako

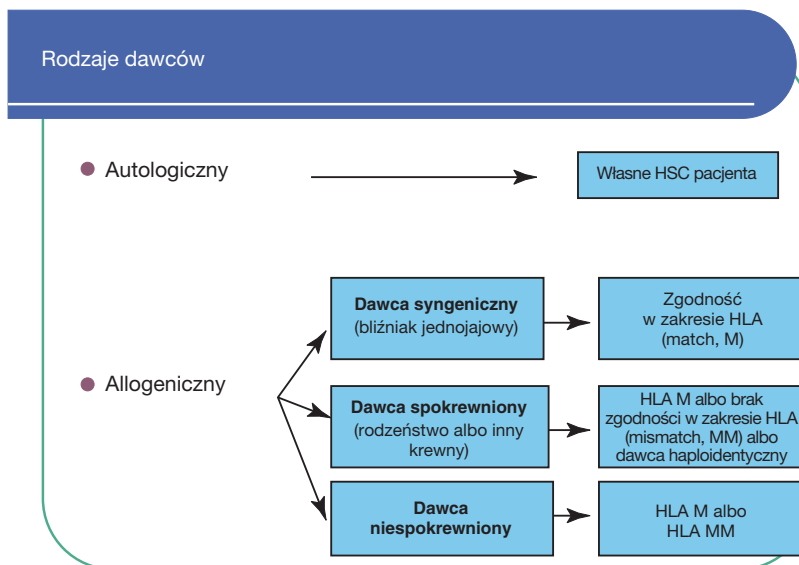
3.1 Wprowadzenie

Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (haematopoietic stem cell transplantation, HSCT) stanowi metodę leczenia

M. NíChonghaile (✉)
Szpital św. Jakuba, Dublin, Irlandia

© Autorzy 2023

M. Kenyon, A. Babic (red.), *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses*,
https://doi.org/10.1007/978-3-031-23394-4_3

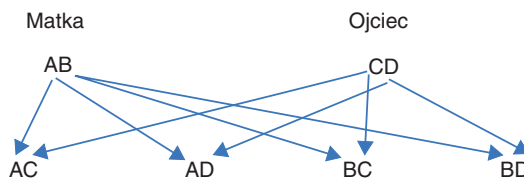
Rys. 3.1 Rodzaje dawców

obcego. Ze względu na dziedziczenie mendlowskie¹ (chromosomowe) typów HLA, w pierwszej kolejności należy szukać potencjalnego dawcy wśród najbliższych krewnych (Rys. 3.2). Nasz typ HLA jest dziedziczony po rodzicach – jeden haplotyp od każdego z rodziców daje jedną szansę na cztery, że rodzeństwo może być wobec siebie zgodne.

Tabela 3.1 przedstawia dużą różnorodność i liczbę zidentyfikowanych alleli HLA (wariantów genu). Typowanie HLA może zostać wykonane metodą serologiczną bądź w oparciu o DNA; obecnie większość typowań HLA wykonuje się w oparciu o DNA.

Tabela 3.2 przedstawia przykład nazewnictwa stosowanego w przypadku typowania HLA. Typowanie HLA ma na celu ustalenie zgodności biorców i dawców pod kątem antygenów HLA-A, -B i -C (typowanie klasy I) oraz HLA-DR, -DQ i -DP (typowanie klasy II). Zastosowane nazewnictwo obejmuje nazwę genu, gwiazdkę, a następnie czterocyfrową nazwę allelu; pierwsze dwie cyfry wskazują grupy serologiczne, a ostatnie dwie cyfry – numer allelu w grupie.

W kontekście zgodności opisujemy potencjalnych dawców jako w pełni zgodnych (6/6 w przypadku pokrewieństwa albo 10/10 w przypadku dawcy niespokrewnionego), z niezgodnością jednego albo dwóch antygenów bądź ze zgodnością haplotypu

**Rys. 3.2** Typowanie HLA**Tabela 3.1** Liczba obecnie nazwanych alleli HLA w każdym locus (kwiecień 2011 r.)

Locus HLA	Liczba alleli klasy I	Locus HLA	Liczba alleli klasy II
HLA-A	1601	HLA-DRB	1027
HLA-B	2125	HLA-DQA1	44
HLA-C	1102	HLA-DQB1	153
		HLA-DPA1	32
		HLA-DPB1	149

Opracowano na podstawie: podręcznik EBMT, wydanie 6 (2012), strona 76

Tabela 3.2 Przykład nazewnictwa stosowanego w przypadku HLA i jego powiązanie z technikami typowania HLA

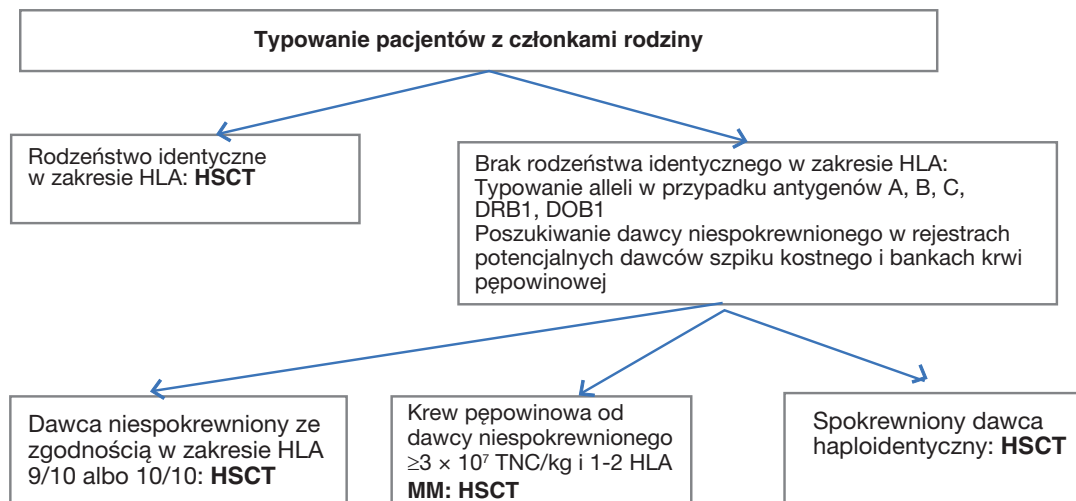
Metoda typowania	Nazewnictwo
Serologiczna	A1
W oparciu o DNA: niska rozdzielczość	A*01
W oparciu o DNA: niska rozdzielczość	A*01:01/01:4 N
W oparciu o DNA: niska rozdzielczość	A*01:01

Opracowano na podstawie: podręcznik EBMT, wydanie 6 (2012), strona 77

¹ Dziedziczenie mendlowskie polega na dziedziczeniu dwóch alleli: po jednym od każdego z rodziców. Allele te mogą być takie same albo różne.

(tj. 3/6 albo 5/10). Poniższy przykład przedstawia pacjenta i potencjalnego dawcę z rodzeństwa.

Poniżej przedstawiono przykładowe opisy stopnia zgodności w zakresie HLA między biorcą a potencjalnym dawcą.



Opracowano na podstawie: podręcznik EBMT, 2012, strona 102

Możliwość posiadania odpowiednio zgodnego dawcy z rodzeństwa różni się w zależności od pochodzenia etnicznego, ponieważ występujące odrębne typy HLA różnią się w zależności od grup etnicznych i wielkości rodziny. Jeśli odpowiednio zgodny dawca z rodzeństwa nie jest dostępny, można przeszukać spisy dobrowolnych dawców niespokrewnionych, które stanowią część rejestru Bone Marrow Donors Worldwide. Obecnie te spisy obejmują ponad 39 milionów zarejestrowanych dobrowolnych dawców niespokrewnionych i produktów krwi pępowinowej.

Gragert i wsp. (2014) opublikowali dane dotyczące szans na zidentyfikowanie odpowiednio zgodnego dawcy w przypadku biorcy wymagającego

allogenicznego HSCT. W przypadku osób pochodzenia kaukaskiego szanse na znalezienie potencjalnego dawcy są stosunkowo duże, jednakże w przypadku niektórych grup etnicznych prawdopodobieństwo znalezienia dawcy zgodnego poprzez poszukiwanie dawcy niespokrewnionego jest znacznie niższe. Doprowadziło to do zwiększonego udziału alternatywnych dawców, np. dawców haploidentycznych, albo alternatywnych źródeł komórek, np. komórek macierzystych z krwi pępowinowej. Zastosowanie przeszczepienia od dawcy haploidentycznego z udoskonalonym kondycjonowaniem i profilaktyką GvHD oznacza istnienie potencjalnego dawcy haploidentycznego w przypadku niemal wszystkich pacjentów (Tabela 3.3).

Tabela 3.3 Prawdopodobieństwo zidentyfikowania dorosłych dawców i jednostek krwi pępowinowej zgodnych w zakresie HLA

Pochodzenie rasowe i etniczne populacji w USA	Prawdopodobieństwo zidentyfikowania dorosłego dawcy ^a		Prawdopodobieństwo zidentyfikowania jednostki krwi pępowinowej w przypadku pacjentów w wieku ≥20 lat ^b			Prawdopodobieństwo zidentyfikowania jednostki krwi pępowinowej w przypadku pacjentów w wieku <20 lat		
	Zgodność w zakresie HLA 8/8	Zgodność w zakresie HLA ≥7/8	Zgodność w zakresie HLA 6/6	Zgodność w zakresie HLA ≥5/6	Zgodność w zakresie HLA ≥4/6	Zgodność w zakresie HLA 6/6	Zgodność w zakresie HLA ≥5/6	Zgodność w zakresie HLA ≥4/6
				Procent				
Osoby białe pochodzenia europejskiego	75	97	17	66	96	38	87	99
Osoby pochodzenia bliskowschodniego albo północnoafrykańskiego	46	90	6	46	91	18	75	98
Afroamerykanie	19	76	2	24	81	6	58	95
Afrykanie	18	71	1	23	81	5	56	95
Osoby czarnoskóre z Ameryki Południowej albo Środkowej	16	66	2	27	82	7	58	96
Osoby czarnoskóre pochodzenia karaibskiego	19	74	1	24	81	6	58	95
Osoby pochodzenia chińskiego	41	88	6	44	91	19	77	98
Osoby pochodzenia koreańskiego	40	87	5	39	89	17	73	98
Osoby pochodzące z Azji Południowej	33	84	4	41	90	14	73	98
Osoby pochodzenia japońskiego	37	87	4	37	88	16	72	97
Osoby pochodzenia filipińskiego	40	83	5	42	89	19	76	98
Osoby pochodzenia południowo-wschodnioazjatyckiego	27	76	3	37	89	12	70	98
Osoby pochodzenia wietnamskiego	42	84	6	44	89	20	76	98
Osoby pochodzące z Hawajów albo Wysp Pacyfiku	27	72	3	32	84	10	64	96
Osoby pochodzenia meksykańskiego	37	87	6	45	91	19	75	98
Latynosi z Ameryki Południowej albo Środkowej	34	80	5	43	90	17	73	98
Latynosi pochodzenia karaibskiego	40	83	5	40	89	17	71	98
Rdzeni mieszkańcy Ameryki Północnej	52	91	10	54	93	25	80	99
Rdzeni mieszkańcy Ameryki Południowej albo Środkowej	49	87	11	53	93	26	79	98
Rdzeni mieszkańcy Karaibów	32	77	4	35	86	14	66	97
Rdzeni mieszkańcy Alaski	36	83	7	47	91	18	75	98

Gragert i wsp. 2014.

^aDane odzwierciedlają prawdopodobieństwo zidentyfikowania dostępnego dorosłego dawcy^bDane odzwierciedlają prawdopodobieństwo zidentyfikowania jednostki z odpowiednią dawką komórek

3.3 Kryteria kwalifikacyjne w przypadku typowania HLA potencjalnych dawców spokrewnionych

Każda instytucja stosuje własne wymagania dotyczące kryteriów kwalifikacyjnych do typowania HLA; powinna być również dostępna miejscowa polityka. Głównym kryterium kwalifikacyjnym jest gotowość do poddania się badaniom – co nie oznacza zgody na dawstwo – oraz niewystępowanie u potencjalnego dawcy żadnych schorzeń, które mogą stanowić

zagrożenie lub ryzyko dla biorcy albo które same w sobie mogą ulec zaostreniu na skutek procedury dawstwa. W rezultacie potencjalni dawcy, u których w przeszłości występował nowotwór złośliwy albo u których obecnie występuje choroba autoimmunologiczna, powinni zostać wykluczeni albo rozważani ze szczególną uwagą. Stosowne wytyczne można znaleźć na stronie <https://share.wmda.info/display/DMSR/WMDA+Donor+Medical+Suitability+Recommendations+Main+page>

Dawcy z rodzeństwa aktywnie uczestniczą w poszukiwaniu sposobu na wyleczenie swojego rodzeństwa, ale są przez to narażeni na inwazyjny zabieg medyczny, który może prowadzić do stresu i niepokoju oraz stawia ich w skomplikowanej sytuacji. Chociaż może to mieć korzystny wpływ na dawcę i rodzinę jako całość, dawcy często czują się odpowiedzialni za wynik leczenia biorcy.

W odniesieniu do dawców niespokrewnionych, każdy rejestr stosuje własne kryteria włączenia/wyłączenia, ale zazwyczaj są one zgodne z zaleceniami Światowego Stowarzyszenia Dawców Szpiku (World Marrow Donor Association, WMDA), na którego stronie internetowej znajdują się kompleksowe wytyczne dotyczące kryteriów kwalifikacyjnych w przypadku dawców. Aby zostać uwzględnionym w rejestrze jako dobrowolny dawca komórek macierzystych krwi, konieczne jest spełnianie poniższych warunków:

- wiek od 18 do 60 lat (ograniczenia wiekowe mogą różnić się w zależności od kraju);
- dobry stan zdrowia;
- gotowość do oddania komórek macierzystych *dowolnemu* pacjentowi w potrzebie.

Aby oddać krew pępowinową, przyszła matka musi co do zasady spełniać następujące warunki:

- wiek powyżej 18 lat;
- dobry stan zdrowia;
- niepowikłany przebieg ciąży;
- rejestracja na długo przed rozpoczęciem porodu.

3.4 Algorytm doboru i wyboru dawców

Na dobór dawcy wpływa wiele czynników, a dzięki dostępnym obecnie źródłom dawców możliwość zaoferowania HSCT została rozszerzona na prawie wszystkich pacjentów, którzy tego potrzebują (Apperley i wsp. 2012).

3.4.1 Wybór dawcy

Główne czynniki warunkujące dobór dawcy spokrewnionego bądź niespokrewnionego są następujące:

„Idealny” dawca nie istnieje – żaden stosowany obecnie algorytm nie zagwarantuje pozytywnych rezultatów w każdym przypadku.

3.4.2 Zgodność w zakresie HLA

Najistotniejszym czynnikiem decydującym o powodzeniu i ogólnych wynikach leczenia jest stopień zgodności pomiędzy dawcą a biorcą.

1. Większość danych sugeruje, że najlepszym wyborem jest zgodność 10/10.
2. W wielu okolicznościach zgodność 9/10 można uznać za równie dobrą jak 10/10, ale ważne jest, gdzie ta niezgodność występuje. Wykazano, że w przypadku niezgodności w zakresie HLA-DQB1 wystąpienie niekorzystnych skutków jest najmniej prawdopodobne. Gorsze wyniki leczenia obserwowano w przypadku niezgodności w obrębie klasy I. Wybór niezgodności pod kątem HLA-A, -B albo -C powinien opierać się na wynikach badań prowadzonych lokalnie i doświadczeniu, ponieważ może on być zależny od populacji albo grupy etnicznej.
3. Dwie niezgodności albo więcej wiążą się z uzyskiwaniem gorszych wyników leczenia (Shaw 2009).

3.4.3 Status zakażenia cytomegalowirusem (CMV)

Wirus cytomegalii (cytomegalovirus, CMV) jest powszechnie występującym wirusem, którym zarazić się może prawie każdy. Większość osób nie wie, że w ich organizmie występuje CMV, ponieważ wirus ten rzadko wywołuje objawy. Jednakże w przypadku ciąży albo osłabionego układu odpornościowego CMV stanowi powód do niepokoju. Po zakażeniu CMV wirus pozostaje w organizmie przez całe życie.

Jeśli to możliwe, para dawca-biorca powinna być zgodna pod względem CMV, przy czym preferowany jest dawca zgodny pod kątem statusu CMV, tj. dawca CMV-ujemny dla CMV-ujemnego biorcy. Status CMV dawcy jest mniej ważny w przypadku biorcy CMV-dodatniego, ale istnieją pewne dowody wskazujące, że dawca CMV-dodatni powinien być preferowany w przypadku biorcy CMV-dodatniego, ponieważ może chronić pacjenta przed zakażeniem CMV (Rovira i wsp. 2012). Analiza wykazała, że wcześniejsza ekspozycja dawcy na CMV istotnie zmniejsza ryzyko reaktywacji CMV u biorców CMV-dodatnich, ponieważ odporność na CMV wydaje się być przenoszona wraz z komórkami dawcy i chroni biorców CMV-dodatnich przed reaktywacją.

3.4.4 Grupa krwi

Brak zgodności pod względem grupy krwi nie stanowi przeciwwskazania do HSCT, a dane dotyczące znaczenia niezgodności grup krwi w odniesieniu do nawrotu choroby po HSCT są sprzeczne; większość badań sugeruje jednak, że nie ma ono wpływu na wyniki HSCT (Kulkarni i Treleaven 2009).

Zgodność w zakresie dawcy i biorcy pod względem grupy krwi może być korzystna dla biorcy, ponieważ może ograniczyć liczbę przetoczeń i okres uzależnienia od przetoczeń po HSCT. Zgodność pod względem grupy krwi jest ważnym czynnikiem w przypadku przeszczepów, w których produktem z wyboru są komórki macierzyste szpiku kostnego, ponieważ eliminuje konieczność usuwania z produktu czerwonych krwinek w celu zmniejszenia ryzyka hemolizy wewnątrznaczyniowej u biorcy (Wang i wsp. 2018).

3.4.5 Zgodność pod względem płci

Zgodność dawcy i biorcy pod względem płci jest postrzegana jako ważny czynnik w odniesieniu do śmiertelności okołoprzeszczepowej (transplant-related mortality, TRM), przy czym wykazano, że połączenie biorcy płci męskiej z dawczynią wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia przewlekłej GvHD i wyższym wskaźnikiem TRM, ale niekoniecznie ze zmniejszonym ryzykiem nawrotu w przypadku wszystkich chorób. W związku z tym w miarę możliwości preferuje się dawców płci męskiej, zwłaszcza w przypadku biorców płci męskiej (Ayuk i Balduzzi 2019).

3.4.6 Liczba wcześniejszych ciąż

Jeśli dostępne są tylko dawczynie, zaleca się w miarę możliwości wybór nieródki, ponieważ w przypadku kobiet posiadających potomstwo istnieje większe prawdopodobieństwo wytworzenia przeciwciał swoistych wobec HLA wskutek ekspozycji na antygeny płodu w macicy. Przyjmuje się, że w przypadku biorców (zarówno mężczyzn, jak i kobiet), którzy przyjmują HSCT od dawczyń posiadających potomstwo, istnieje wyższe ryzyko wystąpienia przewlekłej GvHD (Kollman i wsp. 2001).

3.4.7 Wiek

Im młodszy dawca w momencie dawstwa na potrzeby HSCT, tym korzystniejsze wyniki leczenia po zabiegu

HSCT. Wydaje się, że ryzyko wystąpienia ostrej GvHD (stopnia 3 albo wyższego) i przewlekłej GvHD jest wyższe, a całkowity czas przeżycia może być krótszy wraz ze wzrostem wieku dawcy (Kollman i wsp. 2001).

3.4.8 Ocena dawcy

Wszyscy dawcy powinni zostać poddani ocenie medycznej i wyrazić zgodę niezależnie od zespołu medycznego biorcy. Maksyma „Nie szkodzić” w przypadku dawcy stanowi zasadę nadrzędną i żaden dawca nie powinien zostać wybrany, jeśli istnieje ryzyko nasilenia albo zaostrzenia u niego potencjalnego problemu medycznego.

Tabela 3.4 zawiera wykaz badań, które należy wykonać w przypadku wszystkich dawców. Istnieje obawa, że dawcy spokrewnieni mogą nie zawsze otwarcie udzielać informacji o stanie swojego zdrowia, ponieważ nie chcą uniemożliwić przeprowadzenia przeszczepienia u swojego krewnego. Mogą u nich również występować schorzenia, o których nie poinformowali swojej rodziny. Obowiązkowe

Tabela 3.4 Badania wykonywane u dawcy przed przeszczepem

Oznaczenie grupy krwi i badanie przesiewowe pod kątem przeciwciał
Badania krzepliwości
Badanie morfologiczne krwi
Pełne/potwierdzające typowanie HLA
Próby czynnościowe wątroby
Stężenie mocznika i kreatyniny
Test ciążowy
Badania serologiczne pod kątem drobnoustrojów:
Cytomegalowirus
Wirus Epsteina-Barr
Antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B i przeciwciała przeciwko antygenowi rdzeniowemu
Antygen wirusa zapalenia wątroby typu C
HIV
Wirus ludzkiej białaczki z komórek T (human T-cell leukemia virus, HTLV)
Badanie przesiewowe pod kątem krętków
Wirus opryszczki pospolitej
Wirus ospy wietrznej i półpaśca
Pierwotniaki z rodzaju Toxoplasma
Prześwietlenie klatki piersiowej
Elektrokardiogram
<i>W określonych okolicznościach</i>
Badania cytogenetyczne pod kątem łamliwości chromosomów w przypadku występowania w rodzinie
Badanie szpiku kostnego
Echokardiogram lub badanie MUGA
Elektroforeza hemoglobiny
Badania czynności płuc
Badanie przesiewowe pod kątem hemoglobinopatii

przesiewowe badania wirusologiczne są wymagane w przypadku wszystkich dawców – w niektórych krajach mogą być wymagane konkretne albo dodatkowe badania, np. badania przesiewowe pod kątem wirusa Zachodniego Nilu, jeśli dawca przebywa na obszarze zagrożonym bądź jeśli wymagają tego przepisy danego kraju, np. badanie Tri-NAT.

3.5 Okoliczności szczególne

3.5.1 Badania przesiewowe w przypadku dawców w podeszłym wieku

Jako że obecnie ponad 25% zabiegów HSCT jest wykonywanych z udziałem biorców w wieku >55 lat, zwiększa się również prawdopodobieństwo wyższego wieku dobranych dawców z rodzeństwa. Ta grupa dawców jest bardziej narażona na choroby związane z wiekiem, i konieczne mogą być dodatkowe badania w celu ograniczenia ryzyka wystąpienia choroby pochodzącej od dawcy, np. przeniesienia na biorcę choroby o podłożu immunologicznym, takiej jak astma albo łuszczyca, oraz ograniczenia ryzyka związanego z dawstwem w przypadku dawcy. Badania te obejmują: oznaczenie stężenia PSA (swoisty antygen sterczowy, prostate-specific antigen) u mężczyzn, badanie pod kątem krwi utajonej w kale, ewentualne pobranie próbki aspiracyjnej szpiku kostnego w przypadku uzyskania nieprawidłowych wyników, elektroforezę białek oraz badanie TK klatki piersiowej w przypadku stwierdzonego w wywiadzie palenia tytoniu. Worel i wsp. 2015.

3.5.2 Badania przesiewowe dawców pediatrycznych

Pediatryczni dawcy z rodzeństwa stanowią wyjątkową grupę, która stawia szczególne wyzwania przed zespołem HSCT i rodziną, a w przypadku której doniesienia są ograniczone. Rodzice dawcy pediatrycznego znajdują się w trudnej sytuacji, ponieważ muszą wyrazić zgodę zarówno na dawstwo, jak i na przeszczepienie. JACIE i inne specjalistyczne organy regulacyjne sugerują korzystanie z usług niezależnej osoby oceniającej i rzecznika dawcy w przypadku dawców pediatrycznych, aby zapewnić spełnienie potrzeb i ochronę dawców pediatrycznych. Hutt i wsp. (2015) twierdzą, że trudne doświadczenie, jakim jest HSCT, ma długotrwały wpływ na całą rodzinę, wskazując na potrzebę obserwacji kontrolnej i wsparcia psychologicznego. Istnieje możliwość

występowania uderzających różnic pomiędzy postrzeganiem przez dawców i rodziców sytuacji, w której dawca czuje bliższą więź z biorcą i czuje się za niego odpowiedzialny, albo faktu, że biorca ma wobec niego dług wdzięczności. Rodzice troszczą się o dwójkę dzieci i często uważają, że proces dawstwa ma pozytywny wpływ na życie rodzinne, nie rozumiejąc negatywnego wpływu, jaki może on wyrzucić na dawcę odczuwającego presję związaną z dawstwem bądź mającego poczucie odpowiedzialności.

Potrzeby dawców pediatrycznych pozostają czasem niezaspokojone, ponieważ rodzice i pracownicy ochrony zdrowia nie zawsze są w stanie określić, jak wpłynie na nich proces dawstwa. Podobnie jest również w przypadku dawców dorosłych, choć posiadają oni przynajmniej doświadczenie życiowe i wiedzę umożliwiającą im przepracowanie tej sytuacji i poradzenie sobie z uczuciami w taki sposób, w jaki dziecko często nie jest w stanie tego zrobić.

3.5.3 Poufność

Należy oddzielić od siebie kwestie opieki oraz udzielania informacji pacjentom poddawany HSCT od tych samych działań wobec ich dawców. Pracownicy ochrony zdrowia muszą zminimalizować wpływ swój, a także biorcy i innych członków rodziny, który mógłby utrudnić potencjalnym dawcom podjęcie decyzji dotyczącej dawstwa. Rodziny to złożone jednostki, a potencjalni dawcy i biorcy mogą czuć się wyobcowani albo ulegać wpływom, z kolei dawcy mogą czuć się zobligowani do dawstwa. Model opieki niezależny od biorcy (tj. niezależna ocena medyczna i doradztwo udzielane potencjalnemu dawcy) zwiększa poczucie bezpieczeństwa potencjalnych dawców i umożliwia wyrażenie świadomej zgody albo odmowę dawstwa. Niezbędne jest oddzielenie opieki nad dawcą od opieki nad biorcą, tak aby można było skupić się na każdej z tych osób. Prywatność dawcy musi być szanowana i chroniona, a wszyscy potencjalni dawcy powinni zostać poinformowani o całościowym procesie na etapie typowania HLA.

3.5.4 Zgoda i kwalifikacja dawcy

Wszyscy dawcy powinni zostać poddani weryfikacji i wyrazić zgodę przed rozpoczęciem chemioterapii kondycjonującej u biorcy. Powinni oni zostać poddani kwalifikacji medycznej i rozumieć konsekwencje wycofania swojej zgody albo udziału po rozpoczęciu kondycjonowania biorcy.

3.5.5 Źródło komórek macierzystych

Choć jest ono przede wszystkim podyktowane oceną medyczną przeszczepu i rodzajem HSCT, któremu poddawany jest biorca, dawca również będzie mieć wpływ na tę decyzję. Dawca ma możliwość wyboru preferowanej metody dawstwa i należy omówić je obie. U dawcy mogą również występować problemy medyczne wpływające na źródło komórek, np. dawcy z poważnymi urazami albo problemami w obrębie kręgosłupa mogą nie kwalifikować się do pobrania szpiku kostnego, a dawcy niespokrewnieni, w przypadku których nie można uzyskać odpowiedniego obwodowego dostępu żylnego, mogą nie chcieć założenia dostępu centralnego, przez co nie będą się kwalifikować do aferezy.

3.6 Podsumowanie

Allogeniczny HSCT to standardowa metoda leczenia w przypadku wielu chorób złośliwych i niezłośliwych. Dobór dawcy jest złożoną kwestią o daleko idących konsekwencjach zarówno dla biorcy, jak i dawcy.

Bibliografia

- Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T. Haematopoietic stem cell transplantation. 6th ed; 2012.
- Ayuk F, Balduzzi A. Donor selection for adults and pediatrics. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kroger N, editors. The EBMT handbook. Switzerland: Springer; 2019.
- Gragert L, et al. HLA match likelihoods for hematopoietic stem-cell grafts in the U.S. registry. *N Engl J Med*. 2014;371(4):339–48.
- Hutt D, Nehari M, Munits-Shenkar D, Akalay Y, Toren A, Bielei B. Haematopoietic stem cell donation: psychological perspectives of paediatric sibling donors and their parents. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50:1–6.
- Kisch AM. Allogeneic stem cell transplant. In: Patient and sibling donors perspective. Malmö: Malmö University; 2015.
- Kollman C, Howe CW, Ansetti C, et al. Donor characteristics as risk factors in recipients after transplantation of bone marrow from unrelated donors. *Blood*. 2001;98:2043–51.
- Kulkarni S, Treleaven J. Patient selections: preliminary interview and screening of patient and donor. In: Treleaven J, Barrett AJ, editors. Haematopoietic stem cell transplantation in clinical practice. Churchill Livingstone: Elsevier; 2009.
- Rovira M, Mensa J, Carreras E, Infections in HSCT In: Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T. The EBMT Handbook: Haematopoietic stem cell transplantation. 6th revised ed. 2012.
- Shaw B. Human leukocyte antigen matching, compatibility testing and donor selection. In: Treleaven J, Barrett AJ, editors. Haematopoietic stem cell transplantation in clinical practice. Elsevier; Edinburgh: Churchill Livingstone; 2009.
- Wang Y, Wu DP, Liu QF, et al. Donor and recipient age, gender and ABO incompatibility regardless of donor source: validated criteria for donor selection for haematopoietic transplants. *Leukemia*. 2018;32:492–8.
- Worel N, et al. Suitability criteria for adult related donors: a consensus statement from the worldwide network for blood and marrow transplantation standing committee on donor issues. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21:2052–60.

Otwarty dostęp Niniejszy rozdział udostępniany jest na warunkach licencji Creative Commons Attribution 4.0 International (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), która zezwala na wykorzystywanie, udostępnianie, dostosowywanie, rozpowszechnianie i powielanie na dowolnym nośniku i w dowolnym formacie, pod warunkiem odpowiedniego wskazania oryginalnych autorów i źródeł, podania łącza do licencji Creative Commons i wskazania, czy wprowadzono jakieś zmiany.

Obrazy czy inne materiały podmiotów zewnętrznych zawarte w tym rozdziale są objęte licencją Creative Commons dotyczącą rozdziału, o ile nie wskazano inaczej w przypadku konkretnego materiału. Jeżeli materiały nie są objęte licencją Creative Commons dotyczącą rozdziału, a ich zamierzone zastosowanie nie jest dozwolone na mocy przepisów ustawowych albo przekracza dozwolone wykorzystanie, należy uzyskać zgodę bezpośrednio od posiadacza praw autorskich.



Przygotowanie do przeszczepu

4

Caroline Bompont, Alberto Castagna, Daphna Hutt, Angela Leather, Merja Stenvall, Teija Schröder, Eugenia Trigos Arjona i Ton Van Boxtel

Streszczenie

Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (haematopoietic stem cell transplantation, HSCT) to złożona procedura, która obejmuje długą i skomplikowaną ścieżkę pacjenta oraz interwencje wykonywane przez wielu pracowników ochrony zdrowia. W tym zespole wielospecjalistycznym koordynator transplantacyjny (którym zwykle jest pielęgniarka) jest „zasadniczym

rdzeniem”, sercem i niezbędnym kręgosłupem tej procedury; jest podstawowym składnikiem przeszczepu, który zapewnia sprawne pokonanie ścieżki i należyty przekaz informacji. Korzystne jest przekazanie pacjentom informacji na temat procedury w formie pisemnej przed wizytą w ośrodku albo w jej trakcie, aby umożliwić pacjentom i ich krewnym zastanowienie się przed rozmowami. Przeszczepienie wiąże się z istotnym ryzykiem zachorowalności i zgonu, które należy rozważyć w odniesieniu do „potrzeby” wykonania przeszczepu, w oparciu o ryzyko związane z chorobą w porównaniu z ryzykiem związanym z przeszczepieniem. Należy również przeprowadzić oceny przed przeszczepieniem, których wyniki – wraz z odpowiednią kwalifikacją medyczną dawcy i dostępnością komórek – są niezbędne do stwierdzenia, że przeszczepienie jest wykonalną opcją i może zostać bezpiecznie przeprowadzone. Zajmowanie się zachowaniem płodności po rozpoznaniu nowotworu jest często trudne, a kwestia ta jest jeszcze bardziej złożona w przypadku pacjentów pediatrycznych. Grupa Robocza ds. Chorób Wieku Dziecięcego (Paediatric Diseases Working Party, PDWP) zaleca, aby każdemu pacjentowi poddawanemu HSCT było oferowane poradnictwo w zakresie możliwości zachowania płodności.

Niniejszy rozdział koncentruje się również na dostępie naczyniowym pod kątem optymalnego leczenia pacjentów hematologicznych, ponieważ bez niego nie można prowadzić leczenia komórkami macierzystymi. Ciągłe postępy w hematologii stanowią źródło trudnych dylematów etycznych dotyczących końca życia, opieki paliatywnej, informacji dla pacjenta, wątpliwości dawcy i bezstronności oraz kwestii związanych z ryzykiem, na jakie narażamy naszych pacjentów. Personel pielęgniarski odgrywa kluczową rolę w edukacji pacjentów, zapewnia wsparcie i poradnictwo przed i po przeszczepieniu, planuje hospitalizację i konsultację. Pełni również

C. Bompont (✉)

Ośrodek HSCT, Szpital Saint Eloi, Montpellier, Francja

Adres e-mail: c-bompont@chu-montpellier.fr

A. Castagna

Oddział Hematoonkologii Dziecięcej i HSCT,

AOUI w Weronie, Weronia, Włochy

Adres e-mail: alberto.castagna@aovr.veneto.it

D. Hutt

Wydział Hematoonkologii Pediatrycznej i BMT,

Szpital Dziecięcy im. Edmonda i Lily Safra,

Sheba Medical Center, Tel-HaShomer, Izrael

Adres e-mail: daphna.hutt@sheba.health.gov.il

A. Leather

The Christie NHS Foundation Trust,

Manchester, Wielka Brytania

Adres e-mail: angela.leather@nhs.net

M. Stenvall

Oddział Hematologii Dziecięcej, Onkologii

i Transplantacji Komórek Macierzystych,

Szpital Uniwersytecki, Helsinki, Finlandia

Adres e-mail: merja.stenvall@hus.fi

T. Schröder · E. T. Arjona

Hospital Universitario y Politécnico de LA FE,

Walencja, Hiszpania

Adres e-mail: teija.schroder@hus.fi

T. Van Boxtel

Uniwersyteckie Centrum Medyczne w Utrechcie,

Utrecht, Holandia

Adres e-mail: ton@wocova.com

funkcje edukatorów i wzorów do naśladowania dla studentów pielęgniarstwa oraz dzieli się wiedzą zgodnie z politykami miejscowymi i wytycznymi JACIE.

Słowa kluczowe

Koordinator transplantacyjny · Pielęgniarka · Zespół wielospecjalistyczny · Etyka · Złożona procedura · Dostęp żylny

4.1 Rola koordynatora transplantacyjnego

Do sprawnego funkcjonowania programu HSCT niezbędny jest co najmniej jeden koordinator transplantacyjny. Koordinator pełni funkcje mediatora, edukatora i osoby do kontaktu dla pacjenta i jego rodziny od momentu, w którym zaczyna być rozważane przeszczepienie, do momentu przyjęcia pacjenta do szpitala. Koordinator powinien sprawić, aby procedura HSCT była dla pacjenta i jego rodziny jak najmniej problematyczna. Koordinator może nadal uczestniczyć w procesie podczas pobytu pacjenta w szpitalu i często będzie zaangażowany w koordynację obserwacji kontrolnej po HSCT.

Zadaniem koordynatora transplantacyjnego jest dopilnowanie, aby w przypadku każdego pacjenta poddanego przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) i jego rodziny poszczególne etapy procesu przebiegały sprawnie, tak aby pacjenci byli odpowiednio przygotowani fizycznie i psychicznie do leczenia. Wiele koordynatorów transplantacyjnych to pielęgniarki specjalistyczne, które koncentrują się na indywidualnych potrzebach pacjenta i jego rodziny, jednak niektóre ośrodki zatrudniają personel medyczny, który organizuje zabiegi przeszczepienia. Koordinatorzy transplantacyjni zajmują się opieką i zarządzaniem na poziomie ogólnym, informują i edukują pacjenta, posiadają całościową wiedzę o pacjencie, uczestniczą w szczególnych albo zaawansowanych czynnościach pielęgniarstwie (pobieranie próbek szpiku kostnego, typowanie HLA, opieka nad biorcą przeszczepu) oraz koordynują całą logistykę przeszczepu.

Koordinator transplantacyjny zapewnia, że po chemioterapii wysokodawkowej albo leczeniu immunosupresyjnym, któremu zostanie poddany pacjent, będzie dostępne odpowiednie źródło komórek.

Koordinator transplantacyjny wspomaga edukację pacjentów i koordynację całej opieki, a jego rola

wzmacnia funkcję pielęgniarstwa klinicznego, w którym kładzie się nacisk na specjalizację w jasno określonym obszarze opieki.

Koordinator transplantacyjny opiekuje się również dawcą, wita go i towarzyszy mu w procedurach: informowaniu, ocenach, zwrocie kosztów i psychologicznej obserwacji kontrolnej. Jednak w niektórych ośrodkach wsparcie dawcy powinno być prowadzone przez osobę, która nie opiekuje się pacjentem, aby umożliwić zachowanie poufności dawcy i brak przymusu oraz zapewnić, że dawca będzie traktowany jako osoba, a nie tylko jako towar.

Koordinatorzy transplantacyjni uczestniczą w tworzeniu narzędzi informacyjnych dla pacjenta i dawcy, które są oceniane pod kątem dokładnej wiedzy na temat potrzeb pacjentów. Koordinator transplantacyjny aktywnie uczestniczy w procesie ubiegania się przez ośrodki transplantacyjne o akredytację JACIE, pisząc i oceniając standardowe procedury operacyjne oraz dbając o spełnianie i wdrażanie standardów.

W ciągu ostatnich dziesięciu lat ośrodki transplantacyjne w całej Europie inwestowały w nowe miejsca pracy dla personelu pielęgniarskiego, który mógłby dbać o jakość, ciągłość i koordynację opieki, stanowić łącznik między wszystkimi członkami zespołu transplantacyjnego (m.in. lekarzami, pielęgniarkami, specjalistami terapii komórkowej, immunologiem, radioterapeutami) i aktywnie uczestniczyć w procesie akredytacji.

Koordynacja przeszczepów jest zgodna z duchem zaawansowanej praktyki, ponieważ stanowi uznanie specjalistycznej wiedzy pielęgniarki koordynującej. W hematologii jest to niezbędne ogniwo w procesie przed przeszczepieniem allogenicznym, które zapewnia wsparcie pacjentowi i dawcy, a także realizację każdego z etapów i koordynację osób uczestniczących w procesie. Są to nowe zawody, które oferują pielęgniarkom interesujące perspektywy realizacji wszystkich ich umiejętności organizacyjnych i interpersonalnych.

4.2 Informacje i zgoda

Uznaje się, że korzystne jest przekazanie pacjentom informacji w formie pisemnej przed wizytą w ośrodku albo w jej trakcie, aby umożliwić pacjentom i ich krewnym zastanowienie się nad rozmowami oraz dać im możliwość sformułowania i zadawania pytań (Patient Information Forum 2010). Dobrą praktyką jest odbycie dogłębnych rozmów z pacjentami co najmniej

dwukrotnie przed uzyskaniem zgody na przeszczepienie i przyjęciem do szpitala. Często źródłem informacji dla pacjentów jest koordynator transplantacyjny, ponieważ mogą oni dzwonić do niego i zadawać pytania, gdy tylko się one pojawiają. Dostępnych jest wiele dobrych ulotek informacyjnych dla pacjentów i ich krewnych, które pozwalają uzyskać ogólne informacje na temat procedury; niektóre z nich są ogólne, a inne dostosowane do danej choroby. W stosownych przypadkach należy oferować pacjentom informacje na wczesnym etapie procesu związanego z transplantacją. Zgoda na przeszczepienie musi zostać uzyskana przed przyjęciem pacjenta do szpitala, a w przypadku przeszczepów allogenicznym, również zanim dawca rozpocznie jakąkolwiek terapię mobilizacyjną. W każdym kraju obowiązują inne przepisy, a wytyczne w tym zakresie będą dostępne w ośrodku. Zgodę powinien uzyskać personel medyczny, który odbył odpowiednie, udokumentowane szkolenie w zakresie zgody na leczenie i badania. Zwykle w przypadku zgody na przeszczepienie, ze względu na złożoność tej procedury i istotne ryzyko zgonu, za uzasadnione uznaje się, aby zgodę uzyskał konsultant pacjenta albo wyznaczony przez niego zastępca, aby zagwarantować, że wszystkie znane czynniki i wątpliwości zostaną odpowiednio uwzględnione.

Zgoda i informacje przekazywane pacjentowi powinny być wyważone względem ryzyka związanego z chorobą. Wskazania i odpowiedniość potencjalnych kandydatów do przeszczepu określa się zgodnie z wytycznymi EBMT i miejscową polityką. Decyzje podejmują zespoły medyczne przy udziale innych członków zespołu wielospecjalistycznego w oparciu o wytyczne EBMT, jednak to pacjent musi wyrazić zgodę i posiadać pełne informacje na temat procesu, a ostateczna decyzja o podjęciu działań powinna zawsze należeć do pacjenta, któremu należy zapewnić odpowiednie wsparcie i wskazówki.

Podczas procesu uzyskiwania zgody pacjenci powinni zostać poinformowani o przyczynie przeszczepienia oraz zagrożeniach i potencjalnych korzyściach związanych z tą procedurą; będą one różnić się w zależności od kondycjonowania, indywidualnych czynników ryzyka i wybranego dawcy. Informacje powinny dotyczyć (między innymi) ryzyka choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (graft versus host disease, GVHD), zakażenia, krwawienia, niewydolności wielonarządowej, niepłodności, utraty włosów, bólu i możliwości zgonu.

Ważna jest również zgoda na gromadzenie danych, która jest zgodna z ustawą o ochronie danych z 1998 r. i umożliwia EBMT gromadzenie anonimowych informacji o przeszczepach, grupach chorób i wynikach leczenia, które umożliwią dalsze postępy

i śledzenie trendów oraz zapewnią możliwości badań w przyszłości. Pacjenci powinni wyrazić zgodę na przesyłanie tych informacji przez ich ośrodek.

4.3 Informacje i zgody w przypadku populacji pediatrycznej

Świadoma zgoda jest kluczowym elementem praktyki w opiece zdrowotnej. Zgoda rodziców i przyzwolenie udzielane przez dzieci jest aktywnym procesem, który pozwala zaangażować zarówno dorosłych, jak i dzieci w zapewnianą im opiekę zdrowotną. Praktyka pediatryczna jest wyjątkowa, ponieważ dojrzewanie rozwojowe umożliwia z czasem uwzględnianie w coraz większym stopniu opinii dziecka i nastolatka w podejmowaniu decyzji medycznych w praktyce klinicznej i w badaniach naukowych (Katz i wsp. 2016).

Pacjenta pediatrycznego albo osobę małoletnią można zdefiniować jako pacjenta, który nie osiągnął pełnoletniości (w większości krajów jest to wiek 18 lat), pacjenta w wieku poniżej 18 lat. Nastolatek oznacza osobę w okresie przejściowym między dzieciństwem a dorosłością, definiowanym tradycyjnie jako wiek 13–18 lat. Dziecko oznacza osobę w wieku od 1 do 12 lat, a niemowlę oznacza osobę w pierwszym roku życia (Katz i wsp. 2016).

Dzieci i rodzice mają prawo do świadomego udziału we wszystkich decyzjach związanych z ich opieką zdrowotną, aby mogli wyrazić świadomą zgodę. Udział w podejmowaniu decyzji wymaga wcześniejszego posiadania informacji o wszystkich środkach, które należy zastosować. Prawo dzieci do uczestniczenia w zapewnianej im opiece zdrowotnej wymaga od personelu stworzenia środowiska opartego na zaufaniu. Członkowie personelu powinni potrafić słuchać, przekazywać informacje i udzielać rzetelnych wskazówek. Muszą oni szanować prawo dzieci do wyrażania opinii we wszystkich sprawach, które ich dotyczą, przywiązywać należyłą wagę do ich opinii w zależności od ich zdolności do czynności prawnych i dokonywać odpowiedniej pod względem kulturowym interpretacji opinii dziecka oraz akceptować fakt, że dzieci mają prawo nie wyrażać opinii lub wyrażać swoje poglądy za pośrednictwem rodziców (Europejskie Stowarzyszenie na Rzecz Dzieci w Szpitalu, European Association for Children in Hospital [EACH] 2016).

Karta EACH wskazuje, że prawa dzieci i rodziców do świadomej zgody wymagają, aby członkowie personelu uszanowali zdolności i możliwości dziecka i jego rodziców. Personel musi we właściwym czasie udzielić dziecku i rodzicom odpowiednich informacji na temat stanu zdrowia dziecka, celu i wartości leczenia, procesu i zagrożeń. Musi przedstawić odpowiednie, rzetelne informacje na temat alternatywnych metod leczenia. Musi udzielać porad oraz wspierać dziecko i rodziców w ocenie proponowanego sposobu postępowania, a także uznawać i poważnie traktować wiedzę i doświadczenie dziecka i rodziców w zakresie ogólnego stanu zdrowia dziecka czy jego obecnego stanu (Europejskie Stowarzyszenie na Rzecz Dzieci w Szpitalu 2016).

Dzieci mają prawo do wyrażania swoich poglądów i mogą nie zgadzać się ze swoimi rodzicami. Jeśli są one wystarczająco dojrzałe, aby móc podejmować decyzje w swoim najlepszym interesie, personel powinien uszanować opinię dziecka w zależności od przepisów prawa krajowego. Członkowie personelu muszą dołożyć wszelkich starań, aby właściwie ocenić sytuację. Personel szpitala powinien również zapewnić rodzicom niezbędne poradnictwo i wsparcie (Europejskie Stowarzyszenie na Rzecz Dzieci w Szpitalu 2016).

4.4 Rola oceny ryzyka i wskaźników współchorobowości

Przeszczepienie wiąże się z istotnym ryzykiem zachorowalności i zgonu, które należy rozważyć w odniesieniu do „potrzeby” wykonania przeszczepu, w oparciu o ryzyko związane z chorobą w porównaniu z ryzykiem związanym z przeszczepieniem; równowaga między tymi dwoma aspektami jest często subtelna. Odpowiedniość rozwiązań należy określać indywidualnie stosownie do potrzeb i wymagań każdego pacjenta, i należy szczegółowo omówić tę kwestię z pacjentem w odniesieniu do jego decyzji.

U niektórych pacjentów występuje nie tylko choroba czy zaburzenie hematologiczne – mogą u nich występować inne czynniki, które należy wziąć pod uwagę. Występowanie co najmniej jednej choroby albo co najmniej jednego zaburzenia oprócz rozpoznania zasadniczego określa się jako współchorobowość. Mogą to być stany psychiczne albo fizyczne, w tym choroby takie jak cukrzyca, choroby serca, układu oddechowego czy nerek. Względy społeczne i praktyczne mogą czasami uniemożliwiać poddanie pacjenta przeszczepieniu komórek macierzystych, jednak jako pielęgniarki musimy dążyć do zapewniania wsparcia, gdy tylko jest to możliwe, aby możliwe było zastosowanie najlepszych metod leczenia.

Od kilku lat wykorzystuje się wskaźniki współchorobowości do przewidywania wyników leczenia u pacjentów z nowotworami, a niektóre zwalidowane wskaźniki, takie jak wskaźnik współchorobowości Charlson (Charlson co-morbidity index, CCI), biorą pod uwagę wywiad medyczny w celu oszacowania rokowania lub rocznego współczynnika umieralności. Każdemu czynnikowi przypisuje się wartość liczbową: 1, 2, 3 albo 6. U pacjentów może występować więcej niż jedno zaburzenie z każdej grupy, co wyraźnie zwiększa ryzyko, uznano jednak, że wskaźnik CCI niekoniecznie jest odpowiedni w przypadku pacjentów poddawanych HSCT, ponieważ czynniki uwzględnione w grupach często są i tak uznawane za kryteria wykluczające z przeszczepienia i nie odzwierciedlają częstych chorób występujących u pacjentów hematologicznych (Sorrer i wsp. 2005). Następnie opracowano wskaźnik współchorobowości na potrzeby przeszczepienia komórek krwiotwórczych (Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index, HCT-CI), który jest uznawany za bardziej odpowiedni w przypadku HSCT. Narzędzie to odzwierciedla stany, które mogą występować u niektórych pacjentów przed przeszczepieniem i które mogą być wynikiem wcześniejszego leczenia choroby albo samej choroby, oraz może być wykorzystywane do oceny ryzyka potencjalnej współchorobowości przed przeszczepieniem allogenicznym.

Stan sprawności w skali Karnofsky'ego (Karnofsky Performance Status, KPS) jest oceniany w zakresie od 0 do 100 (0 oznacza zgon, a 100 oznacza stan prawidłowy, brak problemów z wykonywaniem czynności dnia codziennego i brak chorób).

KPS może posłużyć do wnioskowania o rokowaniach pacjenta i jego zdolności do wykonywania zwykłych czynności. W zależności od wskazania do przeszczepu i samopoczucia pacjenta przed rozpoczęciem kondycjonowania, KPS może ograniczać możliwości i wskazywać wyniki leczenia (Karnofsky i wsp. 1948).

100	Stan prawidłowy; brak dolegliwości; brak objawów choroby
90	Zdolność do podejmowania zwykłej aktywności; niewielkie objawy przedmiotowe albo podmiotowe choroby
80	Zwykła aktywność wymaga wysiłku; obecność pewnych objawów przedmiotowych albo podmiotowych choroby
70	Zdolność do samoopieki; niezdolność do podejmowania zwykłej aktywności i wykonywania aktywnej pracy
60	Pacjent wymaga okazjonalnej pomocy, ale jest w stanie zaspokajać większość swoich osobistych potrzeb
50	Stan wymagający znacznej pomocy i częstej opieki medycznej
40	Niepełnosprawność; stan wymagający szczególnej opieki i pomocy

30	Ciężka niepełnosprawność; wskazane jest przyjęcie do szpitala, ale brak ryzyka zgonu
20	Stan poważnej choroby; konieczne przyjęcie do szpitala; konieczne aktywne leczenie wspomagające
10	Stan agonalny; stan gwałtownego narastania zagrożenia życia
0	Zgon

Wyniki oceny stanu sprawności po przeszczepieniu mogą być wykorzystywane do ustalenia dalszego sposobu postępowania. Skala Lansky'ego jest podobna do KPS, ale jest swoista dla dzieci i czynności, z którymi się stykają (Lansky i wsp. 1987), w związku z czym może być preferowanym narzędziem w pediatrii.

100	Pełna aktywność, stan prawidłowy
90	Niewielkie ograniczenia przy forsownej aktywności fizycznej
80	Aktywny, ale szybciej się męczy
70	Większe ograniczenie zabaw <i>oraz</i> skrócenie czasu spędzanego na zabawie
60	Wykonuje codzienne czynności, ale bawi się aktywnie w minimalnym stopniu; uczestniczy w spokojniejszych czynnościach
50	Leży przez większość dnia, ale ubiera się; nie bawi się aktywnie; uczestniczy we wszystkich spokojnych zabawach i czynnościach
40	Większość czasu spędza w łóżku; uczestniczy w spokojnych czynnościach
30	Spędza cały czas w łóżku; wymaga pomocy nawet przy spokojnej zabawie
20	Często śpi; zabawa zupełnie ograniczona do bardzo biernych czynności
10	Nie bawi się; nie wstaje z łóżka
0	Brak reakcji

W ośrodkach powszechnie stosowana jest również skala ECOG, która często służy do oceny sprawności, szczególnie w badaniach klinicznych i leczeniu z zastosowaniem CAR-T.

4.4.1 Ocena stanu sprawności wg skali ECOG

Skala opracowana przez Wschodnią Grupę Współpracy Onkologicznej, Przewodniczący Grupy lek. med. Robert L. Comis^a

Stopień	Ocena stanu sprawności uczestnika według skali ECOG
0	Pełna aktywność, zdolność wykonywania wszystkich normalnych czynności bez ograniczeń
1	Ograniczenia w wykonywaniu fizycznie wyczerpujących czynności, ale możliwość chodzenia i zdolność wykonywania lekkiej albo siedzącej pracy, np. lekkich prac domowych, pracy biurowej
2	Możliwość chodzenia i zdolność wykonywania wszystkich czynności osobistych, ale niezdolność do żadnej pracy; możliwość poruszania się przez więcej niż połowę dnia
3	Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych; konieczność spędzania w łóżku albo fotelu więcej niż połowy dnia
4	Całkowita niepełnosprawność; niezdolność do wykonywania jakichkolwiek czynności osobistych; całkowite unieruchomienie w łóżku albo fotelu

Stopień	Ocena stanu sprawności uczestnika według skali ECOG
5	Zgon

^aOken M, Creech R, Tormey D, i wsp. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-655.

4.5 Zachowanie płodności

Wraz z postępami w leczeniu coraz więcej kobiet i dzieci zostaje wyleczonych z nowotworów albo chorób hematologicznych, ale mogą one następnie być pozbawione czynności jajników albo narażone na przedwczesną menopauzę z powodu toksycznego wpływu leczenia na jajniki. Każda pacjentka poddawana terapii mogącej wpływać na płodność powinna zostać skierowana do specjalisty zgodnie z miejscową ścieżką kierowania pacjentów.

Płodność jest dobrze znanym i istotnym problemem w przypadku pacjentów poddawanych chemioterapii wysokodawkowej +/- radioterapii. Jednak zagrożenie dla płodności zależy od zastosowanej metody leczenia i wieku osoby w momencie przeszczepienia. Dowody sugerują, że niektórzy młodzi pacjenci, którzy w momencie przeszczepienia mieli mniej niż 16 lat, mogą w późniejszym okresie życia częściowo odzyskać czynność gonad (Suhag i wsp. 2015), jest to jednak zależne od metody leczenia kondycjonującego, niemniej większość pacjentów poddanych leczeniu stanie się niepłodna w wyniku leczenia. Dostępne są pewne dowody świadczące o tym, że u mężczyzn i chłopców po leczeniu indukcyjnym spermatogeneza może zostać wznowiona po upływie 5–10 lat od zakończenia leczenia, ale w tej kwestii występuje bardzo duże zróżnicowanie (Tal i wsp. 2000; Viviani i wsp. 1999). Częstość występowania azoospermii u mężczyzn po przeszczepieniu komórek macierzystych waha się od 10% do 70%; i znów, jest to często zależne od zastosowanych leków kondycjonujących (Anserini i wsp. 2002; Jacob i wsp. 1998).

Możliwości w zakresie płodności muszą zostać omówione przed rozpoczęciem KAŻDEGO schematu chemioterapii, w związku z czym wielu pacjentów powinno odbyć rozmowę na temat zachowania płodności na długo przed rozpoczęciem rozmów o przeszczepieniu, szczególnie jeśli w związku z rozpoznaniem zostali oni poddani leczeniu indukcyjnemu. Istotne jest jednak, aby kwestia ta została wyjaśniona i szczegółowo omówiona przed rozpoczęciem kondycjonowania przed przeszczepieniem.

Chociaż większy wpływ na czynność jajników wywiera chemioterapia, a w szczególności schematy wysokodawkowe, to zachowanie płodności kobiet

pozostaje wyzwaniem. Często nie jest możliwe pobranie komórek jajowych do późniejszego zapłodnienia. Zapłodnienie *in vitro*, a następnie przechowywanie zarodków, może być bardziej skuteczne, ale zajmuje 2–3 tygodnie, jest zależne od cyklu miesięczkowego i nie zawsze jest wykonalne, szczególnie u pacjentek z nowo rozpoznaną agresywną chorobą. W przypadku niektórych kobiet, które mają ograniczone możliwości, można wziąć pod uwagę skorzystanie po przeszczepieniu z komórek jajowych dawczyni; opcja ta powinna zostać rozpatrzona w ramach szczegółowej dyskusji ze specjalistą ds. płodności.

Mężczyznom należy zaoferować przechowywanie nasienia przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia. Poważny wpływ na plemniki wywierają m.in. radioterapia i leki alkilujące. Przy założeniu, że masturbacja wchodzi w grę, jest to znacznie prostsze do zorganizowania niż w przypadku kobiet. Odpowiednią procedurę można zwykle szybko zorganizować i przeprowadzić na oddziale andrologii. Po pobraniu nasienie jest analizowane pod kątem liczby, ruchliwości i jakości plemników. Na jakość plemników może wpływać szereg czynników, w tym choroba i aktualne samopoczucie pacjenta.

4.6 Zachowanie płodności w przypadku populacji pediatrycznej

W ostatnich latach zauważalnie wzrosła liczba osób długotrwale wyleczonych po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT). Schematy przygotowawcze wiążą się z wysokim ryzykiem niepłodności. Niepłodność jest uznawana za poważny późny skutek leczenia u pacjentów poddawanych przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) (Borgmann-Staudt i wsp. 2012).

Niepłodność wywołana przez leki cytostatyczne jest zależna od rodzaju i dawki zastosowanego leku, a także od wieku pacjentów w czasie leczenia.

Ponad dwie trzecie byłych pacjentów pediatrycznych, których poddano allogenicznemu HSCT, wykazywało objawy zaburzenia płodności. Istotnymi czynnikami ryzyka były napromienianie całego ciała (total body irradiation, TBI) w przypadku chłopców i busulfan (Bu) w przypadku dziewcząt (Borgmann-Staudt i wsp. 2012).

W przypadku radioterapii do zmiennych mających wpływ na ryzyko niepłodności należą również:

- wiek i dojrzałość rozwojowa pacjenta;
- dawka i frakcjonowanie terapii;
- obszar poddawany napromienianiu.

Dawka półletnia promieniowania dla oocytów wynosi mniej niż 2 Gy, a produkcja plemników jest wrażliwa na uszkodzenia przy dawkach większych niż 1,2 Gy; czynność komórek Leydiga w jądrach wydaje się być zachowana przy dawkach promieniowania do 20 Gy (Fallat i wsp. 2008).

Leki alkilujące takie jak cyklofosfamid i busulfan, które są często stosowane w leczeniu nowotworów wieku dziecięcego, są znacznie bardziej gonadotoksyczne niż inne chemioterapeutyki (Schmidt i wsp. 2010).

Po HCT często występuje hipogonadyzm (Sklar i wsp. 2001; Smith i wsp. 2014). Zarówno u chłopców, jak i u dziewcząt częściej występuje hipogonadyzm hipergonadotropowy (pierwotna niewydolność gonad) niż hipogonadyzm hipogonadotropowy (spowodowany zaburzeniami czynności podwzgórza i przysadki) (Baker i wsp. 2009).

U dzieci z hipogonadyzmem hipogonadotropowym stwierdza się brak produkcji hormonów płciowych, opóźnienie dojrzewania płciowego, opóźnienie pokwitaniowego skoku wzrostowego i niższy ostateczny wzrost w wieku dorosłym (Bourguignon i wsp. 1988).

Obraz zależy od stanu dojrzałości płciowej w momencie wykonania HCT (Dvorak i wsp. 2011; Sanders i wsp. 2011). Stan dojrzałości dzieli się na dwie kategorie: „wiek przedpokwitaniowy” w przypadku dzieci w wieku do 12 lat i „pokwitanie” w przypadku dzieci w wieku 13 lat i starszych w momencie wykonania HSCT (Borgmann-Staudt i wsp. 2012).

Najwcześniejszym objawem zaburzenia produkcji hormonów płciowych jest opóźnione dojrzewanie płciowe u pacjentów w wieku przedpokwitaniowym, ale u starszych pacjentów mogą występować: asynchroniczny albo niepełny rozwój w okresie pokwitania, pierwotny albo wtórny brak miesiączki i niepłodność z powodu azoospermii albo przedwczesna menopauza. Sterydy płciowe są również niezbędne dla skoku wzrostowego w wieku nastoletnim. Opóźnione albo niepełne dojrzewanie płciowe występuje u około 57% dziewcząt i 53% chłopców (Dvorak i wsp. 2011; Sanders i wsp. 2011).

U chłopców w wieku przedpokwitaniowym jedyną możliwością jest zamrożenie tkanki jąder. Możliwością jej wykorzystania to przeszczepienie autologiczne, ksenograft albo dojrzewanie *in vitro*. W wyniku wykorzystania tkanki jąder przedpokwitaniowych nie urodziło się żadne dziecko. U mężczyzn po okresie

pokwitania najczęstszą opcją jest mrożenie ejakulatu, ale możliwe jest również przechowywanie tkanki jąder (Shenfield 2004).

4.6.1 Poradnictwo w zakresie płodności

Badania podkreślają potrzebę kompleksowego poradnictwa dla pacjentów poddawanych HSCT, w szczególności tych poddawanych leczeniu przygotowawczemu według schematów opartych na TBI albo busulfanie, oraz ich rodziców w zakresie działań pozwalających zachować płodność (Borgmann-Staudt i wsp. 2012).

Udzielanie pacjentom w wieku rozrodczym albo ich rodzicom porad w zakresie przyszłej płodności w obliczu rozpoznania zagrażającego życiu nowotworu jest trudne, ale niezwykle ważne. W związku z tym zespół opieki zdrowotnej ma obowiązek wykonywać oceny przesiewowe w celu identyfikacji tych pacjentów, edukować pacjentów, aby możliwe było jak najszybsze podjęcie świadomej decyzji, oraz zapewnić gotowość zespołu do podjęcia działań w celu zachowania płodności po podjęciu decyzji.

4.6.2 Kiedy?

Idealnym rozwiązaniem byłoby poradnictwo w momencie postawienia wstępnego rozpoznania.

W obecnej epoce leczenia optymalna opieka nad pacjentami pediatrycznymi z nowotworami obejmowałaby przedstawienie możliwości zachowania płodności w momencie postawienia rozpoznania, przed ekspozycją na metody leczenia, które mogą powodować azoospermję. Bankowanie nasienia może być oferowane nawet pacjentom we wczesnym okresie pokwitania, natomiast rozwój metod zachowania spermatogoniów od pacjentów w wieku przedpokwitaniowym stanowi obszar aktywnych badań (Dilley 2007).

4.6.3 Problemy

Zachowanie płodności jest często możliwe, ale w celu zachowania pełnego zakresu możliwości należy omówić strategię zachowania płodności jak najwcześniej, przed rozpoczęciem leczenia. Rozmowa może ostatecznie zmniejszyć trudności emocjonalne i poprawić jakość życia. Rozmowy należy udokumentować w dokumentacji medycznej (Loren i wsp. 2013).

W 2015 r. Nordycka Sieć na Rzecz Zachowania Gonad po Leczeniu Przeciwnowotworowym u Dzieci i Młodych Dorosłych (*Nordic Network for Gonadal Preservation after Cancer Treatment in Children*

and Young Adults) zaktualizowała swoje zalecenia dotyczące zachowania płodności (RTP) u dziewcząt i młodych kobiet z nowotworami wieku dziecięcego:

„Wszystkie dziewczęta powinny zostać zbadane pod kątem dojrzewania płciowego (stadium wg skali Tannera i wywiad dotyczący miesiączki) w momencie postawienia rozpoznania i poinformowane o ryzyku upośledzenia płodności po planowanym leczeniu”.

4.6.4 Kto?

W tej kwestii w 2013 r. zaktualizowane zostały sformułowania użyte pierwotnie przez Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (American Society of Clinical Oncology, ASCO): słowo „onkolog” zostało zastąpione słowem „świadczeniodawca opieki zdrowotnej”, aby uwzględnić lekarzy onkologów, specjalistów radioterapii onkologicznej, specjalistów ginekologii onkologicznej, urologów, hematologów, onkologów dziecięcych i chirurgów, a także pielęgniarki, pracowników socjalnych, psychologów i innych świadczeniodawców niebędących lekarzami.

W kwestii roli świadczeniodawców opieki zdrowotnej w udzielaniu pacjentom porad w zakresie możliwości zachowania płodności ASCO zaleca co następuje:

- Wszyscy świadczeniodawcy opieki onkologicznej powinni być przygotowani do omówienia niepłodności jako potencjalnego zagrożenia związanego z leczeniem. Rozmowa na ten temat powinna odbyć się jak najszybciej po postawieniu rozpoznania nowotworu i przed sformulowaniem planu leczenia. (Loren i wsp. 2013 Recommendations for Fertility Preservation for Patients with Cancer [Zalecenia dotyczące zachowania płodności u pacjentów z chorobą nowotworową]).
- Niejasne pozostaje jednak, w jaki sposób te rozmowy są inicjowane, czy są prowadzone ze wszystkimi pacjentami oraz którzy członkowie zespołu onkologicznego są odpowiedzialni za informowanie pacjentów o tych zagrożeniach i dostępnych możliwościach (Nobel Murray i wsp. 2015).

Komisja bioetyczna (kadencji 2006–2007) przy Amerykańskiej Akademii Pediatrycznej (American Academy of Paediatrics, AAP) opublikowała w 2008 r. w ramach serii sprawozdań technicznych artykuł przeglądowy zatytułowany „Guidance for Counselling of Parents and Patients about Preservation of Fertility Options in Children and Adolescents with Cancer” [Wytyczne dotyczące poradnictwa dla rodziców i pacjentów w zakresie możliwości zachowania płodności u dzieci i młodzieży z nowotworami].

„W ocenie kandydata do zachowania płodności powinien uczestniczyć zespół specjalistów, w tym onkolog dziecięcy lub radioterapeuta onkologiczny, specjalista ds. płodności, anestezjolog i specjalista ds. zdrowia psychicznego.

1. Gdy tylko jest to możliwe, mężczyznom albo rodzinom nastoletnich chłopców powinna być oferowana kriokonserwacja nasienia.
2. Obecne metody zachowania płodności u dziewcząt należy uznawać za eksperymentalne, przy czym są one oferowane tylko w wybranych instytucjach w ramach protokołu badania naukowego.
3. Rozważając działania mające na celu zachowanie płodności dziecka, rodzice powinni wziąć pod uwagę zgodę dziecka, szczegółowe informacje na temat danej procedury oraz to, czy takie procedury mają udowodnioną użyteczność, czy też mają charakter eksperymentalny.
W niektórych przypadkach po rozważeniu powyższych kwestii podjęcie działań mających na celu zachowanie płodności dziecka może zostać uznane za właściwe.
4. Chociaż kwestia ta nie dotyczy dzieci, to zgodnie z prawem wszystkie strony, w tym w miarę możliwości pacjent, powinny ustalić i rozumieć instrukcje dotyczące dysponowania przechowywanymi gametami, zarodkami albo tkankami gonad w przypadku śmierci pacjenta, niedostępności pacjenta albo innych nieprzewidzianych okoliczności.
5. Wątpliwości dotyczące dobrostanu powstałego w ten sposób potomstwa pod względem ryzyka zachorowania na nowotwór w przyszłości nie powinny być przyczyną odmowy udzielenia pacjentowi pomocy reprodukcyjnej” (Fallat i wsp. 2008).

Jednak w 2015 r. Nordycka Sieć i Nordyckie Towarzystwo Hematologii i Onkologii Dziecięcej (Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology, NOPHO) zaktualizowały zalecenia przedstawione w 2012 r.

4.6.5 Zalecenia dotyczące zachowania płodności u dziewcząt i młodych kobiet z nowotworami wieku dziecięcego

4.6.5.1 Po leczeniu

Wszystkim dziewczętom, które otrzymywały leki alkilujące albo były poddawane napromienianiu na obszar jamy brzusznej, po osiągnięciu dojrzałości płciowej należy zaoferować skierowanie do ginekologa

albo specjalisty ds. płodności w celu przeprowadzenia oceny, udzielenia porady oraz rozważenia możliwości hiperstymulacji jajników i kriokonserwacji oocytów.

4.6.5.2 Dziewczęta miesiączkujące

Jeśli dziewczynka miesiączkuje, jest wystarczająco dojrzała, aby wyrazić świadomą zgodę i ma zostać poddana leczeniu przeciwnowotworowemu obarczonemu bardzo wysokim ryzykiem niepłodności, można opóźnić rozpoczęcie leczenia o 1–2 tygodnie i rozważyć hiperstymulację jajników oraz kriokonserwację oocytów. Należy skonsultować się z onkologiem prowadzącym, aby upewnić się, że nie ma przeciwwskazań do takich procedur, takich jak zaburzenia krzepliwości czy zbyt duże opóźnienie leczenia przeciwnowotworowego. Dziewczynka powinna otrzymać informacje dostosowane do jej wieku.

4.6.5.3 Wszystkie dziewczęta niezależnie od stadium dojrzewania

Należy dołożyć wszelkich starań, aby zminimalizować narażenie jajnika na promieniowanie, np. poprzez optymalne planowanie dawki i metodę napromieniania, stosowanie osłon i transpozycję jajników. Obecna wiedza wskazuje, że dawka promieniowania niższa niż 10 Gy może umożliwiać częściowe zachowanie czynności jajników.

Dziewczętom, które mają zostać poddane albo są poddawane leczeniu onkologicznemu związanemu z bardzo wysokim ryzykiem niepłodności, można zaproponować eksperymentalną procedurę kriokonserwacji tkanki kory jajnika.

U miesiączkujących dziewcząt kriokonserwacja tkanki jajnika może poprzedzać kontrolowaną hiperstymulację jajników (patrz wyżej). Należy skonsultować się z onkologiem prowadzącym, aby upewnić się, że nie ma przeciwwskazań do takich procedur.

4.6.6 Zalecenia dotyczące zachowania płodności u chłopców i młodych mężczyzn z nowotworami wieku dziecięcego

4.6.6.1 Chłopcy w okresie pokwitania i po osiągnięciu dojrzałości płciowej

Wszystkim chłopcom, którzy są wystarczająco dojrzały fizycznie, aby produkować plemniki, należy zaoferować kriokonserwację nasienia przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego o działaniu potencjalnie gonadotoksycznym (tj. każdej

chemioterapii i radioterapii w przypadku obszaru napromieniania obejmującego gonady).

Wszyscy chłopcy powinni zostać zbadani pod kątem dojrzewania płciowego (stadium wg skali Tannera i objętość jąder). Jeśli objętość jąder wynosi od 6 do 8 ml, istnieje rozsądne prawdopodobieństwo obecności plemników w ejakulacie.

Chłopiec powinien zostać poinformowany przez specjalistę wyznaczonego specjalnie do tego celu, np. androloga, endokrynologa dziecięcego albo specjalistę ds. płodności, w zależności od dostępności na miejscu i miejscowych rutynowych praktyk. Ważne jest, aby uszanować autonomię chłopca i zaoferować mu możliwość indywidualnej konsultacji.

Jeśli chłopiec nie jest w stanie oddać ejakulatu, można zaproponować metody alternatywne, takie jak stymulacja wibratorem czy elektrostymulacja w znieczuleniu.

Jeśli chłopiec nie jest w stanie wytworzyć ejakulatu albo występuje u niego azoospermia, można rozważyć inwazyjny zabieg pobrania plemników z jądra, pod warunkiem, że sam chłopiec jest zmotywowany. Należy najpierw skonsultować się z prowadzącym onkologiem dziecięcym, aby upewnić się, że nie ma przeciwwskazań (takich jak ryzyko rozsiewu nowotworu [np. w przypadku ALL] czy zaburzenia krzepliwości) do takich procedur.

Chłopiec i jego rodzice powinni otrzymać informacje na temat procedur i skutków prawnych w formie ustnej i pisemnej. Informacje powinny być dostosowane do wieku chłopca, a chłopiec musi wyrazić świadomą zgodę na kriokonserwację.

4.6.6.2 Chłopcy w wieku przedpokwitaniowym

Chłopcom, którzy mają zostać poddani leczeniu onkologicznemu związanemu z bardzo wysokim ryzykiem niepłodności, można proponować eksperymentalną procedurę kriokonserwacji próbki biopsyjnej tkanki jądra. Obecnie nie są dostępne metody zapewniające płodność po takich zabiegach, dlatego też uzasadnione są dalsze badania. Liczba pacjentów jest ograniczona, zatem kriokonserwacja i badania powinny być scentralizowane.

Rodzice, a także chłopiec, jeśli jest w odpowiednim wieku, powinni otrzymać informacje na temat projektu badawczego w formie ustnej i pisemnej oraz wyrazić świadomą zgodę na kriokonserwację i udział w badaniu naukowym.

4.6.7 Techniki

Celem kriokonserwacji tkanek jajnika jest zachowanie żywotności tkanki po długotrwałym przechowywaniu. Jest to podstawa wszystkich metod zachowania płodności u chorych na nowotwory. Kriokonserwacja wymaga schłodzenia tkanki z 37°C do temperatury ciekłego azotu (-196°C), przechowywania w tej temperaturze, a następnie ponownego ogrzania do 37°C w późniejszym terminie.

Zamrożone wycinki kory jajnika można wykorzystać do późniejszego rozmrożenia i wszczepienia z powrotem w okolicę jajnika (ortotopowo) albo w inne miejsce (heterotopowo). Kora jajnika jest wykorzystywana, ponieważ to właśnie ta część jajnika jest szczególnie bogata w pęcherzyki pierwotne. Aby krioprotektanty mogły wnikać do tkanki, paski kory muszą mieć grubość nie większą niż 2 mm. Próbkę tkanek pobrane od pacjentów z nowotworami muszą zostać ocenione przez patologa w celu wykrycia obecności ewentualnych przerzutowych komórek nowotworowych (Agarwal i Chang 2007).

Pierwsza polucja występuje w szerokim przedziale wiekowym i jest związana z bardzo zróżnicowaną objętością jąder, w tym występuje u osób z objętością jąder poniżej 5 ml, owłosieniem łonowym w stadium I albo oboma tymi czynnikami. W związku z tym sugeruje się, że do celów przydzielenia tkanki do określonego protokołu mrożenia użyteczna jest śródoperacyjna ocena próbki biopsyjnej w trakcie pozyskiwania tkanki (Anderson i wsp. 2015).

W przypadku pacjentów w okresie pokwitania, u których zachodzi pełny proces spermatogenezy, kriokonserwacja nasienia jest dobrze ugruntowaną metodą. Zaleca się, aby wszystkim mężczyznom i nastoletnim chłopcom oferować kriokonserwację nasienia; w przypadku pacjentów w wieku przedpokwitaniowym i w okresie pokwitania, którzy nie są w stanie oddać próbki nasienia, strategię zachowania płodności mają charakter eksperymentalny (Anderson i wsp. 2015).

Kriokonserwacja nasienia po masturbacji jest najpowszechniej stosowaną i najskuteczniejszą metodą zachowania płodności u mężczyzn. Nasienie należy pobrać przed rozpoczęciem leczenia przeciwnowotworowego ze względu na ryzyko pogorszenia integralności DNA plemników albo jakości próbki.

Niemniej jednak najnowsze postępy w laboratoriach andrologicznych i technikach wspomaganego rozrodu umożliwiają skuteczne mrożenie i wykorzystanie w przyszłości bardzo niewielkiej ilości nasienia; pobranie nasienia drogą masturbacji u nastolatków może utrudnione z powodu wstydu i problemów ze świadomą zgodą. Do alternatywnych wobec masturbacji metod pozyskiwania plemników należą: biopsja aspiracyjna albo biopsja otwarta jądra, elektroejakulacja w sedacji albo znieczuleniu, bądź pozyskanie z próbki moczu pobranej po masturbacji. Próbkę aspiracyjną z jąder źle znoszą mrożenie, zatem metoda ta nie może być wykorzystywana do konserwacji nasienia (Fallat i wsp. 2008).

4.6.8 Metody zachowania płodności w przypadku dzieci i młodych dorosłych z rozróżnieniem na metody ugruntowane i eksperymentalne

- W przypadku chłopców w wieku przedpokwitaniowym, przed rozpoczęciem spermatogenezy, dostępne metody to biopsja jądra i kriokonserwacja (które mają charakter eksperymentalny). U chłopców w okresie pokwitania i po osiągnięciu dojrzałości płciowej zdolność do wytwarzania ejakulatu zawierającego plemniki umożliwia kriokonserwację nasienia (metoda ugruntowana); jeśli nie jest to możliwe, konieczna jest biopsja jądra połączona z kriokonserwacją plemników albo tkanki.
- U dziewcząt w wieku przedpokwitaniowym stymulacja jajników jest nieodpowiednia, dlatego można zaoferować kriokonserwację tkanki jajnika (która ma charakter eksperymentalny). Po zakończeniu dojrzewania płciowego kriokonserwacja jest jedną z dostępnych możliwości, ale stymulacja jajników umożliwia pozyskanie dojrzałych oocytów na potrzeby kriokonserwacji albo – po zapłodnieniu – zarodków (metoda ugruntowana) (Anderson i wsp. 2015).
- *Bezpieczeństwo tkanek w odniesieniu do zanieczyszczenia komórkami nowotworowymi/ białaczkowymi.* Zanieczyszczenie kriokonserwowanej tkanki komórkami nowotworowymi stanowi przeciwwskazanie do jej ponownego wszczepienia. Trwają badania eksperymentalne dotyczące dojrzewania oocytów z takiej tkanki w warunkach in vitro na potrzeby zapłodnienia. Konieczne są dalsze badania. Rodzice, a także dziewczynka, jeśli jest w odpowiednim wieku, powinni otrzymać informacje na temat procedury eksperymentalnej, związanych z nią zagrożeń i jej skutków prawnych w formie ustnej i pisemnej oraz wyrazić świadomą zgodę na kriokonserwację (NOPHO).
- W interesie dziecka PDWP zaleca, aby poradnictwo w zakresie możliwości zachowania płodności było oferowane każdemu pacjentowi poddawanemu SCT w ramach badań wykonywanych przed przeszczepieniem komórek macierzystych (SCT). PDWP zaleca, aby porady te były udzielane przez specjalną przeszkoloną grupę zadaniową, do której może należeć personel medyczny z ośrodka wykonującego przeszczepienie komórek macierzystych, a także specjaliści ds. zachowania płodności. Należy rozważyć uwzględnienie w grupie zadaniowej zajmującej się poradnictwem specjalnego personelu pielęgnarskiego i psychologów, aby stworzyć szersze możliwości komunikacji pacjentowi, który może czuć się bardziej swobodnie z personelem niemedyчным (Dalle i wsp. 2017).

4.6.8.1 Zmniejszanie nierówności

- Koszty zachowania płodności często nie są pokrywane przez ubezpieczenie (Klipstein i wsp. 2020). Metody zachowania płodności o charakterze eksperymentalnym mogą być w niektórych przypadkach objęte protokołem badania naukowego, w związku z czym pacjent może nie ponosić żadnych kosztów albo ponosić jedynie minimalne koszty. Same terapie mogą być kosztowne. Gdy przestaną być uznawane za eksperymentalne, część ich kosztów, które nie będzie pokrywać ubezpieczenie, będą ponosić rodziny dzieci korzystających z nich w przyszłości (Klipstein i wsp. 2020).
- Dostęp do metod leczenia mających na celu zachowanie płodności, a także ich finansowanie, różni się znacznie w poszczególnych krajach Europy (Dalle i wsp. 2017).
- Grupa PDWP przy EBMT opracowała zalecenia dotyczące procedur diagnostycznych i zapobiegawczych, jakie powinny być oferowane wszystkim dzieciom i nastolatkom w Europie, które muszą zostać poddane ratującemu życie allogenicznemu SCT, w celu dostarczenia wystarczających dowodów naukowych do celów finansowania tych procedur przez systemy opieki zdrowotnej w Europie (Dalle i wsp. 2017).
- Biorąc pod uwagę złożoność i interdyscyplinarny charakter technik zachowania płodności, PDWP zaleca, aby grupa zadaniowa ds. zachowania płodności w każdym ośrodku była odpowiedzialna za: identyfikację wsparcia ekonomicznego/ograniczeń ekonomicznych, które mogą ograniczać dostępność różnych technik w różnych ośrodkach i które należy wyjaśnić członkom rodziny (Dalle i wsp. 2017).

4.6.9 Seksualność nastolatków i młodych dorosłych

Dzieci zagrożone zaburzeniami wzrastania w wyniku leczenia przeciwnowotworowego powinny być regularnie badane, a ich wzrost należy nanosić na odpowiednią tabelę wzrostu.

Monitorowanie powinno być częstsze od momentu spodziewanego początku dojrzewania płciowego aż do zaniku płytek wzrostowych w momencie osiągnięcia pełnej dojrzałości płciowej (Nobel Murray i wsp. 2015).

Chociaż wiadomo, że po przeszczepieniu niektórzy dorośli zmagają się z problemami psychologicznymi i społecznymi, to w literaturze brakuje informacji na temat populacji „nastolatków i młodych dorosłych” poddawanych HCT (Cooke i wsp. 2011).

Populacja nastolatków i młodych dorosłych z nowotworami jest grupą szczególnie narażoną z różnych względów społecznych, psychologicznych i rozwojowych. U pacjentów z grupy nastolatków i młodych dorosłych mogą również występować zaburzenia czynności wewnętrzwydzielniczej, zaburzenia obrazu ciała i problemy seksualne (Cooke i wsp. 2011).

Kto powinien być odpowiedzialny za rozmowy z dziećmi? Niemożliwe jest rozważanie interakcji rodziców z dzieckiem w temacie płodności bez ujęcia tej kwestii w kontekście większego, złożonego tematu rozmów rodziców z dzieckiem na temat seksu, biorąc pod uwagę, że te dwa tematy są ze sobą nierozdzielnie związane. Dyskomfort w ogólnym zakresie omawiania seksualności będzie wpływać na gotowość rodziców do omawiania płodności i postrzeganie własnych kompetencji w tym zakresie, szczególnie w momencie silnego stresu (Clayman i wsp. 2007). Rosnąca liczba publikacji dotyczących rozmów rodziców z dziećmi na temat seksu odzwierciedla tendencję matek do częstszego omawiania tego tematu ze swoimi dziećmi, zwłaszcza córkami; nawet jeśli w rozmowach uczestniczą oboje rodzice, to częściej rozmawiają o seksie z córkami niż z synami (Clayman i wsp. 2007).

W badaniu opublikowanym w 2006 r. Sloper stwierdza, że zwracano uwagę na to, że specjaliści powinni poruszać ten temat wcześniej, częściej, w sposób dyskretny i bez niejednoznaczności. Respondenci życzyli sobie, aby specjaliści traktowali ich jak partnerów, a tym samym traktowali ich opinie jako nadrzędne wobec opinii rodziców.

4.6.10 Podsumowanie

Zajmowanie się zachowaniem płodności po rozpoznaniu nowotworu jest trudne nawet dla pacjentów z grupy młodych osób dorosłych. Kwestia ta jest jeszcze bardziej złożona w przypadku pacjentów pediatrycznych – w przypadku tej grupy decyzje na ogół podejmują rodzice, ale wysokie wskaźniki przeżywalności nowotworów zwiększają prawdopodobieństwo, że wyleczone osoby będą musiały mierzyć się z niepłodnością w późniejszym okresie życia. Rodzice i nastoletni pacjenci zgłaszają, że najważniejsze jest osiągnięcie zdrowia i że chociaż są zainteresowani możliwościami zachowania płodności, to mogą nie chcieć opóźniać leczenia w celu skorzystania z tych możliwości. Optymalna opieka nad pediatrycznymi pacjentami onkologicznymi poddawanych leczeniu gonadotoksycznemu powinna obejmować udział w dostępnych badaniach, które będą mieć na celu ciągłe poszerzanie wiedzy na temat wpływu leczenia na płodność pacjentów obu płci. Pacjenci i ich rodziny potrzebują otrzymać w momencie postawienia rozpoznania informacje na temat potencjalnego wpływu leczenia na płodność, a także skierowanie do odpowiednich specjalistów w celu zachowania płodności, jeśli jest to pożądane. Należy poszerzyć badania i zasoby, które umożliwiają interwencje mające na celu zachowanie płodności, takie jak kriokonserwacja tkanki jajnika; kluczowe znaczenie będzie mieć odpowiednia edukacja i wsparcie dla personelu onkologicznego, który przeprowadza oceny przesiewowe, aby identyfikować pacjentki z grupy ryzyka. W przypadku pacjentów, którzy nie przeszli procedur mających za celu zachowanie płodności przed rozpoczęciem leczenia, uzasadnione jest staranne monitorowanie czynności układu rozrodczego, a obecnie dostępne technologie nadal umożliwiają wielu z tych pacjentów posiadanie własnych biologicznych dzieci (Dilley 2007).

4.7 Badania wykonywane przed przeszczepieniem

HSCT jest często uznawane za element ścieżki terapeutycznej, w zależności od odpowiedzi choroby na leczenie i początkowego obrazu choroby. Procedura ta jest często proponowana jako leczenie konsolidujące w celu uniknięcia nawrotu choroby pacjenta. Przed rozpoczęciem rozmów na temat przeszczepienia należy rozważyć, czy biorca jest w stanie znieść procedurę bez nadmiernego ryzyka, czy nie ma przeciwwskazań i czy stan choroby jest odpowiedni do przeprowadzenia procedury. W przypadku pacjentów

z chorobą nawrotową lub nawracającą jest mało prawdopodobne, aby przeszczepienie przyniosło pacjentowi dostateczną korzyść, biorąc pod uwagę ryzyko związane z procedurą, w związku z czym często jest uznawane za daremne. Należy przeprowadzić oceny przed przeszczepieniem (stan choroby, badania krwi włącznie ze statusem wirusologicznym, badania radiologiczne, badania serca, płuc i nerek), których wyniki – wraz z odpowiednią kwalifikacją medyczną dawcy i dostępnością komórek – są niezbędne do stwierdzenia, że przeszczepienie jest wykonalną opcją.

Wyniki tej oceny wykonywanej przed przeszczepieniem pomogą w wyborze i dostosowaniu postępowania związanego z przeszczepem: schematu kondycjonowania, rodzaju przeszczepu, źródła komórek macierzystych i strategii postępowania po przeszczepieniu (immunomodulacja, DLI). Umożliwia to również lekarzom wykrycie wszelkich nieprawidłowości, które mogłyby spowodować powikłania po przeszczepieniu. Ten kompletny przegląd służy jako punkt odniesienia i umożliwia porównywanie wyników badań przeprowadzonych przed przeszczepieniem i po przeszczepieniu. W niektórych przypadkach wyniki badań/ocen wykonywanych przed przeszczepieniem mogą oznaczać, że ryzyko związane z przeszczepieniem zostanie uznane za zbyt duże, przez co przeszczepienie nie będzie już odpowiednią opcją ze względu na wyższe niż akceptowalne ryzyko zachorowalności i umieralności, co należy omówić z pacjentem. W rozpatrywaniu tej kwestii użyteczne są wspomniane powyżej wskaźniki chorobowości.

Podczas badań wykonywanych przez przeszczepieniem należy w miarę możliwości zaproponować pacjentowi spotkanie z innymi członkami zespołu wielospecjalistycznego, takimi jak pracownik socjalny, dietetyk, fizjoterapeuta i psycholog.

Badania wykonywane przez przeszczepieniem mogą różnić się w zależności od ośrodka i będą zależeć od wskazań klinicznych. Poniższa lista nie jest wyczerpująca, ale zawiera wskazówki dotyczące badań wymaganych przed przyjęciem do szpitala w celu przeszczepienia. Zazwyczaj te informacje i wyniki porządkuje i zestawia koordynator transplantacyjny.

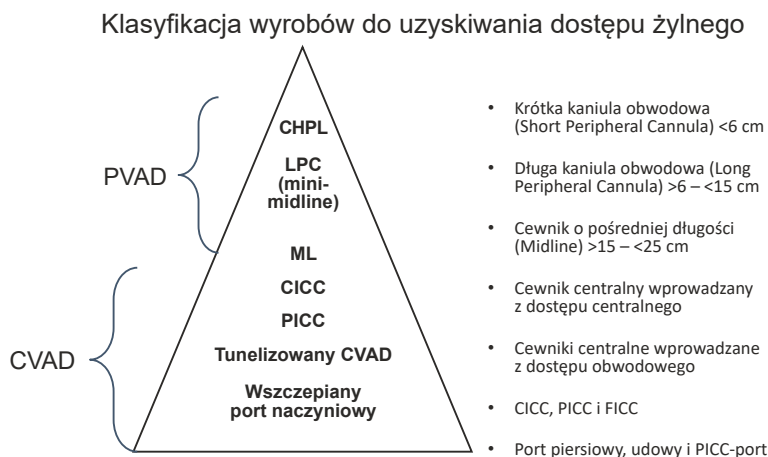
- Pełna morfologia krwi.
- Oznaczenie mocznika i elektrolitów oraz badania czynności wątroby.
- Ocena wirusologiczna pod kątem przeszczepienia, w tym status zakażenia wirusami HIV, WZW typu B, C i E, CMV oraz EBV.
- Pobranie próbki do oznaczenia grupy krwi i badania na obecność alloprzeciwciał.
- Badanie przesiewowe w kierunku przeciwciał przeciwko HLA.
- Układ krzepnięcia.
- Typowanie tkanek oraz weryfikacja typowania pacjenta i dawcy w przypadku przeszczepów allogenicznym.
- U pacjentów, którym przed przeszczepieniem przetoczono dużą ilość krwi, należy oznaczyć poziom ferrytyny w surowicy w celu wykrycia przeładowania żelazem, >1000 ng/ml.
- Ocenia się czynność serca za pomocą badania echokardiograficznego (ECHO) albo angiografii brankowanej z zastosowaniem radionuklidu (multigated acquisition, MUGA) – preferowane jest badanie ECHO. U osób zdrowych frakcja wyrzutowa lewej komory (left ventricular ejection fraction, LVEF) zazwyczaj mieści się w zakresie od 50% do 65%.
- Obliczony klirens kreatyniny albo eGFR w celu oszacowania czynności nerek.
- Badania czynności płuc.
- Biopsja aspiracyjna i trepanobiopsja szpiku kostnego +/- badanie cytogenetyczne, w zależności od choroby i tego, czy wykonano badanie cytogenetyczne w momencie rozpoznania.
- Nakłucie łędźwiowe +/- chemioterapia podawana dooponowo w przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej albo choroby OUN/innego wskazania klinicznego.
- Badanie TK/PET u pacjentów z chłoniakami i innych grup pacjentów, w których jest to wskazane z przyczyn klinicznych.
- Dwukanałowy centralny cewnik żylny.
- EKG – 12-odprowadzeniowe badanie elektrokardiograficzne.

Wymagane jest pobranie wystarczającej liczby komórek: co najmniej $2 \times 10^6/\text{kg}$ komórek CD34⁺ w przypadku PBSC (HPC-A) albo $2,0 \times 10^6/\text{kg}$ komórek jednojądrzastych ze szpiku kostnego (HPC-M) do wlewu w przypadku przeszczepienia autologicznego, o ile konsultant transplantacyjny nie zaleci inaczej, oraz $4 \times 10^6/\text{kg}$ komórek CD34⁺ w przypadku PBSC (HPC-A) albo $4,0 \times 10^6/\text{kg}$ komórek ze szpiku kostnego (HPC-M) w przypadku wlewu komórek pobranych od dawcy. Wyniki pobrania komórek dawcy nie są zwykle znane przed przyjęciem do szpitala, ponieważ komórki dawcy często nie są poddawane kriokonserwacji i są koordynowane na dzień przed podaniem wlewu (miejscowe polityki mogą się nieznacznie różnić), ale kwalifikacja zgoda dawcy musi zostać potwierdzona przed przyjęciem pacjenta do szpitala.

4.8 Wyroby do uzyskiwania dostępu żylnego: zasady zakładania i pielęgnacji

Od czasu wprowadzenia wyrobów do uzyskiwania dostępu naczyniowego (vascular access devices, VAD) w XVII wieku i pierwszych zabiegów wlewu

Rys. 4.1 Klasyfikacja wyrobów do uzyskiwania centralnego i obwodowego dostępu żylnego



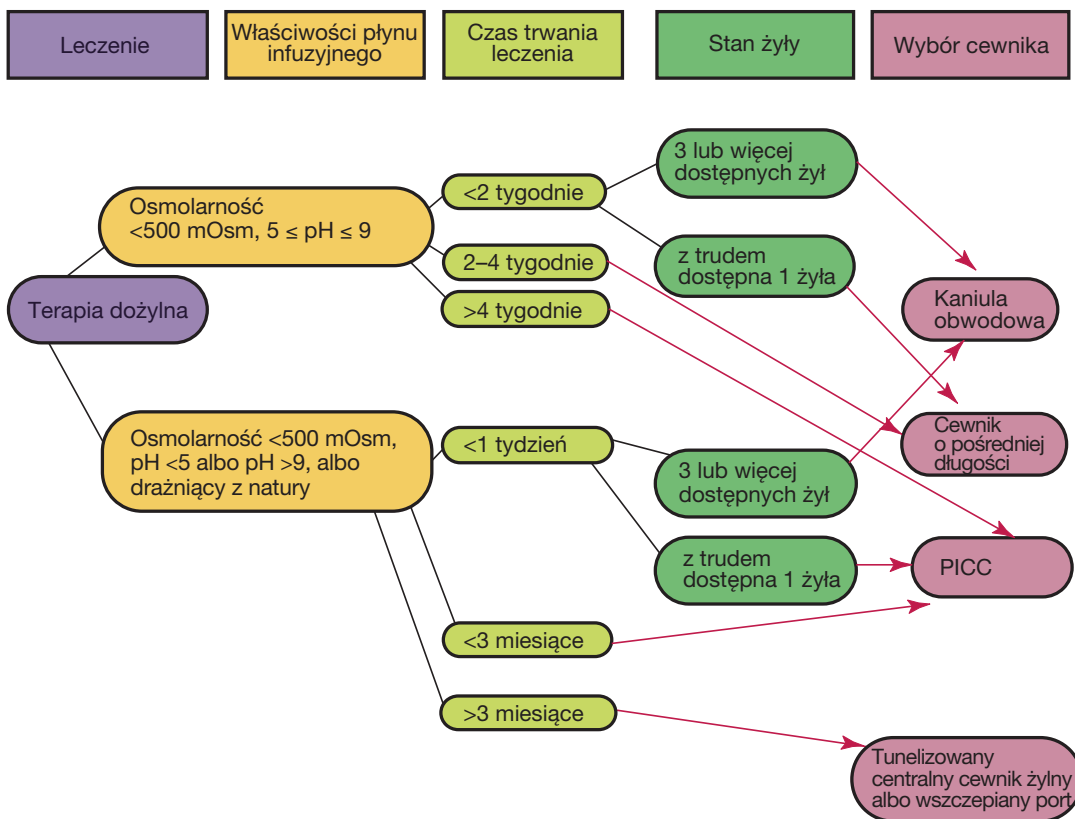
dożylnego podczas epidemii cholery w 1832 roku (Rivera i wsp. 2005) terapia dożylna powoli stała się elementem leczenia, z którym zetkną się wszyscy pacjenci hematologiczni. W większości krajów wlewy są niedoceniane, natomiast wiążą się z wysoką częstością występowania powikłań. Choć pozytywny wpływ zespołu ds. wlewów jest dobrze udokumentowany (Brunelle 2003; Rutledge i Orr 2005), to terapia dożylna nadal stanowi poważne obciążenie dla większości pacjentów. Pracownikom ochrony zdrowia wciąż brakuje najnowszej wiedzy i umiejętności, aby dokonać właściwego wyboru w przypadku konkretnych pacjentów i stosować VAD zgodnie z przeznaczeniem. W przypadku dostępu żylnego mamy teraz do wyboru szereg opcji VAD. Najnowszy przegląd VAD przedstawia wszystkie dostępne obecnie opcje (Rys. 4.1; zaczerpnięto ze slajdu).

W wielu ośrodkach pierwszą opcją dostępu naczyniowego jest założenie obwodowej kaniuli żyłnej (peripheral intravenous cannula, PIVC) na potrzeby początkowej terapii dożylnej. PIVC jest często pierwszym VAD oferowanym pacjentowi, o ile zostanie założona przez doświadczonych pracowników ochrony zdrowia oraz do właściwej żyły we właściwym wskazaniu. Niestety PIVC są nadal używane do podawania wlewów leków o działaniu drażniącym, dopóki daje się uzyskać dostęp do żył. Wykorzystywane są nawet drobne żyły na wierzchu dłoni i nadgarstkach oraz żyły łokciowe, chociaż ogranicza to ruchomość dłoni i ramion pacjenta oraz często powoduje chemiczne zapalenie żył. Gdy nie można już uzyskać dostępu do żył obwodowych za pomocą konwencjonalnych technik, a ostatnie dostępy żyłne zakładali szpitalni „eksperci”, alternatywą jest tunelizowany wyrób do uzyskiwania centralnego dostępu żylnego (central venous access device, CVAD) zakładany do żyły podobojczykowej albo żyły szyjnej, przeważnie

z tzw. cewnikami Broviaca i Hickmana, nazwane na cześć wynalazców tych wyrobów VAD. Port naczyniowy (venous access port, VAP) jest rzadko spotykany w leczeniu hematologicznym. Ze względu na większą inwazyjność procedury wszczepienia podskórnego tego rodzaju VAD i wysokie ryzyko podczas jego usuwania VAP nie jest realistyczną opcją w hematologii.

Podczas kongresów EBMT uwaga poświęcona dostępowi naczyniowemu w ramach corocznego programu kongresowego dla grupy personelu pielęgniarskiego ogranicza się głównie do pielęgnacji i utrzymywania CVAD. Sugeruje się, aby poświęcić dostępowi naczyniowemu więcej uwagi w programie EBMT dla lekarzy i dla pielęgniarek, a także przyjąć podejście interdyscyplinarne. Tematyka dostępu naczyniowego nie powinna ograniczać się do pielęgnacji i utrzymywania VAD po jego założeniu, ale powinna koncentrować się na dobrostanie i bezpieczeństwie pacjenta. Algorytm doboru odpowiedniego VAD dla danego pacjenta powinien rozpoczynać się od diagnostyki i planu leczenia. Należy wybrać najlepszy VAD w zależności od pH i osmolarności leków stosowanych przez cały okres leczenia oraz stanu żyły, a także należy uwzględnić możliwość podawania wlewów (częściowo) w domu. W 2008 r. w Uniwersyteckim Centrum Medycznym w Utrechcie (Holandia) wprowadzono model wyboru VAD u pacjentów z chorobami nieostrymi (Giesen i wsp. 2008) (Rys. 4.2).

Aby można było oferować najnowocześniejsze metody zakładania preferowanych VAD, potrzebne są rozległa wiedza specjalistyczna, najlepsze materiały, sprzęt i umiejętności. W dokumencie *Infusion Therapy Standards of Practice* [Standardy praktyki w terapii infuzyjnej] zasugerowano stworzenie albo utrzymywanie zespołu ds. wlewów, który będzie zajmował się zakładaniem, pielęgnacją i usuwaniem wyrobów do uzyskiwania obwodowego i centralnego



Rys. 4.2 Algorytm wyboru dostępu żylnego w leczeniu osób dorosłych z chorobami nieostrymi, Uniwersyteckie Centrum Medyczne w Utrechcie, 2008 r.

dostępu żylnego (CVAD) (Gorski i wsp. 2016). W tym rozdziale skupiono się głównie na zakładaniu i pielęgnacji VAD stosowanych u pacjentów hematologicznych. Ze względu na charakterystykę pacjentów hematologicznych omówione zostaną tylko tunelizowane CVAD, takie jak cewniki centralne wprowadzane z dostępu centralnego (centrally inserted central catheters, CICC) i cewniki centralne wprowadzane z dostępu obwodowego (peripherally inserted central catheters, PICC).

4.8.1 Wyroby do uzyskiwania dostępu naczyniowego

Dostęp do układu żylnego jest wymagany u wszystkich pacjentów hematologicznych. Dostęp może być ograniczony do pobierania krwi do celów badawczych i diagnostycznych lub do podawania płynów, leków i składników krwi. Do pobierania krwi poprzez nakłucie żyły używana jest stalowa igła, która jest usuwana natychmiast po zakończeniu pobierania próbek krwi przy użyciu systemu próżniowego.

W przypadku terapii dożylnych dostępne są dwie

opcje. Opcja pierwsza to PIVC (Rys. 4.1a): krótka giętka cewnik, który kończy się w żyłę obwodowej o ograniczonym przepływie krwi. Jak widać na Rys. 4.1, PIVC powinna być stosowana wyłącznie do podawania leków nieuszkodzających o osmolarności <600 mOsm/l przez krótki okres. Alternatywą dla PIVC może stanowić cewnik o pośredniej długości. Tego rodzaju VAD zakłada się na górnej części ramienia, a jego końcówka znajduje się w żyłę odpromieniowej, ramiennej albo odłokciowej.

Opcja druga to CVAD, a końcówka takiego cewnika kończy się w żyłę centralnej o wysokim przepływie krwi. Definicją wszystkich CVAD jest to, że dystalna końcówka znajduje się w dużej żyłę blisko serca: żyłę głównej górnej albo żyłę głównej dolnej w przypadku cewników udowych. U osób dorosłych przepływ krwi w żyłę głównej górnej i dolnej wynosi do 2–2,5 litra na minutę, a leki ulegają rozcieńczeniu tak szybko, że śródbłonek nie ulega uszkodzeniu.

Z całej gamy CVAD cewnik PICC (Rys. 4.1g) jest częściej spotykany u pacjentów hematologicznych, często jako alternatywa dla tunelizowanego CICC takiego jak cewnik Hickmana.

Rys. 4.3 Różne rodzaje cewników i ich nazwy

Używanie tych samych nazw (nazewnictwo)

- Kaniuła obwodowa
- Długa kaniuła
- Cewnik o pośredniej długości
- PIVC
- Cewnik podobojczykowy/
pachowy, szyjny
- Cewnik udowy
- Tunelizowany centralny cewnik żylny
- Wszczepiany port
 - Port ramienny, port piersiowy
- PIVC: obwodowa kaniuła żylna <6 cm
- Mini-midline >6 – <12 cm
- Cewnik o pośredniej długości >12 – <25 cm
- PICC: Cewniki centralne wprowadzane z dostępu obwodowego
- CICC: Cewnik centralny wprowadzany z dostępu centralnego
- FICC: cewnik centralny wprowadzany z dostępu udowego
- Hickmann, Broviac, PICC
- PICC-port, port naczyniowy

GloVANet
Global Vascular Access Network

WoCova *live!*

Tabela 4.1 Zakażenia krwi związane ze stosowaniem cewnika (catheter-related bloodstream infection, CRBSI) w przypadku cewników PICC

	Liczba cewników	Dni stosowania cewnika	Liczba zakażeń krwi	CRBSI na 100 wyrobów	CRBSI na 1000 dni stosowania cewnika
UMC, warunki szpitalne	418	13 258	11	2,63	0,82
UMC, warunki ambulatoryjne	92	4397	1	1,09	0,23
UMC, warunki szpitalne i ambulatoryjne	510	17 655	12	2,35	0,68
Maki, warunki szpitalne	625	7137	35	2,4	2,1
Maki, warunki ambulatoryjne	2813	98 702	15	3,5	1,0
Maki, warunki szpitalne i ambulatoryjne	3566		112	3,1	1,1

Założenie PICC jest bezpieczne i nieinwazyjne, i może być wykonane nawet przy niskiej liczbie płytek krwi. Cewnik PICC został opisany po raz pierwszy w 1975 roku przez Hoshala (1975) i od tego czasu zyskał pozycję VAD, który może być pierwszym wyborem w przypadku konieczności założenia centralnego dostępu żylnego u pacjentów hematologicznych. Cewnik PICC może być stosowany jako alternatywa dla cewników zakładanych do żyły podobojczykowej, szyjnej wewnętrznej albo udowej. Cewniki CICC, na przykład wprowadzane do żyły podobojczykowej albo szyjnej wewnętrznej, mogą powodować odmę opłucnową, a cewniki udowe są stosunkowo bardziej podatne na zakażenia. Cewniki PICC są pozbawione tych wad.

Algorytm opublikowany niedawno w artykule MAGIC jest oparty na najnowszych dowodach i jest popierany przez ekspertów ds. dostępu żylnego z wielu krajów. Ta, jak również inne części tej publikacji mogą być pomocne w praktyce (Rys. 4.3; zaczerpnięto ze slajdu).

Wczesne badania wykazały, że PICC stanowi bezpieczną i niezawodną opcję uzyskania centralnego dostępu żylnego (Maki i wsp. 2006; van Bortel i wsp. 2008) (Tabela 4.1).

Nowsze wyniki zbliżają się wręcz do braku zakażeń w przypadku cewników PICC, jeśli zastosuje się pakiet środków zapobiegawczych (Harnage 2013). Ten pakiet obejmuje następujące interwencje:

- dobór miejsca;
- dezynfekcja skóry roztworem 2% glukonianu chlorheksydyny w 70% alkoholu izopropylowym;
- higiena rąk;
- środki ostrożności dotyczące maksymalnej bariery;
- codzienna kontrola według wskazań;
- codzienna kontrola pod kątem powikłań.

Wielu lekarzy nadal żywi staromodne przekonanie, że cewniki PICC wiążą się z wysoką częstością występowania zakażeń i zakrzepicy, często w oparciu o własne doświadczenia z cewnikami typu Drumcath i Intracath. Ze względu na to, że około 2004 r. wprowadzono metodę zakładania PICC pod kontrolą USG, a także techniki potwierdzania umiejscowienia końcówki pod kontrolą EKG, na potrzeby analiz i opracowywania miejscowych polityk dotyczących doboru i zakładania VAD należy uwzględnić tylko dobrze zaprojektowane badania przeprowadzone po 2005 r.

Tabela 4.2 Zmniejszenie przepływu krwi w zależności od średnicy żyły i rozmiaru cewnika

Żyła	Przepływ początkowy	2 Fr		4 Fr		6 Fr		8 Fr	
Odpromieniowa (4 mm)	10	5	48%	3	28%	1,5	14%	0,5	0,5%
Ramienna (5 mm)	25	13	53%	9	36%	6	22%	9	12%
Odłokciowa (6 mm)	52	29	56%	21	41%	15	28%	9	18%
Pachowa (8 mm)	164	100	61%	79	48%	62	38%	47	28%
Podobojczykowa (10 mm)	400	256	64%	212	53%	175	44%	143	36%

Kończówka CVAD powinna prawidłowo być umiejscowiona w dolnej jednej trzeciej długości żyły głównej górnej (Gorski i wsp. 2016), na wysokości ujścia żyły głównej górnej do prawego przedsionka (cavoatrial junction, CAJ) albo w prawym przedsionku (PP), w dolnej jednej trzeciej długości żyły głównej górnej albo w PP, w okolicy ujścia żyły głównej górnej do PP albo w PP oraz w żyłę głównej górnej w pobliżu PP. Cewnik CVAD (PICC i CICC) może być używany przez dłuższy czas, np. w przypadku wielokrotnych, intensywnych albo długotrwałych schematów chemioterapii, długotrwałej antybiotykoterapii albo długotrwałego żywienia pozajelitowego (total parenteral nutrition, TPN). Położenie końcówki cewnika ma bardzo istotne znaczenie dla zapobiegania zakrzepicy. Aby częstość występowania zakrzepicy była jak najniższa, dystalna końcówka CVAD powinna znajdować się na wysokości połączenia żyły głównej górnej i prawego przedsionka (Debourdeau i wsp. 2009). W badaniu autorstwa Cadman w przypadku CVAD z końcówką w położeniu dystalnym (dolna jedna trzecia długości żyły głównej górnej albo prawy przedsionek) częstość występowania zakrzepicy wynosiła 2,6%. Prawdopodobieństwo powstania skrzepliny w przypadku CVAD z końcówkami w położeniu proksymalnym było 16-krotnie wyższe niż w przypadku cewników z końcówką w położeniu dystalnym. W przypadku żadnego z 58 CVAD, których końcówka znajdowała się w prawym przedsionku, nie powstały skrzepliny ani nie wystąpiły powikłania (Cadman i wsp. 2004).

Innym ważnym kryterium zapobiegania zakrzepicy jest stosunek wielkości żyły do cewnika przy wyborze rozmiaru cewnika. Z badania autorstwa Nifonga wynika, że stosunek cewnika do żyły powinien wynosić co najmniej 1 do 3. Na przykład w przypadku cewnika w rozmiarze 4 Fr średnica żyły powinna wynosić co najmniej 4 mm. W przypadku cewnika o rozmiarze 5 Fr średnica powinna wynosić co najmniej 5 mm itd. (Nifong i McDevitt 2011) (Tabela 4.2).

Niestety wiele publikacji wykorzystywanych do opracowania wytycznych lub miejscowych polityk dotyczących wyboru VAD opiera się na niewłaściwie zaprojektowanych badaniach retrospektywnych. Na Światowym Kongresie Dostępu Naczyniowego (World Congress on Vascular Access, WoCoVA) w 2016 r. Pittiruti przedstawił szczegółową analizę wszystkich opublikowanych artykułów na temat zakrzepicy

odcewnikowej (catheter-related thrombosis, CRT). Istotne kryteria, takie jak stosunek średnicy żyły do cewnika i położenie końcówki, często nie są traktowane jako punkty końcowe. W innym artykule przeglądowym (Piker i wsp.) autorzy uwzględnili w analizie dotyczącej zakrzepicy związanej z PICC co najmniej pięć badań dotyczących PICC wprowadzanych bez kontroli USG.

W jednym z badań stosowano PICC w tym samym rozmiarze niezależnie od średnicy żyły. Tylko w trzech badaniach podano stosowane kryteria diagnostyczne dla zakrzepicy. Żadne z tych badań nie było prospektywne ani randomizowane (Pikwer i wsp. 2012). „Metaanaliza” autorstwa Chopry uwzględniała wszelkiego rodzaju artykuły kliniczne (retrospektywne, nierandomizowane itp.), a nawet streszczenia i artykuły opublikowane w czasopismach nierecenzowanych. Co najmniej 14 z 64 uwzględnionych badań to starożytnie badania, w których cewniki PICC zakładano bez użycia mikointroductory i bez kontroli USG w dole łokciowym przednim (Chopra i wsp. 2013). Fallouh i współpracownicy w swoim artykule nie przeprowadzili żadnej systematycznej oceny badań; po prostu omówili niektóre badania na podstawie literatury (Fallouh i wsp. 2015). W artykule przeglądowym autorstwa Zochiosa nie zastosowano żadnej systematycznej metodologii. Opisano w im kilka badań dotyczących zakrzepicy związanej ze stosowaniem PICC. Co więcej, większość badań cytowanych w tym artykule przeglądowym jest obarczona błędami związanymi z techniką wprowadzania, rodzajem używanego wyrobu (nieodpowiednia średnica) i retrospektywnym schematem badania.

W najnowszych badaniach dotyczących pacjentów hematologicznych z PICC częstość występowania CRT waha się od 0 do 5,8%. Jeśli poprawnie przeanalizować badania, to nadal widać, że spodziewana częstość występowania CRT w przypadku PICC nie różni się od spodziewanej częstości występowania CRT z CICC. Jeśli zostanie zastosowany pakiet środków zapobiegających CRT, taki jak pakiet GAVeCeLT (Gruppo Aperto di Studio 'Gli Accessi Venosi Centrali), najlepsze sposoby zapobiegania CRT są następujące:

1. właściwy wybór żyły;
2. jak najmniejsze uszkodzenie podczas nakłucia żyły;
3. odpowiednie umiejscowienie końcówki;
4. prawidłowe mocowanie.

Przed rozpoczęciem właściwej procedury wprowadzenia cewnika należy dokładnie zbadać wybraną żyłę i udokumentować jej średnicę.

Podobnie jak w przypadku wszystkich technik zakładania VAD, bardzo duże znaczenie mają materiały i procedury oraz pielęgnacja i utrzymywanie wyrobu. Aby możliwe było zapewnienie wysokiej jakości terapii dożylnych oraz poprawa bezpieczeństwa i zadowolenia pacjentów, zakładaniem i obsługą VAD powinni zajmować się wyłącznie należycie wyszkoleni i certyfikowani pracownicy ochrony zdrowia. Dostęp naczyniowy powinien stanowić specjalizację opartą na jasnych kryteriach, certyfikowanych programach szkoleniowych oraz najnowocześniejszych materiałach i procedurach (Moureau i wsp. 2013).

Chociaż protokół wprowadzania wyrobów może być nieco odmienny w różnych krajach, to powinien być dostępny jak najnowocześniejszy protokół, a procedurę powinni wykonywać wyłącznie specjaliści w dziedzinie dostępu naczyniowego.

4.8.2 Utrzymanie i konserwacja

Jeśli CVAD został wprowadzony do właściwej żyły, a końcówka cewnika znajduje się we właściwym położeniu, wyrób VAD powinien działać prawidłowo z najniższym możliwym ryzykiem powikłań. Pracownik ochrony zdrowia obsługujący cewnik powinien upewnić się przed podaniem jakichkolwiek leków, że cewnik jest w pełni sprawny. Aby móc wziąć odpowiedzialność za jakikolwiek wlew, należy mieć pewność co do prawidłowego działania cewnika. Dobrym wskaźnikiem jest wsteczny wypływ krwi, ale nie zawsze jest on możliwy przy niewłaściwym położeniu końcówki albo obecności niewielkiej skrzepliny na końcówce cewnika; wówczas możliwe jest podanie wlewu, ale nie aspiracja krwi. Jeśli problem ten występuje od momentu wprowadzenia CVAD, najprawdopodobniej cewnik jest zbyt krótki. Jeśli występuje on po pewnym czasie, a na początku cewnik działa prawidłowo, źródłem problemu może być „niewielka” skrzeplina na końcówce cewnika. W ramach oceny można wykonać zdjęcie RTG klatki piersiowej. Wypełnienie kanału cewnika urokinazą albo alteplazą pomoże przywrócić drożność, jeśli skrzeplina na końcówce uniemożliwia aspirację krwi. Inaczej wygląda cotygodniowa pielęgnacja cewnika i miejsca wprowadzenia w przypadku dobrze wygojonego tunelizowanego CVAD z mankietem podskórnym. Ten CVAD typu Hickman nie wymaga założenia opatrunku w miejscu jego wprowadzenia (Gorski i wsp. 2016). W przypadku PICC i innych nietunelizowanych CVAD wymagana jest cotygodniowa zmiana opatrunku. W przypadku stosowania jałowej gazy i wystąpienia podrażnienia albo alergii skóry należy zmieniać opatrunk co dwa dni.

4.8.3 Płukanie i wypełnianie kanałów cewnika

Stosowanie rygorystycznego protokołu płukania i wypełnianie kanałów cewnika powinno umożliwić optymalne działanie CVAD. W większości protokołów zapobiegania niedrożności CVAD nadal stosuje się roztwór heparyny. W niedawnym artykule opisującym randomizowane badanie przeprowadzone w Leuven (Belgia) stwierdzono, że fizjologiczny roztwór soli jest bezpiecznym i skutecznym roztworem do wypełniania kanałów wszczepianych portów, jeśli jest połączony z rygorystycznym protokołem zakładania i pielęgnacji wyrobu (Goossens i wsp. 2013). Wniosek ten potwierdza hipotezę, że kanał cewnika nie ulegnie uniedrożnieniu, jeśli stosowane są materiały takie zastawki bezigłowe z neutralnym albo dodatkim ciśnieniem odłączania, a technika płukania i wypełniania kanałów cewnika uniemożliwia przywieranie krwi i leków do ściany cewnika. Zapobieganie adhezji do ściany cewnika zmniejsza również ryzyko powstania biofilmu i bakteriemii.

4.8.4 Mocowanie

Użycie taśmy czynnici chirurgicznych do zabezpieczenia czy stabilizacji VAD jest nieskuteczne. Należy unikać zakładania szwów, aby zapobiegać zakłuciom igłą i zakażeniom. Dostępne są różne rodzaje wyrobów mocujących. Często stosuje się plastry mocujące cewnik do skóry, które są pokryte półprzepuszczalną folią. Te wyroby mocujące należy wymieniać przy okazji cotygodniowej zmiany opatrunku. Jeśli zmiana opatrunku nie jest wykonywana prawidłowo, zachodzi duże ryzyko przemieszczania się cewnika, co zwiększa ryzyko zakażenia w miejscu jego wprowadzenia. Niedawno wprowadzony na rynek podskórny wyrób mocujący (system kotwiczący) utrzymuje cewnik w jednym miejscu i pozostaje na miejscu przez cały czas utrzymania cewnika. Wyrób ten można łatwo usunąć po usunięciu cewnika poprzez złożenie podstawy albo mocne pociągnięcie każdej części po przecięciu podstawy na pół. Nitinolowe elementy kotwiczące ulegają rozciąganiu i nie uszkadzają skóry ani nie powodują bólu. Podobnie jak w przypadku wszystkich protokołów zakładania i pielęgnacji, wymagane jest szkolenie w zakresie zakładania i usuwania.

4.8.5 Niedrożność

Pracownik ochrony zdrowia obsługujący cewnik powinien upewnić się przed podaniem jakichkolwiek leków, że cewnik jest w pełni sprawny. Aby móc

wziąć odpowiedzialność za jakikolwiek wlew, należy mieć pewność co do prawidłowego działania cewnika. Dobrym wskaźnikiem jest wsteczny wypływ krwi, ale nie zawsze jest on możliwy przy niewłaściwym położeniu końcówki albo obecności niewielkiej skrzepliny na końcówce cewnika; wówczas możliwe jest podanie wlewu, ale nie aspiracja krwi. Jeśli problem ten występuje od momentu wprowadzenia CVAD, najprawdopodobniej cewnik jest zbyt krótki i aspiracja jest blokowana, gdy otwór CVAD przysysa się do ściany żyły. W celu potwierdzenia rozpoznania należy wykonać zdjęcie rentgenowskie. Jeśli zaraz po pobraniu próbek krwi z kanału cewnika wystąpi częściowa niedrożność (łatwe podawanie wlewu, ale brak wypływu wstecznego krwi), najprawdopodobniej kanał jest zablokowany w wyniku hemolizy krwi wewnątrz cewnika albo na końcówce cewnika powstała „niewielka” skrzeplina. W ramach oceny można wykonać zdjęcie RTG klatki piersiowej. Wypełnienie kanału cewnika urokinazą albo alteplazą pomoże przywrócić drożność, jeśli skrzeplina na końcówce uniemożliwia aspirację krwi. Należy regularnie przeprowadzać ocenę CVAD pod kątem drożności i prawidłowego działania, definiowanego jako możliwość przepłukiwania cewnika bez oporu i uzyskania wypływu wstecznego krwi. Jeśli VAD jest niedrożny, należy przywrócić drożność po dokonaniu oceny pod kątem przyczyny nieprawidłowego działania. Jeśli wypływ wsteczny krwi jest niemożliwy od razu po założeniu cewnika, może to oznaczać, że cewnik jest zbyt krótki.

W celu przywrócenia drożności można zastosować lek trombolityczny, np. urokinazę. Fiolkę 10 000 j.m. należy rozcieńczyć w 2 ml fizjologicznego roztworu soli. Należy wypełnić kanał cewnika ilością roztworu równą szacunkowej objętości tego kanału i pozostawić na 30–60 minut, a następnie zaaspirować roztwór. Można również wykonać powolny wlew 10 000 j.m. urokinazy. Ten protokół może być stosowany wyłącznie na polecenie lekarza i zależnie od krzepliwości krwi pacjenta.

W celu przywrócenia drożności całkowicie niedrożnego kanału cewnika można zastosować protokół podciśnieniowy. Bezpośrednio do niedrożnego kanału podłącza się trójdrożny zawór odcinający. Z jednej strony podłącza się pustą strzykawkę o pojemności 20 ml. Z drugiej strony podłącza się strzykawkę 2 ml z 10 000 j.m. urokinazy. Po otwarciu zaworu odcinającego między strzykawką 2 ml a kanałem cewnika wytwarzane jest stałe podciśnienie. Utrzymując podciśnienie, przelacza się zawór odcinający na cewnik wypełniony urokinazą. Wykonać powyższe czynności po raz drugi. Pozostawić układ w tym stanie na 30–60 minut, a następnie sprawdzić drożność. W przypadku niepowodzenia procedurę można powtórzyć jednokrotnie. W większości

przypadków po prawidłowym wykonaniu tej procedury zostanie przywrócona drożność. Jeśli tak się nie stanie, efekt może mimo to wystąpić po kilku godzinach. Procedura ta powinna być wykonywana wyłącznie po przeszkoleniu i na polecenie lekarza. Zapobiega ona usunięciu CVAD stanowi metodę bezpieczną, opłacalną i przyjazną dla pacjenta. Jeśli przyczyną niedrożności jest precypitacja leku o odczynie kwaśnym (niskie pH, poniżej 6), do udrożnienia kanału należy użyć 0,1 N roztworu kwasu solnego. W przypadku precypitacji leku o odczynie zasadowym (pH powyżej 7) należy użyć 8,4% wodorowęglanu sodu albo 0,1 mmol/l wodorotlenku sodu. Jeśli niedrożność jest spowodowana pozostałościami lipidów, należy użyć 70% etanolu w objętości wystarczającej do wypełnienia kanału cewnika; w przypadku pacjentów pediatrycznych stosuje się dawkę 0,55 ml/kg, nie więcej niż 3 ml. Należy zachować ostrożność, stosując etanol w przypadku CVAD z poliuretanu, ponieważ etanol może uszkodzić materiał cewnika; informacje na temat ekspozycji na alkohol w jakiegokolwiek postaci można znaleźć w instrukcji użytkowania wyrobu do uzyskiwania dostępu naczyniowego (VAD) dostarczonej przez producenta (Gorski i wsp. 2016).

4.8.6 Usuwanie CVAD

Jeśli nie ma już wskazań do utrzymywania VAD albo jeśli VAD jest źródłem nierozwiązywalnych powikłań, wskazane jest jego usunięcie. W zależności od rodzaju CVAD można usunąć na bloku operacyjnym, przy łóżku pacjenta albo w jego domu.

Usunięcie portu naczyniowego (VAP) może być wykonane wyłącznie jako zabieg chirurgiczny w warunkach jałowych i jest wykonywane głównie na bloku operacyjnym. Zabiegiem inwazyjnym jest również usunięcie tunelizowanego CVAD z mankietem. Natomiast PICC, nawet tunelizowany, można usunąć przy łóżku pacjenta albo poza szpitalem. Po zdjęciu opatrunku i samoprzylepnego wyrobu mocującego można łatwo usunąć PICC poprzez delikatne pociągnięcie cewnika. Po usunięciu go i sprawdzeniu, czy został usunięty w całości, nie będzie dużego wycieku krwi, ale konieczne jest uciśnięcie miejsca wprowadzenia, aby zapobiec powstaniu zatoru powietrznego. Miejsce wprowadzenia zakrywa się opatrunkiem z jałowej gazy albo folii. Jeśli opór przy usuwaniu cewnika jest zbyt duży, pomocne może być ogrzanie okolicy i podjęcie ponownej próby po 10 minutach. Jeśli usunięcie cewnika będzie nadal niemożliwe, należy skonsultować się ze specjalistą. W przypadku podejrzenia sepsy należy pobrać próbkę z „jałowej” końcówki CVAD i wykonać posiew.

Jeśli po ustąpieniu wskazania PICC zostanie usunięty bez problemów, można wykorzystać to samo miejsce w przyszłości do uzyskania dostępu przez tę samą żyłę. Przed wprowadzeniem CVAD należy przeprowadzić dokładną ocenę, w tym badanie obrazowe drogi wprowadzenia cewnika.

4.8.7 Ocena choroby przed przeszczepieniem

Rozpoznanie i rokowanie opierają się na badaniu morfologicznym blastów we krwi i szpiku kostnym, immunofenotypie oraz badaniu cytogenetycznym i molekularnym.

Remisję można zdefiniować jako ustąpienie objawów klinicznych (niedokrwistość, zakażenia, krwawienia, przerost węzłów, hepatomegalia, białaczka skórna itp.), ale powinno się zaobserwować korektę cytopenii i zanik blastów w szpiku kostnym oraz prawidłowe/normalizujące się dojrzewanie czynności szpiku kostnego. Co więcej, nowoczesne zaawansowane metody (cytometria przepływowa, biologia molekularna) mogą umożliwiać śledzenie tzw. „minimalnej choroby resztkowej” (minimal residual disease, MRD).

Można postawić rozpoznanie i stwierdzić remisję na podstawie co najmniej jednego z poniższych:

- status hematologiczny: badania krwi i szpiku kostnego wskażą odsetki komórek prawidłowych/nieprawidłowych w populacji;
- badanie cytogenetyczne: kariotyp staje się prawidłowy – znikają nieprawidłowości cytogenetyczne (czułość: 1/100);
- badanie molekularne: biologia molekularna (minimalna choroba resztkowa) – transkrypt niewykrywalny (czułość: od 1/10 000 do 1/100 000);
- obrazowanie: badanie TK/PET, badanie RM;
- badania krwi i moczu (szpiczak).

4.9 Rzecznicza rola pielęgniarek uczestniczących w HSCT

Przygotowanie pacjenta do HSCT obejmuje zastosowanie chemioterapii lub radioterapii w celu wyeliminowania choroby podstawowej pacjenta. Ten początkowy etap powoduje immunosupresję w celu wywołania aplazji szpiku kostnego, a tym samym zapobiegania odrzuceniu przeszczepu (Ortega i wsp. 2004).

Przez cały czas trwania tej procedury pacjent wymaga szczególnej opieki, aby przezwyciężyć powikłania związane z leczeniem. Personel pielęgniarski musi mieć wiedzę na temat możliwych powikłań, aby móc odgrywać rolę w zapobieganiu albo wczesnym wykrywaniu niepokojących objawów, takich jak sepsa, przewodnienie i zaburzenia czynności narządów oraz podejmować odpowiednie działania w celu zminimalizowania działań niepożądanych i przywrócenia równowagi klinicznej u pacjenta. Opieka ta jest bardzo złożona i jej zapewnienie wymaga wysokiego poziomu umiejętności (Ortega i wsp. 2009).

Konkretne czynności techniczne z zakresu opieki wymagają wiedzy pielęgniarskiej i konkretnych umiejętności z dziedziny przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, takich jak manipulowanie narzędziami, znajomość technologii i stosowanie specjalnych protokołów w celu skutecznego interweniowania w skomplikowanych sytuacjach, w których występują ostre powikłania (Dallaire 1999; Dallaire i Dallaire 2008).

Pielęgniarki jako „świadczonodawcy opieki zdrowotnej” (Loren i wsp. 2013) powinny być częścią zespołu wielospecjalistycznego. Zespół terapeutyczny powinien posiadać wiedzę na temat zachowania płodności, aby móc edukować pacjentów i ich rodziny w zakresie dostępnych metod zachowania płodności. Ważne jest, aby rozważyć i omówić z pacjentami wszystkie dostępne możliwości w zakresie płodności w momencie postawienia rozpoznania (Fernbach i wsp. 2014).

Świadczonodawcy opieki zdrowotnej powinni być przygotowani do omówienia ze swoimi pacjentami negatywnego wpływu leczenia przeciwnowotworowego na zdrowie reprodukcyjne w taki sam sposób, w jaki omawia się wszelkie inne zagrożenia związane z leczeniem przeciwnowotworowym (Rodriguez-Wallberg i Oktay 2014).

Personel pielęgniarski odgrywa kluczową rolę w edukacji pacjentów, zapewnia wsparcie i poradnictwo przed i po przeszczepieniu, planuje hospitalizację i konsultacje oraz odbiera telefony pacjentów. W stosownych przypadkach pełni również funkcje edukatorów i wzorów do naśladowania dla studentów pielęgniarstwa oraz dzieli się wiedzą i umiejętnościami zgodnie z politykami miejscowymi i wytycznymi JACIE. Obecność specjalnego personelu pielęgniarskiego i psychologów w grupie zadaniowej zajmującej się poradnictwem jest obowiązkowa.

Edukacja, czyli nauczanie, pomaga nawiązać relację w celu zachęcenia osoby do podejmowania

swobodnych i świadomych decyzji. Charakter choroby i samego przeszczepu wymaga od pacjentów zdobycia wiedzy na ich temat, aby mogli oni poradzić sobie z konsekwencjami leczenia i zaangażować się w procesy podejmowania decyzji. Poradnictwo i edukacja są obowiązkowe na każdym etapie ścieżki.

Pielęgniarki powinny umieć pracować w zespole i komunikować się zarówno z innymi pielęgniarkami, jak i lekarzami, aby zapewniać doskonałą opiekę medyczną nad pacjentem, a także udzielać użytecznych i jasnych informacji całemu zespołowi. Pomagają one identyfikować wczesne objawy i posiadają wiedzę na temat metod leczenia, jakie należy zastosować, oraz skutków ubocznych, które należy monitorować, a także w odpowiedni sposób informują zespoły medyczne o wszelkich zmianach albo wątpliwościach.

Niezależnie od oddziału czy miejsca pracy, misje i działania pielęgniarki są zróżnicowane i różnorodne. Naszym głównym zadaniem jest realizacja opieki mającej na celu zachowanie albo przywrócenie zdrowia danej osoby.

4.10 Dylematy etyczne

Etyka obejmuje znaczenie słów takich jak właściwy, niewłaściwy, dobro, zło, powinność i obowiązek, na podstawie których ludzie indywidualnie albo zbiorowo decydują, że działania są dobre albo złe i czy ktoś powinien coś zrobić albo ma prawo coś zrobić (Rumbold 1993).

W 1994 r. Tschudin stwierdziła, że w miarę jak opieka staje się coraz bardziej całościowa i skoncentrowana na pacjencie, dylematy etyczne stają się znaczącym elementem pielęgniarstwa. Pielęgniarki często uczestniczą w omawianiu przypadków, a ich opinie są brane pod uwagę i cenione. Etyka medyczna musi umożliwiać dostęp do opieki wszystkim osobom, bez jakiegokolwiek dyskryminacji. Częścią zasad etyki medycznej są poufność medyczna czy wolność pacjenta.

Ciągłe postępy w hematologii stanowią źródło trudnych dylematów etycznych dotyczących końca życia, opieki paliatywnej, informacji dla pacjenta, wątpliwości dawcy i bezstronności oraz kwestii związanych z ryzykiem, na jakie narażamy naszych pacjentów.

Według publikacji Langlois z 2009 r. do dylematów etycznych często napotykanych przez pielęgniarki onkologiczne i uczestniczące w HCST zaliczają się:

- uporczywość terapii – kontynuowanie leczenia, gdy jest ono nieskuteczne;
- interwencje u schyłku życia prowadzące do zgonu oraz eutanazja albo zaprzestanie i odstawienie leczenia;
- przeszczepienie w sytuacjach złożonych: choroba oporna na leczenie i osoby starsze.

Aby poradzić sobie ze ścieżką leczenia pacjenta, pielęgniarki muszą zrozumieć te złożone sytuacje. Regularne spotkania personelu z psychologiem, personelem oddziału opieki paliatywnej i komisjami bioetycznymi oraz wewnętrzne dyskusje na oddziale transplantacyjnym pozwolą pielęgniarkom lepiej zrozumieć ten złożony obszar poprzez pokazanie zespołowi ich punktu widzenia.

Kompetencje etyczne w zespole transplantacyjnym pozwalają nam rozwiązywać nowe i nieprzewidziane problemy moralne, ponieważ wiemy, jak wprowadzać innowacje, aby znaleźć najbardziej uzasadniony i sprawiedliwy sposób postępowania w obliczu konkretnej sytuacji.

Ścieżka hematologiczna jest często złożona i niepewna. Metody leczenia takie jak allogeniczne HSCT mogą wiązać się z szybką zmianą z opieki ukierunkowanej na wyleczenie na opiekę paliatywną (Howell 2010).

Rozstrzygnięcie dylematu etycznego przez pielęgniarkę jest związane z poziomem kompetencji zawodowych i zrozumieniem zagadnienia etycznego, które umożliwiają lepsze zrozumienie kontekstu i złożoności sytuacji klinicznej. Dylematem etycznym, który często pojawia się w medycynie, jest zapewnienie, że pacjent wyraża w pełni świadomą zgodę. Brykczyńska (2000) wskazuje, że najczęstszym problemem, przed jakim staje pielęgniarka hematologiczna w kwestii świadomej zgody, nie jest brak zrozumienia tego, co stanowi „świadomą zgodę”, ani nawet to, jak świadomy musi być pacjent, aby zaistniała „świadoma zgoda”, ale trudna kwestia konfliktu interesów.

Choroba nowotworowa wywołuje silne uczucia i emocje, a nierzadko dochodzi do konfliktu interesów między członkami rodziny, członkami zespołu opieki zdrowotnej, a nawet opinią publiczną co do tego, czy należy kontynuować leczenie, czy też nie. Teoria Immanuela Kanta cytowana przez Kemp Smitha (Kant 1973) głosi, że aby postępować moralnie, należy zawsze traktować inne istoty ludzkie jako „cele same w sobie”, a nigdy jedynie jako „środki”; Kant rozumie

przez to, że nieetyczne jest traktowanie ludzi tak, jakby byli przedmiotami. Według Kanta zasadniczo niemoralne jest wykorzystywanie osoby bez uznawania jej za cel sam w sobie. W przypadku przeszczepienia, którego skutki uboczne są początkowo niezwykle trudne i wyniszczające dla pacjenta, czasami trudno jest uzasadnić takie moralne zachowanie, zwłaszcza gdy pielęgniarki starają się nie wyrządzać krzywdy i czynić dobro.

To, czego często brakuje, zwłaszcza w pielęgniarstwie, to odwaga i pewność siebie, aby podjąć decyzję moralną, która jest zasadniczo kwestią osobistego rozwoju moralnego i osobistej uczciwości (Brykczyńska 1997). To osobista uczciwość konkretnej pielęgniarki spowoduje zmianę na lepsze albo na gorsze w przypadku danego pacjenta (Corner 1997).

4.11 Kwestie etyczne dotyczące osób małoletnich

Rodzice mogą podjąć działania mające na celu zachowanie płodności małoletnich pacjentów z nowotworami, jeśli dziecko wyrazi na to zgodę, a interwencja może przynieść dziecku potencjalne korzyści. Rodzice mogą podjąć działania mające na celu zachowanie możliwości reprodukcyjnych osób małoletnich poddawanych leczeniu gonadotoksycznemu, pod warunkiem że osoba małoletnia wyrazi na to zgodę, a interwencja nie stwarza nadmiernego ryzyka i oferuje rozsądną szansę na odniesienie przez dziecko korzyści netto (Komisja Bioetyczna Amerykańskiego Towarzystwa Medycyny Reprodukcyjnej [American Society for Reproductive Medicine, ASRM]).

Gdy dziecko jest niedojrzałe, decyzja o kriokonserwacji (albo jej zaniechaniu) może zostać podjęta przez rodziców, chyba że spowodowałoby to poważną szkodę dla dobra/dobrostanu dziecka. Zachowanie możliwości posiadania genetycznie spokrewnionego potomstwa w przyszłości jest powszechnie uznawane za ważne, a rodzice będą musieli zdecydować, czy ta korzyść przeważa nad aktualnym ryzykiem dla ich dziecka związanym z interwencją.

Obowiązkowe są konsultacje interdyscyplinarne; podczas podejmowania decyzji w kwestii najlepszej procedury powinni zostać wysłuchani wszyscy specjaliści należący do zespołu opieki (onkolodzy, pediatrzy, specjaliści medycyny reprodukcyjnej, psycholog/doradcy). Interwencje o charakterze eksperymentalnym u dzieci mogą być etyczne tylko wtedy, gdy można je uznać za terapeutyczne i leżące w najlepszym interesie dziecka. Rozważania te

odnoszą się w szczególności do opracowywania technik przeznaczonych do stosowania u chłopców w wieku przedpokwitaniowym i w okresie pokwitania; chociaż możliwa jest kriokonserwacja tkanki jąder, to sposób jej wykorzystania nie jest obecnie znany (Anderson i wsp. 2015).

Bibliografia

- Agarwal SK, Chang RJ. Fertility management for women with cancer. *Cancer Treat Res.* 2007;138:15–27. Review
- Anderson RA, Mitchell RT, Kelsey TW, Spears N, Telfer EE, Wallace HB. Cancer treatment and gonadal function: experimental and established strategies for fertility preservation in children and young adults. *Lancet Diab Endocrinol.* 2015;3(7):p556–67.
- Anserini P, Chiodi S, Spinelli S, Costa M, Conte N, Copello F, et al. Semen analysis following allogeneic bone marrow transplantation. Additional data for evidence-based counselling. *Bone Marrow Transplant.* 2002;30:447–51.
- Baker KS, Steffen L, Zhou X, Kelly A, Lee JM, Petryk A, Sinaiko AR, Dengel DR, Mulrooney DA, Steinberger J. Total body irradiation (TBI) increases cardio-metabolic risk and induces carotid vascular stiffness in survivors after hematopoietic cell transplant (HCT) for childhood hematologic malignancies. *Blood.* 2009;114(22):1291.
- Borgmann-Staudt A, Rendtorff R, Reinmuth S, Hohmann C, Keil T, Schuster FR, et al. Fertility after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(2):271–6.
- Bourguignon LYW, Jy W, Majercik MH, Bourguignon GJ. Lymphocyte activation and capping of hormone receptors. *J Cell Biochem.* 1988;37:131–50. <https://doi.org/10.1002/jcb.240370202>.
- Brunelle D. Impact of a dedicated infusion therapy team on the reduction of catheter-related nosocomial infections. *J Infus Nurs.* 2003;26(6):362–6.
- Brykczyńska GM, Jolley M. *Caring: the compassion and wisdom of nursing.* 1997.
- Brykczyńska G. In: Grundy M, editor. *Nursing in haematological oncology.* London: Balliere Tindall; 2000.
- Cadman A, Lawrance JA, Fitzsimmons L, Spencer-Shaw A, Swindell R. To clot or not to clot? That is the question in central venous catheters. *Clin Radiol.* 2004;59(4):349–55.
- Chopra V, Anand S, Hickner A, Buist M, Rogers MA, Saint S, Flanders SA. Risk of venous thromboembolism associated with peripherally inserted central catheters: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2013;382:311–25.
- Clayman ML, Galvin KM, Arntson P. Shared decision making: fertility and pediatric cancers. *Cancer Treat Res.* 2007;138:149–60.

- Cooke L, Chung C, Grant M. Psychosocial care for adolescent and young adult hematopoietic cell transplant patients. *J Psychosoc Oncol.* 2011;29(4):394–414.
- Corner J 1997 The passion of family-focused palliative care using the delphi technique.
- Dallaire C, Dallaire C. Les grandes fonctions de la pratique infirmière. In: Soins infirmiers et société. Québec: Gaëtan Morin Éditeur; 1999.
- Dallaire C, Dallaire M. Le savoir infirmier dans les fonctions infirmières. In: Le savoir infirmier : au cœur de la discipline et de la profession; Chenelière-éducation 2008;488.
- Dalle JH, Lucchini G, Balduzzi A, Ifversen M, Jahnukainen K, Macklon KT, Ahler A, Jarisch A, Ansari M, Beohou E, Bresters D, Corbacioglu S, Dalissier A, Diaz de Heredia Rubio C, Diesch T, Gibson B, Klingebiel T, Lankester A, Lawitschka A, Moffat R, Peters C, Poirot C, Saenger N, Sedlacek P, Trigos E, Vettenranta K, Wachowiak J, Willasch A, von Wolff M, Yaniv I, Yesilipek A, Bader P. State-of-the-art fertility preservation in children and adolescents undergoing haematopoietic stem cell transplantation: a report on the expert meeting of the Paediatric diseases working party (PDWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) in Baden, Austria, 29–30 September 2015. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(7):1029–35. <https://doi.org/10.1038/bmt.2017.21>. Epub 2017 Mar 13
- Debourdeau P, Kassab Chahmi D, Le Gal G, Kriegel I, Desruennes E, Douard MC, Elalamy I, Meyer G, Mismetti P, Pavic M, Scrobohaci ML, Lévesque H, Renaudin JM, Farge D. Working group of the SOR; French National Federation of Cancer Centers. SOR guidelines for the prevention and treatment of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer: report from the working group. *Ann Oncol.* 2009;20(9):1459–71.
- Dilley KJ. Managing fertility in childhood cancer patients. *Cancer Treat Res.* 2007;138:50–6.
- Dvorak CC, Gracia CR, Sanders JE, Cheng EY, Baker KS, Pulsipher MA, Petryk A. NCI, NHLBI/PBMTTC first international conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: endocrine challenges-thyroid dysfunction, growth impairment, bone health, & reproductive risks. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17(12):1725–38. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2011.10.006>.
- European Association for Children in Hospital, 2016, last update, EACH Charter & Annotations. Available: <https://www.each-for-sick-children.org/each-charter/introduction-each-charter-annotations.html>. Accessed 13 Oct 2016.
- Fallat ME, Hutter J, The Committee on Bioethics, Section on Hematology/Oncology, and Section on Surgery. Preservation of fertility in pediatric and adolescent patients with cancer. Itasca, Illinois: American Academy of Pediatrics; 2008.
- Fallouh N, McGuirk HM, Flanders SA, Chopra V. Peripherally inserted central catheter-associated deep vein thrombosis: a narrative review. *Am J Med.* 2015;128:722–38.
- Fernbach MSN, Fernbach A, Lockart B, Armus CL, Bashore LM, Levine J, Kroon L, Sylvain G, Rodgers C. Evidence-based recommendations for fertility preservation options for inclusion in treatment protocols for pediatric and adolescent patients diagnosed with cancer. *J Pediatr Oncol Nursing.* 2014;31:211–22. First published on May 5, 2014
- Giesen MAM, Boxtel AJH, et al. (2008) Keuze intraveneuze toegangsweg voor niet acute behandeling bij volwassenen University Medical Centrum Utrecht. (unpublished).
- Goossens GA, Jérôme M, Janssens C, Peetermans WE, Fieuws S, Moons P, Verschakelen J, Peerlinck K, Jacquemin M, Stas M. Comparing normal saline versus diluted heparin to lock non-valved totally implantable venous access devices in cancer patients: a randomised, non-inferiority, open trial. *Ann Oncol.* 2013;24(7):1892–9.
- Gorski LA, Hadaway L, Hagle ME, et al. Infusion therapy standards of practice. *J Infus Nurs.* 2016;44(suppl 1):S1–S224.
- Harnage S. Seven years of zero central-line-associated bloodstream infections. *Br J Nurs.* 2013;21(21):S6. (IV Therapy Supplement)
- Hoshal VL. Total intravenous nutrition with peripherally inserted silicone elastomer central venous catheters. *Arch Surg.* 1975;110(5):644–6.
- Howell DA, Roman E, Cox H, Smith AG, Patmore R, Garry AC, Howard MR. Destined to die in hospital? Systematic review and meta-analysis of place of death in haematological malignancy. *BMC Palliative Care.* Vol 9.
- Jacob A, Barker H, Goodman A, Holmes J. Recovery of spermatogenesis following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1998;22:277–9.
- Kant I. Critique of pure reason. In: Kemp Smith N, editor. Immanuel Kant's critique of pure reason. London: Macmillan; 1973.
- Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, Burchenal JH. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma - with particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer.* 1948;1(4): 634–56.
- Katz SL, Webb SA, Bioethics Committee. Informed consent in decision-making in pediatric practice. *Pediatrics.* 2016;138(2):e20161484.
- Klipstein S, Fallat ME, Savelli S, Committee on Bioethics; Section on Hematology/Oncology; Section on Surgery. Fertility preservation for pediatric and adolescent patients with cancer: medical and ethical considerations. *Pediatrics.* 2020;145(3):e20193994. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-3994>. Epub 2020 Feb 18. PMID: 32071259
- Lansky SB, List MA, Lansky LL, Ritter-Sterr C, Miller DR. The measurement of performance in childhood cancer patients. *Cancer.* 1987;60(7):1651–6.
- Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, Quinn G, Wallace WH, Oktay K. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013;31(19):

- 2500–10. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.2678>. Epub 2013 May 28. Review
- Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:1159–71.
- Moureau N, Lamperti M, Kelly LJ, Dawson R, Elbarbary M, van Boxtel AJH, Pittiruti M. Evidence-based consensus on the insertion of central venous access devices: definition of minimal requirements for training. *Br J Anaesth.* 2013;110:347–56.
- Nifong TP, McDevitt TJ. The effect of catheter to vein ratio on blood flow rates in a simulated model of peripherally inserted central catheters. *Chest.* 2011;140(1):48–53.
- Nobel Murray A, Chrisler JC, Robbins ML. Adolescents and young adults with cancer: oncology nurses report attitudes and barriers to discussing fertility preservation. *Clin J Oncol Nurs.* 2015;20(4):E93–9.
- Ortega ETT, et al. Compêndio de enfermagem em transplante de células-tronco hematopoéticas : rotinas e procedimentos em cuidados essenciais e em complicações. Curitiba: Maio; 2004.
- Ortega ETT, et al. Assistência de enfermagem em transplante de células-tronco hematopoéticas. In: Transplante de células-tronco hematopoéticas. São Paulo; 2009.
- Patient Information Forum. Making a case for nformation. www.pifonline.org.uk. 2010.
- Pikwer A, Åkeson J, Lindgren S. Complications associated with peripheral or central routes for central venous cannulation. *Anaesthesia.* 2012;67: 65–71.
- Rivera AM, Strauss KW, van Zundert A, Mortier E. The history of peripheral intravenous catheters: how little plastic tubes revolutionized medicine. *Acta Anaesthesiol Belg.* 2005;56(3):271–82.
- Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. Fertility preservation during cancer treatment: clinical guidelines. *Cancer Manag Res.* 2014;6:105–17.
- Rumbold G. Ethics in nursing practice. 2nd ed. London: Balliere Tindall; 1993.
- Rutledge D, Orr M. Effectiveness of intravenous therapy teams. *J Clin Innovat.* 2005;8(2):1–24.
- Sanders JE, Woolfrey AE, Carpenter PA, Storer BE, Hoffmeister PA, Deeg HJ, Flowers ME, Storb RF. Late effects among pediatric patients followed for nearly 4 decades after transplantation for severe aplastic anemia. *Blood.* 2011;118(5):1421–8.
- Schmidt KT, Larsen EC, Andersen CY, Andersena AN. Risk of ovarian failure and fertility preserving methods in girls and adolescents with a malignant disease. *BJOG.* 2010;117:163–74.
- Shenfield F. Ethical aspects of controversies in assisted reproductive technology. *Good Clinical Practice in Assisted Reproduction.* 2004;26:332.
- Sklar C, Boulad F, Small T, Kernan N. Endocrine complications of pediatric stem cell transplantation. *Front Biosci.* 2001;6:G17–22.
- Smith FO, Reaman GH, Racadio JM, et al. Hematopoietic cell transplantation in children with cancer, pediatric oncology. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2014. https://doi.org/10.1007/978-3-642-39920-6_7.
- Sorror M, Maris M, Storb R, Baron F, Sandmaier B, Maloney D, Storer B. Hematopoietic cell transplantation (HCT)—specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood.* 2005;106(8):2912–9.
- Suhag V, Sunita BS, Sarin A, Singh AK, Dashottar S. Fertility preservation in young patients with cancer. *South Asian J Cancer.* 2015;4(3):134–9.
- Tal R, Botchan A, Hauser R, Yogev L, Paz G, Yavetz H. Follow-up of sperm concentration and motility in patients with lymphoma. *Hum Reprod.* 2000;15:1985–8.
- van Boxtel AJH, Flidner MC, Borst DM, Teunissen SCCM. Peripherally inserted central venous catheters: first results after the introduction in a Dutch university medical center. *J Vasc Access.* 2008;13(3):128–33.
- Viviani S, Bonfante V, Santoro A, Zanini M, Devizzi L, Di Russo AD, et al. Long-term results of an intensive regimen: VEBEP plus involved-field radiotherapy in advanced Hodgkin's disease. *Cancer J Sci Am.* 1999;5:275–82.

Otwarty dostęp Niniejszy rozdział jest udostępniany na warunkach międzynarodowej licencji Creative Commons Attribution 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), która zezwala na wykorzystywanie, udostępnianie, dostosowywanie, rozpowszechnianie i powielanie na dowolnym nośniku i w dowolnym formacie, pod warunkiem odpowiedniego wskazania oryginalnych autorów i źródła, podania łącznie do licencji Creative Commons i wskazania, czy wprowadzono jakieś zmiany.

Obrazy czy inne materiały podmiotów zewnętrznych zawarte w tym rozdziale są objęte licencją Creative Commons dotyczącą rozdziału, o ile nie wskazano inaczej w przypadku konkretnego materiału. Jeżeli materiały nie są objęte licencją Creative Commons dotyczącą rozdziału, a ich zamierzone zastosowanie nie jest dozwolone na mocy przepisów ustawowych albo przekracza dozwolone wykorzystanie, należy uzyskać zgodę bezpośrednio od posiadacza praw autorskich.



Źródło komórek i afereza

5

Margherita Angelica i Eugenia Trigoso

Streszczenie

Afereza polega na odseparowaniu składników krwi z krwi pełnej przy zastosowaniu zautomatyzowanego separatora komórkowego i procesu odwirowywania z zachowaniem ciągłego przepływu. Pozwala to wyizolować i pobrać różne komórki krwi, w tym monocyty, limfocyty, komórki CD34+ i komórki dendrytyczne, jednocześnie przetwarzając pozostałe składniki krwi z powrotem do dawcy.

Przeszczepianie krwiotwórczych komórek macierzystych w celu wspomagania leczenia różnych chorób hematologicznych i niehematologicznych stanowi dobrze ugruntowaną praktykę (BSBMTCT, 2022) (<https://bsbmtct.org/indications-table> – dostęp: październik 2022 r.).

Komórki macierzyste z krwi obwodowej w dużej mierze zastąpiły pobierane komórki macierzyste ze szpiku kostnego zarówno w przeszczepach autologicznych, jak i allogenicznych. Co do zasady pobieranie komórek macierzystych z krwi obwodowej pozwala uzyskać czystszy, mniej zanieczyszczony i bardziej spójny produkt, zawierający większą dawkę komórek CD34+ w porównaniu z produktami pobieranymi ze szpiku kostnego. Skraca to czas przyjęcia, ograniczając ryzyko zakażenia i potencjalnie nasilając reakcję przeszczep przeciwko białaczce u pacjenta

allogenicznego. Krew pępowinowa (UCB) stanowi kolejne źródło komórek macierzystych, które w razie potrzeby można wykorzystać w przeszczepach allogenicznych.

W ostatnich latach zdolność do izolowania komórek jednojądrzastych z krwi poprzez aferezę odegrała kluczową rolę w rozwoju indywidualnie ukierunkowanych, specyficznych dla pacjenta immunoterapii, w szczególności leczenia z zastosowaniem limfocytów T z chimerycznym receptorem antygenowym (chimeric antigen receptor, CAR). Pobieranie tego rodzaju komórek szybko stało się rutynową procedurą w placówkach pobierających.

Skuteczne pobieranie komórkowych produktów krwiopochodnych metodą aferezy wiąże się z wieloma wyzwaniami i zależy od wielu zmiennych, w tym stanu klinicznego pacjenta, dostępu naczyniowego, czasu pobrania, schematów mobilizacji, możliwości instytucji, doświadczenia personelu oraz przepisów i akredytacji.

Akredytacja placówki przeprowadzającej aferezę i pobierającej szpik kostny przez FACT-JACIE (2021) wymaga przestrzegania i rygorystycznej walidacji standardów w zakresie wszystkich czynności związanych z pobieraniem, przetwarzaniem, przechowywaniem, dystrybucją i wlewem.

W 2018 r. FACT-JACIE włączyła podawanie komórek efektorowych układu odpornościowego (immune effector cell, IEC) do standardów akredytacyjnych, w których stwierdzono, że ważnym wymogiem w celu zapewnienia pełnej zgodności są również dodatkowe szkolenia, zasady leczenia pacjentów, zarządzanie powiązаныmi toksycznościami

M. Angelica (✉)
Oddział Hematologii i Transplantologii,
The Christie Hospital, Manchester, Wielka Brytania

E. Trigoso
Pediatriczny Oddział Transplantacyjny,
Hospital Universitario y Politécnico LA FE,
Walencja, Hiszpania

© Autorzy 2023

M. Kenyon, A. Babic (red.), *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses*,
https://doi.org/10.1007/978-3-031-23394-4_5

i utrzymanie łańcucha identyfikacji produktu, dokonywania dodatkowych zgłoszeń dotyczących wyników i działań następczych do odpowiednich organów.

Słowa kluczowe

Afereza · Krew pępowinowa · Mobilizacja · Komórki macierzyste · CD34 dodatni · Szpik kostny

5.1 Źródło komórek

Hematopoeza (Rys. 5.1) odnosi się do produkcji wszystkich rodzajów komórek krwi, w tym powstawania, rozwoju i różnicowania się tych komórek. U osób dorosłych hematopoeza zachodzi głównie w szpiku kostnym, który znajduje się w miednicy, mostku, kręgosłupie i czaszce.

Wszystkie komórki krwi pochodzą od progenitorowych komórek macierzystych – pluripotencjalnych komórek macierzystych.

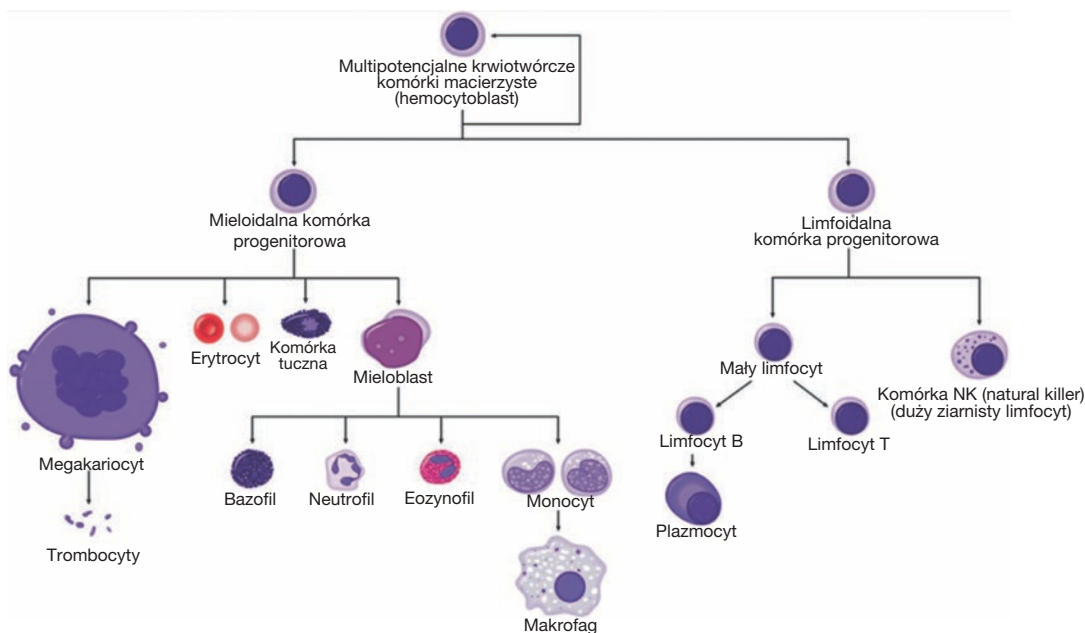
Komórki te mają zdolność do nieograniczonej samoodnowy i różnicowania się we wszystkie typy dojrzałych komórek krwi, począwszy od komórek progenitorowych linii mieloidalnej lub limfoidalnej. Proces ten zachodzi nieustannie w celu utrzymania odpowiedniego stężenia składników krążących

niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania układu krwiotwórczego i odpornościowego.

Komórki linii mieloidalnej, takie jak krwinki czerwone, płytki krwi i krwinki białe, odpowiadają za hemopoezę (odżywianie tkanek, dotlenianie, krzepnięcie) oraz funkcje immunologiczne, takie jak odporność wrodzona i adaptacyjna. Składniki linii limfoidalnej, a mianowicie limfocyty T i limfocyty B, stanowią podstawę adaptacyjnego układu odpornościowego.

Produkty krwiotwórczych komórek macierzystych do przeszczepów autologicznych lub allogenicznych można pozyskiwać ze szpiku kostnego, krwi obwodowej i krwi pępowinowej.

Krew pępowinowa nadal odgrywa ważną rolę w przeszczepach allogenicznych ze względu na względną dziewiczość immunologiczną komórek dawcy, co pozwala wykorzystać produkty od wielu dawców niezgodnych antygenowo, szczególnie w przypadku braku dawcy zgodnego pod względem ludzkich antygenów leukocytarnych (human leukocyte antigen, HLA). Do niedawna stosunkowo niska dawka komórek uzyskanych z krwi pępowinowej ograniczała ich stosowanie u dorosłych biorców, przy czym wątpliwości dotyczyły głównie zwiększonego ryzyka opóźnionego przyjęcia i wynikającego z tego wzrostu powikłań w postaci zakażenia. Wprowadzenie przeszczepienia dwóch jednostek krwi pępowinowej w pewnym stopniu ograniczyło niektóre z tych trudności,



Rys. 5.1 Hematopoeza w szpiku kostnym. (Dostosowano na podstawie: Komórka krwi – przegląd badań z zakresu hematologii [Blood Cell-An Overview of Studies in Haematology] pod redakcją T. E. Moschandreau 2012 Wykres.pgn A. Rad 2006)

poprawiając czas przyjęcia. Niemniej jednak późne zakażenia nadal stanowią problem, a brak dostępnych limfocytów dawcy oznacza, że w niektórych sytuacjach inne źródła komórek są często preferowane względem krwi pępowinowej (Ballen 2013).

Przed opracowaniem czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (granulocyte colony stimulating factor, GCSF) i procedur pobierania metodą aferezy pierwotnym źródłem komórek do przeszczepów był szpik kostny. Obecnie komórki macierzyste z krwi obwodowej w dużej mierze zastąpiły komórki ze szpiku kostnego zarówno w przeszczepach autologicznych, jak i allogenicznych. Powszechnie uznaje się, że kinetyka przyjmowania się komórek macierzystych z krwi obwodowej jest szybsza niż komórek ze szpiku kostnego. Mediana czasu do osiągnięcia bezwzględnej liczby neutrofilii większej niż 500/μl po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych z krwi obwodowej wynosi około 11–14 dni w przypadku przeszczepu autologicznego (Klaus 2007).

Na wybór źródła komórek w przypadku przeszczepu allogenicznego może mieć wpływ wiele czynników, w tym dostępność dawcy, preferencje dawcy w zakresie przekazania komórek, masa ciała dawcy i biorcy oraz choroba biorcy. W przypadku braku identycznego w zakresie HLA dawcy z rodzeństwa, poszukiwanie i identyfikacja odpowiednio zgodnego dawcy niespokrewnionego może zająć kilka miesięcy. W zależności od choroby podstawowej biorcy i wymaganego harmonogramu przeszczepu można wybrać spokrewnionych dawców haploidentycznych lub jednostki krwi pępowinowej (Ruggeri i wsp. 2015).

Ogólny stan zdrowia dawcy i ocena medyczna stanowią integralną część wyboru dawcy i muszą zostać zakończone przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia kondycjonującego pacjenta, aby zapewnić bezpieczeństwo dawcy i pacjenta oraz dobre wyniki przeszczepu. W celach referencyjnych i uzyskania wytycznych dostępne są jasne kryteria wyłączenia i kryteria kwalifikacyjne (WMDA, 2022) <https://share.wmda.info/display/DMSR/WMDA+Donor+Medical+Suitability+Recommendations> (dostęp: październik 2022 r.).

5.2 Pobieranie komórek

5.2.1 Pobieranie szpiku kostnego

Płynny szpik kostny jest pobierany z obu tylnych grzebieni biodrowych w znieczuleniu ogólnym przez dwóch operatorów (każdy operator pobiera

szpik z jednego grzebienia biodrowego), a dawca leży w pozycji na brzuchu. Najbardziej istotnym ryzykiem związanym z oddawaniem szpiku kostnego jest ryzyko związane ze znieczuleniem ogólnym, które w przypadku zdrowego dawcy, który został poddany szczegółowej ocenie medycznej, jest prawdopodobnie minimalne (Gottschalk i wsp. 2011). Inne ryzyko związane z zabiegiem obejmuje ból, krwawienie i uszkodzenie nerwów, o którym dawca jest informowany w ramach procesu wyrażania zgody. Z wykazu dawców szpiku kostnego Krajowego Programu Dawców Szpiku wynika, że ciężkie zdarzenia niepożądane mają miejsce rzadko (1,34%), a długotrwałe powikłania występują u niewielkiej liczby dawców (Miller i wsp. 2008).

Każdy operator wykonuje kilka aspiracji po jednej stronie miednicy, za każdym razem pobierając około 5–10 ml płynnej mieszaniny krwi i szpiku. W celu osiągnięcia pożądaných dawek komórek CD34+ i uniknięcia powikłań całkowita objętość pobranych komórek nie powinna przekraczać 20 ml/kg masy ciała dawcy albo 1600 ml.

Przetoczenie krwinek czerwonych u dawców poddawanych pobraniu szpiku kostnego jest rzadko wskazane. W przypadku znacznego spadku stężenia hemoglobiny można rozważyć suplementację żelaza, choć w większości przypadków nie jest to konieczne. Ból w miejscu aspiracji szpiku może utrzymywać się od kilku dni do kilku tygodni po oddaniu szpiku kostnego i zwykle wymaga stosowania zwykłych środków przeciwbólowych (Miller i wsp. 2008).

5.2.2 Pobieranie krwi pępowinowej

Krew pępowinowa jest pobierana z żyły łożyska po porodzie. Pępowina jest przecinana i zaciskana; krew pobiera się z pępowiny za pomocą igły i dołączonego woreczka (sterylny zestaw do wenesekcji). Moment zaciśnięcia pępowiny po porodzie koreluje z objętością pobranej krwi pępowinowej, przy czym wcześniejsze zaciśnięcie wiąże się z większą objętością pobranej krwi. Dawka komórek stanowi ważny czynnik prognostyczny wyników po przeszczepieniu krwi pępowinowej, a wiele jednostek krwi pępowinowej jest odrzucanych z powodu małych dawek komórek. Większą liczbę komórek uzyskuje się od niemowląt o wyższej masie urodzeniowej, niezależnie od płci i wieku ciążowego. Wiele banków krwi pępowinowej zmniejsza objętość produktu poprzez usunięcie krwinek czerwonych i osocza w celu zminimalizowania przestrzeni magazynowej i zmniejszenia możliwej toksyczności związanej z wlewem dojrzałych

komórek krwi zawartych w niefrakcjonowanych jednostkach krwi pępowinowej. Krew pępowinowa zachowuje żywotność przez okres co najmniej 15 lat, jeśli zostanie odpowiednio poddana kriokonserwacji (Schoemans i wsp. 2006).

Znalezienie odpowiednio dobranego w zakresie HLA dorosłego dawcy dla pacjentów z różnym lub mieszanym pochodzeniu etnicznym może okazać się trudne.

Spośród 525 pacjentów, w przypadku których przeprowadzono łączone poszukiwania, niespokrewnionych dawców zgodnych w zakresie HLA 10/10 zidentyfikowano dla 53% osób pochodzenia europejskiego i tylko dla 21% pacjentów pochodzenia innego niż europejskie. Warto zauważyć, że poszukiwanie krwi pępowinowej pozwala zidentyfikować 5–6/6 jednostek krwi pępowinowej w przypadku większości pacjentów w obu grupach (Barker i wsp. 2010).

Dzięki dostępności krwi pępowinowej jako źródła komórek do przeszczepów możliwa jest znacząca poprawa opcji przeprowadzenia przeszczepienia w wyznaczonych grupach pacjentów o rzadkim typie HLA albo w sytuacji, gdy potencjalni dawcy są niedostatecznie reprezentowani w grupach dawców. Niedojrzały charakter komórek macierzystych z krwi pępowinowej umożliwia zachowanie większej elastyczności w odniesieniu do zgodności w zakresie HLA, a tym samym możliwość zaoferowania przeszczepu wielu osobom, które wcześniej nie byłyby leczone.

5.2.3 Pobieranie komórek jednojądrzastych

Komórki te są pobierane w procesie aferezy – to szeroki termin obejmujący pobranie krwi i oddzielenie jej elementów składowych, co pozwala na zatrzymanie części krwi oraz przetoczenie reszty pacjentowi lub dawcy. Leukaferesa to separacja krwinek białych z krwi krążącej z zastosowaniem powyższego procesu.

Na powierzchni komórek macierzystych z krwi obwodowej występuje marker w postaci antygenu CD34 (CD34+); komórki CD34+ występują w sznurze pępowinowym i szpiku kostnym, antygen ten jest także obecny na innych komórkach, takich jak, między innymi, mezenchymalne komórki macierzyste i komórki progenitorowe śródbłonna.

Opracowanie szybkiego testu laboratoryjnego do pomiaru stężenia krążących komórek CD34+ odegrało kluczową rolę w monitorowaniu pobierania

komórek i zwiększeniu skuteczności pobierania komórek macierzystych z krwi obwodowej na potrzeby przeszczepienia. Komórki CD34+ stanowią 1–2% wszystkich komórek szpiku kostnego. Stężenie w szpiku kostnym jest znacznie większe niż we krwi obwodowej – o około 18 razy (Korbling i wsp. 2001).

W związku z tym, aby pobrać wystarczającą liczbę komórek na potrzeby przeszczepienia, konieczne jest „przemieszczenie” komórek macierzystych CD34+ ze szpiku kostnego w celu zwiększenia ich stężenia we krwi. Przemieszczanie lub mobilizacja krwiotwórczych komórek macierzystych do krwi obwodowej mogą być stymulowane przy użyciu różnych właściwych dla choroby i stosunkowo przewidywalnych schematów mobilizacji w skojarzeniu z czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (granulocyte colony stimulating factor, G-CSF) w celu uzyskania stosunkowo przewidywalnego wzrostu liczby krwinek białych i komórek CD34+ do pobrania.

Pobieranie i oddzielenie komórek jednojądrzastych krwi obwodowej za pomocą leukaferazy to pierwszy krok w przypadku wielu nowych immunoterapii. Komórki te po pobraniu od pacjenta są następnie modyfikowane genetycznie, rozszerzane i aktywowane ex vivo, aby nasilić działanie przeciwnowotworowe po ponownym przetoczeniu ich pacjentowi (Zhang 2017). Jest to złożona metoda leczenia, która zasadniczo polega na przeprogramowaniu układu odpornościowego danej osoby, aby następnie użyć go do zwalczania choroby nowotworowej w spersonalizowany sposób.

Te nowe metody leczenia obejmują stosowanie limfocytów T z chimerycznym receptorem antygenowym (Chimeric Antigen Receptor T-cell, CAR-T), komórek naturalnej cytotoksyczności i opracowywanie szczepionek przeciwnowotworowych z wykorzystaniem komórek dendrytycznych.

Zapotrzebowanie na procedury aferezy gwałtownie wzrasta wraz z rosnącym zapotrzebowaniem na te nowe metody leczenia celowanego. Zazwyczaj komórki te są pobierane w drodze leukaferazy od niepoddanych mobilizacji dawców lub pacjentów w przypadku różnych wskazań klinicznych i chorób; w zależności od specyfikacji liczba komórek wymaganych do wytworzenia produktu końcowego może się znacznie różnić, podobnie jak parametry wymagane podczas zabiegu, takie jak ilość krwi potrzebnej do przetworzenia, wymagana objętość produktu i możliwość przeprowadzenia pobrań w ciągu jednego albo dwóch dni w celu osiągnięcia określonego punktu końcowego. Wyzwaniem może być zapewnienie, że pobrano dobry produkt (Korell i wsp. 2020).

Obecnie jesteśmy na wczesnym etapie opracowywania protokołów pobierania, dlatego zalecenia dotyczące osiągnięcia optymalnej efektywności i najlepsze praktyki nie zostały jeszcze uzgodnione. Wiele grup pracuje nad opracowaniem wytycznych dotyczących standaryzacji pobierania komórkowych materiałów wyjściowych. Jak wspomniano, proces pobierania wymaga przeprowadzenia aferezy w stanie stacjonarnym bez stymulacji, co może stanowić wyzwanie. Pacjenci często zgłaszają się na pobranie z zaawansowaną i postępującą chorobą, niską liczbą krwinek po poprzednich metodach leczenia i słabym dostępem żylnym (Qayed 2022).

5.3 Mobilizacja komórek macierzystych i afereza

5.3.1 Rola komórek CD34+

Antygen CD34 to marker powierzchniowy komórek najczęściej stosowany w praktyce klinicznej w celu określenia zakresu i skuteczności pobierania komórek macierzystych z krwi obwodowej (Brando i wsp. 2000). Punkty końcowe dotyczące docelowej liczby pobranych komórek mogą się różnić w zależności od ośrodka, jednak zasadniczo wynikają one z choroby podstawowej, źródła komórek macierzystych i rodzaju planowanego przeszczepu. Co do zasady docelowa liczba wynosząca 2×10^6 komórek CD34+/kg masy ciała biorcy jest uważana za minimalną ilość do przeszczepienia, a optymalna liczba to $>5 \times 10^6$ komórek CD34+/kg w przypadku pojedynczego przeszczepienia i $>6 \times 10^6$ komórek CD34+/kg w przypadku podwójnego przeszczepienia (Pierelli i wsp. 2012).

Analiza stężenia CD34 we krwi obwodowej przed pobraniem jest dobrym korelatem docelowej uzyskanej liczby komórek.

5.3.2 Cytokiny i schematy mobilizacji

Zidentyfikowano kilka cytokin, które odgrywają ważną rolę w hematopoizie. Ekspozycja komórek progenitorowych na działanie tych cytokin może uruchomić kaskadę dojrzewania, w wyniku której produkowane są dojrzałe elementy morfotyczne poszczególnych linii. Cytokiny te są podawane pacjentom i dawcom w celu zwiększenia dostępności

krążących komórek macierzystych CD34+ do pobrania.

Ze względu na swoją skuteczność w porównaniu z innymi cytokinami i niski profil toksyczności G-CSF jest cytokiną najczęściej stosowaną w celu zwiększenia stężenia mieloidalnych komórek progenitorowych we krwi. Rekombinowany metionylowany ludzki G-CSF (filgrastym) i rekombinowany ludzki G-CSF (lenograstym) to dwie postacie tej cytokiny dostępne do użytku klinicznego. Ostatecznym celem każdego schematu mobilizacji jest pobranie wystarczającej liczby komórek macierzystych, aby umożliwić przeprowadzenie przeszczepu u pacjenta w sposób minimalizujący ryzyko i optymalizujący wyniki (Giralt i wsp. 2014). W praktyce klinicznej najczęstszą procedurą mobilizacji w przypadku autologicznych komórek macierzystych z krwi obwodowej jest podawanie filgrastymu w skojarzeniu z chemioterapią u osób wymagających pobrania autologicznego. Alternatywnie, w przypadku pobierania komórek macierzystych od dawców stosuje się wysokie dawki G-CSF przez 4–5 dni. W celu mobilizacji komórek macierzystych pacjentów stosuje się różne schematy chemioterapii, jedne bardziej innej mniej skuteczne, nierzadko stosuje się schematy chemioterapii ukierunkowane na chorobę, takie jak ESHAP (etopozyd, metyloprednizolon, cytarabina, cisplatyna) lub DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna) lub schematy właściwe dla mobilizacji, takie jak cyklofosfamid w dużych dawkach, które należy stosować w skojarzeniu z G-CSF. Czas rozpoczęcia stosowania schematu i monitorowania CD34 ma kluczowe znaczenie dla skutecznego pobrania, przy czym regeneracja/przywrócenie wyjściowej liczby białych krwinek może być bardzo zróżnicowane (Pierelli i wsp. 2012). W przypadku mobilizacji z zastosowaniem samego czynnika wzrostu pierwszy zabieg pobrania planuje się na 4.–5. dzień, kiedy spodziewane jest osiągnięcie najwyższej liczby komórek CD34+. Po mobilizacji z zastosowaniem schematów chemioterapii i czynnika wzrostu czas oczekiwania wynosi od 12 do 15 dni (Pierelli i wsp. 2012).

U części pacjentów po zastosowaniu G-CSF +/- chemioterapia mobilizująca nie udaje się pobrać wystarczającej liczby komórek macierzystych, aby przeprowadzić przeszczep autologiczny (Pusic i wsp., 2008). Po mobilizacji liczba uzyskanych komórek macierzystych może być niska. Nieodpowiedni uzysk komórek macierzystych lub słaba mobilizacja u pacjentów mogą być związane z wcześniejszą ekspozycją na chemioterapię mielosupresyjną; środki,

które są toksyczne dla komórek macierzystych, takie jak cyklofosfamid (dawki $>7,5$ g), melfalan, karmustyna, prokarbazyna, fludarabina, iperyt azotowy i chlorambucyl szczególnie szkodliwe wpływają na liczbę pobieranych komórek macierzystych. Inne czynniki ryzyka związane z pobraniem niewielkiej liczby komórek CD34+ obejmują zaawansowany wiek (>60 lat), wcześniejszą radioterapię, krótki odstęp między chemioterapią a mobilizacją, duże obciążenie chorobą i naciekanie szpiku kostnego przez nowotwór (Olivieri i wsp. 2012).

Te grupy pacjentów określa się mianem „niepodatnych na mobilizację”. Wykazano, że w tym przypadku zastosowanie pleryksaforu, antagonisty CXCR4 stosowanego w skojarzeniu z G-CSF, zwiększa liczbę pobranych komórek CD34+ u pacjentów z chłoniakiem i szpiczakiem mnogim (Olivieri i wsp. 2012). Docelowe ilości pobranych komórek mogą zależeć od wielu czynników, takich jak zastosowana strategia mobilizacji, specyfika pacjenta, zmienne w postaci operatora i sprzętu oraz powikłania zabiegu.

5.4 Pobieranie metodą leukaferazy

Optymalny dzień pobrania komórek macierzystych jest określany na podstawie liczby krwinek białych i liczby komórek CD34+ oszacowanej na podstawie próbki krwi obwodowej. Wartości progowe mogą się różnić w zależności od placówki pobierającej, ale zazwyczaj wahają się od 10 do 20 komórek CD34+/ml; jednocześnie szybko rosnąca liczba krwinek białych stanowi sygnał do rozpoczęcia procedury pobierania. Określenie właściwego dnia pobrania powinno pozwolić uniknąć poddawania pacjenta niepotrzebnym zabiegom, ograniczyć wpływ na placówkę przetwarzającą i przechowującą oraz ograniczyć niepotrzebne koszty. Zasadniczo w przypadku pobierania komórek efektorowych układu odpornościowego terminy leukaferazy są określone przez dostępność terminów produkcji oraz to, czy produkt ma być wysłany w stanie świeżym, czy też poddany kriokonserwacji.

Podczas pobierania komórek macierzystych celem jest pobranie produktu zawierającego zalecaną dawkę komórek macierzystych, o niskim zanieczyszczeniu

krzyżowym komórkami, o najmniejszej możliwej objętości (około 100 ml w celu zminimalizowania toksyczności związanej z dimetylosulfotlenkiem [DMSO]) i przy jak najmniejszej liczbie zabiegów. Pozwala to zapewnić optymalizację kosztów produktu końcowego oraz zwiększyć komfort i bezpieczeństwo pacjentów.

Obowiązki pielęgniarki klinicznej przeprowadzającej aferezę różnią się w zależności od instytucji, ale muszą obejmować ściśle monitorowanie procesu pobierania i pacjentów pod kątem wszelkich działań niepożądanych, świadomość wymogów regulacyjnych i standardów postępowania, których należy przestrzegać w placówce pobierającej.

Pacjenci są podłączani do separatora komórkowego umożliwiającego aferezę za pomocą centralnie lub obwodowo wprowadzonych cewników żylnych. Jeden kanał służy do pobierania krwi od pacjenta i wprowadzania jej do urządzenia, gdzie krew jest odwirowywana w misie umieszczonej w korpusie urządzenia. Pożądane komórki są następnie odsysane, a pozostałe składniki krwi są przetaczane pacjentowi drugim kanałem cewnika. W razie potrzeby drugi kanał może być wykorzystywany do dożylnego podawania pacjentowi płynów, elektrolitów i leków. Każda sesja aferezy trwa średnio 4–6 godzin, ale czas ten może się znacznie różnić i zależy od wielkości pacjenta, dostępu żylnego, powikłań zabiegowych, takich jak toksyczność związana z cytrynianem i wymaganych punktów końcowych zabiegu, które muszą zostać spełnione. Podczas zabiegu przetwarzanych jest średnio 7–12 l krwi albo dwukrotność średniej całkowitej objętości krwi (obliczonej na podstawie wzrostu, masy ciała i płci).

5.5 Powikłania i wyzwania

5.5.1 Działania niepożądane

Zabiegi aferezy są stosunkowo bezpieczne dla pacjenta i stosowane w różnych wskazaniach; powikłania zazwyczaj mają nasilenie od łagodnych do umiarkowanych, a ciężkie zdarzenia niepożądane występują rzadko (Henriksson i wsp. 2016). W Światowym Rejestrze Aferezy jasno określono

Tabela 5.1 Zalety i wady metod pobierania krwiotwórczych komórek macierzystych

Sposób pobrania	Zalety	Wady
Szpik kostny	Pobranie pojedyncze Brak konieczności wprowadzania specjalnego cewnika Brak konieczności stosowania czynników wzrostu	Przeprowadzane w warunkach intensywnej terapii, ponieważ wymaga znieczulenia ogólnego Wolniejsze przyjmowanie się neutrofili i płytek krwi Związane z wyższymi wskaźnikami zachorowalności
Krew obwodowa	Nie wymaga znieczulenia ogólnego i może być przeprowadzane w warunkach ambulatoryjnych Szybsze przyjmowanie się neutrofili i płytek krwi u biorecy Związane z niższymi wskaźnikami zachorowalności dawców Zanieczyszczenie produktu komórkami nowotworowymi może być mniejsze	Pobranie może potrwać kilka dni Czasami wymaga umieszczenia dużego cewnika dwukanałowego w celu pobrania krwi Toksyczność związana z cytrynianem

Dostosowano na podstawie: Mobilizacja i afereza krwiotwórczych komórek macierzystych: praktyczny przewodnik dla personelu pielęgniarskiego i innych zaangażowanych pracowników służby zdrowia EBMT NG [Hematopoietic stem cell mobilisation and apheresis: a practical guide for nurses and other allied health care professionals] (EBMT NG 2009)

zakres skutków ubocznych, które mogą wystąpić podczas zabiegów aferezy, tak aby można było ocenić odpowiednie ryzyko i podjąć środki ostrożności. Najpopularniejsze z nich omówiono poniżej:

Tabela 5.1 przedstawia również niektóre zalety i wady obu metod pobierania.

Najpopularniejsze z nich omówiono poniżej:

5.5.2 Dostęp naczyniowy

Przed pierwszym pobraniem komórek macierzystych należy odpowiednio dobrać i umieścić cewnik (Toro i wsp. 2007). Dobry dostęp żylny ma zasadnicze znaczenie dla powodzenia zabiegu, ponieważ ułatwia dobry stały przepływ krwi przez separator komórkowy.

Cewniki stosowane w zabiegach aferezy muszą tolerować duże wahania objętości krwi krążącej, a tam, gdzie to możliwe, pożądanym jest dostęp obwodowy,

aby zminimalizować konieczność przeprowadzania u pacjenta inwazyjnych zabiegów. Do pobierania komórek wymagane są dwa oddzielne i oddalone od siebie punkty dostępu. Jeden służy do pobierania krwi, a drugi do jednoczesnego przetaczania krwi do pacjenta w celu utrzymania ciągłego przepływu przez urządzenie. Dostępnych jest wiele różnych urządzeń peryferyjnych, jednak do pobierania krwi od pacjenta preferowana jest szersza igła o większym rozmiarze, dostosowana do rozmiaru żyły, np. igła do dializy 16–17 g z okienkiem umieszczona w dużej żyły, np. w dole łokciowym przednim. Do przetoczenia krwi do pacjenta mogą być używane kaniule obwodowe o dużej średnicy, najlepiej umieszczone w drugim ramieniu albo wyroby do centralnego dostępu żylnego.

W przypadku braku odpowiednich żył obwodowych na potrzeby aferezy można wprowadzić dwukanałowy wyrób o dużym przekroju. Wyrób taki może zostać umieszczony w żyłę udową lub żyłę szyjnej wewnętrznej przez doświadczonych lekarzy; może zostać umieszczony tymczasowo tylko na potrzeby pobrania albo umieszczony i wykorzystywany w celu przeszczepu.

5.5.3 Toksyczność związana z cytrynianem

Jednym z najczęstszych działań niepożądanych obserwowanych podczas wszystkich zabiegów aferezy jest toksyczność związana z cytrynianem, często objawiająca się hipokalcemią.

Cytrynian sodu jest stosowany podczas aferezy, aby zapobiec krzepnięciu krwi podczas jej przetwarzania przez urządzenie. Wiadomo, że cytrynian wiąże się ze zjonizowanym wapniem w surowicy, prowadząc do hipokalcemii. Objawy obiektywne i subiektywne tego powikłania mogą obejmować:

- uczucie pieczenia;
- drętwienie oraz uczucie mrowienia i kłucia kończyn lub okolic ust;
- drgania mięśni, tężyczkę i uogólnione drgania;
- skurcze w obrębie jamy brzusznej i nudności;
- dreszcze;
- w ciężkich przypadkach zaburzenia rytmu serca/zatrzymanie akcji serca i ból w klatce piersiowej.

Toksyczność związaną z cytrynianem można kontrolować poprzez zmniejszenie szybkości przepływu podczas aferezy i podanie pacjentom

doustnych suplementów wapnia. W ciężkich przypadkach można podać pacjentowi dożylnie wapń, aby zapobiec ciężkim reakcjom, takim jak tężyczka, drgawki i zaburzenia rytmu serca. Monitorowanie stężenia wapnia w surowicy przed każdą sesją aferezy często pozwala ograniczyć prawdopodobieństwo wystąpienia hipokalcemii.

Inne skutki toksyczności związanej z cytrynianem obejmują hipomagnezemię, hipokaliemię i zasadowicę metaboliczną. Magnez, podobnie jak wapń, jest jonem dwuwartościowym wiązany przez cytrynian. Spadki stężenia magnezu w surowicy są często bardziej wyraźne, a normalizacja trwa dłużej niż w przypadku odchyień stężenia wapnia. Objawy podmiotowe i przedmiotowe hipomagnezemii obejmują osłabienie lub skurcz mięśni, obniżone napięcie naczyniowe i nieprawidłową kurczliwość serca. Często skuteczna jest ustna i dożylna suplementacja magnezu i potasu.

5.5.4 Hipowolemia

Objętość krwi krążącej pozaustrojowo w związku z pobraniem komórek jest niska i wynosi zazwyczaj mniej niż 200 ml, u niektórych pacjentów występują objawy hipowolemii. Ze względu na wahania objętości krwi przed rozpoczęciem zabiegu należy zmierzyć wyjściowe tętno i ciśnienie krwi oraz stale sprawdzać te parametry w wyznaczonych odstępach czasu. Zaleca się również monitorowanie stężenia hemoglobiny i hematokrytu po zabiegu. Pacjenci, u których występuje ryzyko wystąpienia hipowolemii, to osoby z niedokrwistością, zaburzeniami sercowo-naczyniowymi w wywiadzie oraz dzieci i dorośli o drobnej budowie ciała. Środki zapobiegawcze mają na celu zminimalizowanie zmiany objętości krwi krążącej pozaustrojowo poprzez wstępne napełnienie urządzenia do aferezy krwinkami czerwonymi i świeżo mrożonym osoczem zamiast fizjologicznym roztworem soli. Objawy kliniczne hipowolemii mogą obejmować zawroty głowy, uczucie oszołomienia, tachykardię, niedociśnienie i diaforezę. Najbardziej niebezpieczne jest wystąpienie zaburzeń rytmu serca, które mogą zagrażać życiu.

Sesję należy przerwać i odczekać do ustąpienia objawów przed przystąpieniem do pobierania komórek. Hipowolemię można również kontrolować poprzez dożylnie podawanie bolusów płynów i zmniejszenie szybkości przepływu w urządzeniu do aferezy.

5.5.5 Trombocytopenia

Trombocytopenia stanowi potencjalne powikłanie podczas pobierania komórek. Płytki krwi mogą przyklejać się do misy używanej podczas odwirowywania lub gromadzić się w obwodzie podczas pobierania. Wykonanie morfologii krwi przed zabiegiem może zminimalizować prawdopodobieństwo krwawienia związanego z utratą płytek krwi podczas aferezy. Utratę można oceniać i kontrolować poprzez ocenę pełnej morfologii krwi po zabiegu. Potrzeba przetoczenia krwi przed zabiegiem lub po zabiegu zależy od miejscowych polityk.

5.6 Standardy i zarządzanie jakością w placówkach przeprowadzających aferezę

Wspólna Komisja Akredytacyjna Międzynarodowego Towarzystwa Terapii Komórkowej (International Society for Cellular Therapy, ISCT) i Europejskiego Towarzystwa Transplantacji Krwi i Szpiku (European Group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT) (<http://www.ebmt.org>) zapewnia wytyczne i akredytację w zakresie najlepszych praktyk i jakości dla instytucji realizujących zabieg terapii komórkowej z wykorzystaniem produktów komórkowych pochodzenia krwiotwórczego, w tym pobieranie komórek efektorowych układu odpornościowego (IEC) i genetycznie zmodyfikowanych produktów komórkowych). Wymogiem związanym z akredytacją jest, aby w programie klinicznym uczestniczyły osoby, które są formalnie przeszkolone, posiadają doświadczenie i kompetencje w zakresie zarządzania pacjentami stosującymi terapię komórkową. Placówki przeprowadzające aferezę powinny być zarejestrowane, posiadać licencję lub akredytację wymaganą przez odpowiednie organy rządowe w odniesieniu do wykonywanych czynności oraz plan zarządzania jakością, który powinien obejmować polityki i standardowe procedury operacyjne w zakresie wymogów szkoleniowych dla personelu dla każdego kluczowego stanowiska w placówce przeprowadzającej aferezę. Plan ten powinien również obejmować zasady dotyczące odpowiedniej selekcji allogenicznej i autologicznej, kryteriów kwalifikacyjnych i postępowania przed pobraniem, w trakcie pobrania i po pobraniu.

5.6.1 Szkolenie i kompetencje

W standardach JACIE określono kluczowe kompetencje, a dowody szkolenia w zakresie tych kompetencji należy

udokumentować. Można to zrobić przedstawiając dowody szkolenia praktycznego, obecności na konferencjach itp. Łatwiej jest udokumentować wstępne szkolenie prowadzone pod nadzorem niż wykazywać co roku działania mające na celu utrzymanie kompetencji. Bieżące szkolenie personelu klinicznego powinno odzwierciedlać doświadczenie, indywidualne kompetencje i fachowość, szkolenia wprowadzające dla nowych pracowników i niezbędne szkolenia. Szkolenia muszą być również prowadzone w odpowiednim czasie, aby móc wykazać utrzymanie kompetencji w praktyce.

5.6.2 Etykietowanie i łańcuch identyfikacji

Wszystkie produkty terapii komórkowej powinny zostać oznakowane przez wykwalifikowany i kompetentny personel zgodnie ze standardową terminologią ISBT 128 w miejscu pobrania, aby zapobiec błędnej identyfikacji, oraz zgodnie z określonym i zwalidowanym procesem, co obejmuje stosowanie etykiet ostrzegawczych w stosownych przypadkach. Każdemu produktowi terapii komórkowej przypisywany jest niepowtarzalny identyfikator umożliwiający prześledzenie jego drogi do dawcy, odpowiedniej dokumentacji i punktu końcowego.

5.7 Źródło komórek i afereza w przypadku populacji pediatrycznej

Streszczenie

Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych stało się ugruntowaną metodą leczenia wielu chorób nowotworowych i nienowotworowych u dzieci. Niska masa ciała, dostęp żylny i dylematy etyczne związane z wiekiem stanowią wyzwanie w populacji pediatrycznej.

Słowa kluczowe

Afereza • Źródło komórek • Dzieci • Populacja pediatryczna • HSCT

5.7.1 Wprowadzenie

Wskazania do przeszczepiania krwiotwórczych komórek macierzystych u dzieci znacznie się rozszerzyły, a zmiany te wpłynęły na podejmowanie decyzji w zakresie planowania opieki zdrowotnej

i doradztwa (Miano i wsp. 2007; Merli i wsp. 2019). Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych, najstarsza metoda immunoterapii stosowana w praktyce klinicznej, nadal stanowi złoty standard leczenia konsolidującego w przypadku wielu chorób pediatrycznych, w tym związanej z wysokim ryzykiem/nawrotowej postaci ostrej białaczki (Merli i wsp. 2019). Obecnie dostępnych jest również coraz więcej dowodów potwierdzających znaczenie przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych w leczeniu chorób niehematologicznych, takich jak choroby autoimmunologiczne (Sureda i wsp. 2015).

Poniżej wymieniono niektóre inne częste choroby nienowotworowe występujące w populacji pediatrycznej i leczone poprzez przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (Nuss i wsp. 2011):

- *hematologiczne* (ciężka niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość Fanconiego, talasemia, anemia sierpowata, niedokrwistość Diamonda i Blackfana, zespół Chédiaka-Higashiego, przewlekła choroba ziarniniakowa, wrodzona neutropenia);
- *guzy lite* (mięsak Ewinga, mięsak tkanek miękkich, nerwiak zarodkowy i guz Wilmsa, w przypadku wysokiego ryzyka albo 4CR1, mięsak kostny i guzy mózgu);
- *niedobory odporności* (ciężki złożony niedobór odporności, zespół Wiskotta-Aldricha, czynnościowy niedobór limfocytów T);
- *genetyczne* (adrenoleukodystrofia, leukodystrofia metachromatyczna, zespół Hurler, choroba Huntera, zespół Gauchera).

5.7.2 Źródła komórek w przypadku populacji pediatrycznej

Różnica między odsetkiem zabiegów autologicznego i allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych jest inna w populacji pediatrycznej (29% – autologiczne) niż w populacji osób dorosłych (62% – autologiczne). Komórki stosowane w leczeniu guzów litych są głównie pochodzenia autologicznego (Passweg i wsp. 2013).

Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych u dzieci i młodzieży stanowi ponad 20% całości zabiegów allo-HSCT, ze szczególnym uwzględnieniem chorób wrodzonych i niezłośliwych, z których wiele jest rzadkich (Snowden i wsp. 2022).

Usprawnienia w zakresie identyfikacji dawców niespokrewnionych z zastosowaniem zgodności w zakresie HLA o wysokiej rozdzielczości, schematów

kondycjonowania i leczenia wspomagającego w przypadku powikłań zakaźnych i niezakaźnych stopniowo zmniejszając śmiertelność i wpływają na preferowanie przeszczepów allogenicznych niezależnie od uwarunkowań. Przeszczepy allogeniczne zaczęły być przeprowadzane na wcześniejszym etapie choroby – gdy stan sprawności pacjentów jest wyższy, a nie w ramach „leczenia ostatniej szansy”. Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (graft versus host disease, GVHD) nadal stanowi główny czynnik ryzyka w przypadku pacjentów, dla których nie dobrano optymalnych dawców. Nowe strategie w zakresie allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych powinny poprawić wyniki w przypadku częściowo niezgodnych dawców alternatywnych (MMAD) (Snowden i wsp. 2022).

Komórki macierzyste stosowane w przeszczepach u dzieci mogą być pobierane – podobnie jak w populacji pacjentów dorosłych – ze szpiku kostnego, krwi obwodowej lub krwi pępowinowej. Każde z tych źródeł ma swoje wady i zalety; niektóre z nich wymieniono powyżej. Pomimo zwiększonego wykorzystania krwi obwodowej i pępowinowej, szpik kostny pozostaje preferowanym źródłem przeszczepów w *pediatrii*, gdzie w 49% przypadków źródłem komórek wykorzystanych w 2013 r. byli dawcy niespokrewnieni (Sureda i wsp. 2015). Można to częściowo wyjaśnić większą częstością występowania przeszczepów związanych z chorobami niezłośliwymi w tej grupie oraz wyższym ryzykiem wystąpienia przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD) obserwowanym w przypadku stosowania komórek macierzystych pochodzących z krwi obwodowej (Passweg i wsp. 2013).

Opinie kliniczne dotyczące optymalnego źródła komórek do przeszczepów allogenicznych w populacji pediatrycznej są rozbieżne. W przypadku dzieci i młodzieży w wieku od 8 do 20 lat przeszczep allogeniczny od rodzeństwa identycznego w zakresie HLA z wykorzystaniem komórek macierzystych z krwi obwodowej wiązał się z wyższą śmiertelnością niż w przypadku, gdy źródłem komórek był szpik kostny (Eapen i wsp. 2004). Według Angelucciego i wsp. (2014) dowody wskazywały, że należy unikać stosowania komórek macierzystych z krwi obwodowej ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi. Z kolei we wcześniejszych pracach wykazano, że krew obwodowa była lepszym źródłem komórek macierzystych dla osób dorosłych i młodzieży (w wieku 12–55 lat) niż szpik kostny (Bensinger i wsp. 2001).

Natomiast w randomizowanym badaniu z udziałem pacjentów pediatrycznych, opublikowanym przez

Anasettiego i NMDP/CIBMTR w 2012, w którym porównano zastosowanie szpiku od dawcy niespokrewnionego i komórek macierzystych z krwi obwodowej, nie wykazano znaczących różnic w zakresie śmiertelności u biorców komórek macierzystych z krwi obwodowej i szpiku kostnego. Jednak według Angelucciego (2014) należy unikać stosowania komórek macierzystych z krwi obwodowej ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi.

Ostatnio odnotowano wzrost i poprawę wyników w zakresie przeszczepów z wykorzystaniem haploidentycznych dawców spokrewnionych względem identycznych w zakresie HLA dawców z rodzeństwa. Miała na to wpływ skuteczna strategia podawania cyklofosfamidę po wlewie komórek w ramach schematów kondycjonowania w przypadku dawców haploidentycznych. W 2014 r. w Stanach Zjednoczonych liczba przeszczepów z wykorzystaniem komórek od haploidentycznych dawców spokrewnionych przekroczyła całkowitą liczbę wykonanych przeszczepów komórek z krwi pępowinowej i stanowiła 11% wszystkich przeszczepów allogenicznych w Stanach Zjednoczonych (Pasquini i Zhu 2022).

Krew pępowinowa różni się od szpiku w wielu aspektach. Mediana dawek całkowitej liczby komórek jądrzastych, komórek CD34+ i komórek CD3+ w jednostce krwi pępowinowej jest około dziesięciokrotnie niższa niż w szpiku kostnym (Moscardo i wsp. 2004; Barker i Wagner 2003). Wskazania do wykorzystywania krwi pępowinowej jako źródła komórek macierzystych u dzieci są takie same jak wskazania do przeszczepów od zgodnych dawców niespokrewnionych (Sureda i wsp. 2015).

Jednak wydaje się, że po osiągnięciu najwyższego poziomu w 2009 r. obecnie wykorzystanie krwi pępowinowej stale spada z 46% do 32% wszystkich przeszczepów od dawców niespokrewnionych przeprowadzonych w tej grupie wiekowej (Sureda i wsp. 2015, Merli i wsp. 2019).

5.7.3 Afereza w populacji pediatrycznej

Doświadczenia w zakresie pobierania komórek macierzystych z krwi obwodowej u dzieci są ograniczone. Do wyzwań związanych z aferezą u małych dzieci (<20 kg) należą:

- mała całkowita objętość krwi,
- problemy z dostępem naczyniowym,
- wątpliwości dotyczące tolerowanych dawek leków przeciwwzakrzepowych,

- ograniczenia dotyczące ilości produktu, którą można bezpiecznie pobrać.

W wielu krajach na całym świecie dzieci w wieku poniżej 18 lat nie mogą oddawać krwiotwórczych komórek macierzystych dla biorców niespokrewnionych (Sørensen i wsp. 2013).

Uzyskanie odpowiedniego obwodowego dostępu naczyniowego u małych dzieci jest trudne i często stosuje się centralny cewnik żylny do aferezy (5–7 Fr, dwukanałowy), co wiąże się z ryzykiem, takim jak ból i krwawienie. W tej grupie wiekowej w celu założenia cewnika często konieczne jest również znieczulenie ogólne lub płytka sedacja, co wiąże się z dodatkowym ryzykiem. Cewnik centralny powinien być zakładany przez zespół specjalistów z pod kontrolą USG lub z wykorzystaniem technik radiologii interwencyjnej.

Zespół wykonujący aferezę musi wziąć pod uwagę rozmiar i rodzaj cewnika, który pozwoli uzyskać najwyższy przepływ podczas aferezy, a także komfort pacjenta lub dawcy. Często cewnik używany do aferezy można następnie wykorzystać do uzyskania dostępu żylnego podczas leczenia z zastosowaniem wysokich dawek/transplantacji, ponownego wlewu komórek macierzystych i fazy rekonwalescencji. W celu przeprowadzenia udanej i bezpiecznej procedury niezbędny jest przeszkolony zespół specjalistów ds. aferezy u dzieci.

5.7.4 Kluczowe różnice: afereza u osób dorosłych i dzieci

5.7.4.1 Wstępne napełnienie krwinkami czerwonymi

Wstępne napełnienie drenów do aferezy heterologicznymi koncentratami krwinek czerwonych jest powszechnie stosowane w przypadku dawców o masie ciała poniżej 20 kg, aby uniknąć ryzyka wynikającego ze zmiany objętości krwi krążącej pozaustrojowo, które jest nieodłącznie związane z niewielką całkowitą objętością krwi pacjenta lub dawcy pediatrycznego. Takie wstępne napełnianie pomaga uniknąć wstrząsu hipowolemicznego, gdy początkowo krew jest pobierana od pacjenta do urządzenia.

Należy zawsze brać pod uwagę ryzyko związane z podawaniem heterologicznych produktów krwiopochodnych zdrowym dawcom, obejmujące reakcję na przetoczenie i ryzyko przeciążenia układu

w przypadku ponownego podania krwi użytej do wstępnego napełnienia. Obwód do aferezy zwykle wstępnie napełnia się krwinkami czerwonymi, które zostały dobrane pod kątem zgodności krzyżowo, poddane napromieniowaniu i pozbawione leukocytów.

W przypadku pacjentów pediatrycznych najczęstszym zdarzeniem niepożądanym związanym z aferezą jest ból obserwowany po założeniu centralnego cewnika żylnego.

Ból w miejscu wkłucia występuje częściej u dawców wymagających założenia cewnika centralnego (58%) niż u tych osób, u których zastosowano dostęp przez żyły obwodowe (38%) (Hequet, 2015).

Inne zgłaszane skutki uboczne aferezy u pacjentów pediatrycznych to:

- powstawanie krwiałoków,
- niedociśnienie i zasinienia,
- reakcja alergiczna na krwinki czerwone,
- trombocytopenia.

Rzadziej zgłaszane skutki uboczne to:

- stan podgorączkowy w trakcie mobilizacji,
- objawy hipowolemii: tachykardia >120 (większość przypadków), niedociśnienie, skurczowe ciśnienie krwi <80 mmHg, błądność i pocenie się,
- nudności na skutek działania cytrynianu podczas aferezy.

W związku z brakiem konsensusu oraz w celu zapobiegania objawom przedmiotowym i podmiotowym hipokalcemii, niektóre ośrodki pediatryczne podają doustnie glukonian wapnia lub stosują ciągle dożylnie podawanie wapnia podczas aferezy. Pielęgniarki wykonujące zabiegi pediatryczne muszą posiadać kompetencje w zakresie obsługi urządzenia, aby zapewnić pacjentowi bezpieczne i skuteczne leczenie przeciwzakrzepowe podczas zabiegu. Pielęgniarki muszą posiadać kompetencje w zakresie napełniania krwi i stosowania rozcieńczonych lub nierozcieńczonych koncentratów krwinek czerwonych, a także zapobiegania hipokalcemii i utrzymywaniu równowagi płynów itp.

5.7.5 Zagadnienia etyczne

Podejście do dawców małoletnich różni się w zależności od kraju. Dawca to osoba, nieważne jak młoda (Styczynski i wsp. 2012).

Styczynski i wsp. (2012) porównali wiek dawców i biorców pediatrycznych, dawców o mniejszej masie ciała niż biorcy, a tym samym o wyższym ryzyku konieczności przetoczenia krwi, dodatkowych zabiegów aferezy, bólu i powikłań sercowo-naczyniowych po znieczuleniu. Większość lekarzy pediatrów wykonujących przeszczepy uważa, że dopuszczalne jest narażanie osób małoletnich na ryzyko związane z przekazywaniem komórek macierzystych, jeśli wiąże się to potencjalnymi istotnymi korzyściami dla bliskiego członka rodziny oraz jeżeli uzyskano odpowiednią zgodę (często od rodziców zarówno dawcy, jak i biorcy).

Kluczową kwestią, którą należy przeanalizować w przypadku zabiegów u dzieci, jest zdolność dawcy do zrozumienia i dobrowolnego wyrażenia zgody na zabieg. Zrozumienie wzrasta wraz z wiekiem, umożliwiając początkowo przyzwolenie, a następnie wyrażenia zgody zgodnie z prawem. Komórki macierzyste pobrane od dawcy mogą przynieść biorcy więcej korzyści niż komórki z jakiegokolwiek innego źródła, a zabieg można przeprowadzić z ograniczeniem ryzyka, w związku z czym obecnie uważa się, że przekazywanie komórek macierzystych rodzeństwu za zgodą rodziców jest właściwe (Bitan i wsp. 2016).

Podsumowując:

- Zdecydowanie zaleca się wsparcie i weryfikację medyczną dawców przez lekarza niezwiązanego z biorcą.
- Zaleca się skoncentrowanie na unikaniu wyrządzania krzywdy psychologicznej dawcy, a nie na przewidywaniu, czy przekazanie komórek przyniesie dawcy korzyści psychologiczne.
- Dawcy pediatryczni mogą być brani pod uwagę w badaniach, które wiążą się z minimalnym ryzykiem wykraczającym poza standardowy zabieg albo badaniach mających na celu poprawę bezpieczeństwa i skuteczności dawstwa.
- Dawcy cierpiący na choroby, które mogą zwiększać ryzyko powikłań związanych z dawstwem, nigdy nie powinni być uznawani za zdolnych do przekazania komórek.
- Typowanie ludzkich antygenów leukocytarnych nie powinno być przeprowadzane w pierwszej kolejności u potencjalnych dawców, którzy mają medyczne/psychologiczne powody, aby nie oddawać komórek (Bitan i wsp. 2016).

5.7.6 Zagrożenia i korzyści psychospołeczne

Główną korzyścią dla dawcy jest psychospołeczna wartość pomocy rodzeństwu lub innym bliskim

członkom rodziny. Korzyści te mogą pojawić się nawet w przypadku niepowodzenia przeszczepu, ponieważ dawca i jego rodzina mogą przynajmniej mieć pewność, że dołożyli wszelkich starań. Istnieje niewielka, ale rosnąca liczba źródeł literaturowych dotyczących zagrożeń psychospołecznych i krzywd spowodowanych oddawaniem krwiotwórczych komórek macierzystych przez dzieci. Dane pokazują, że wiele dzieci doświadcza stresu związanego z rolą dawcy. Wielu dawców pediatrycznych uważa, że nie mieli wyboru i czuli się źle przygotowani do zabiegów; opisują, że czuli się odpowiedzialni za wynik przeszczepu biorcy (Weisz 1996). Bezpieczeństwo i dobrostan dawcy stanowią główne problemy w społeczności osób poddawanych przeszczepom, zwłaszcza gdy młodzi biorcy otrzymują komórki od dawców z rodzeństwa będących dziećmi, a zatem osób niebędących w stanie wyrazić pełnej zgody (Bitan 2016).

Bibliografia

- Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D, Bernaudin F, Bonanomi S, Cappellini MD, Dalle JH, Di Bartolomeo P, de Heredia CD, Dickerhoff R, Giardini C. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. *Haematologica*. 2014;99(5):811.
- Anasetti C, Logan BR, Lee SJ, Waller EK, Weisdorf DJ, Wingard JR, Cutler CS, Westervelt P, Woolfrey A, Couban S, Ehninger G, Johnston L, Maziarz RT, Pulsipher MA, Porter DL, Mineishi S, McCarty JM, Khan SP, Anderlini P, Bensinger WI, Leitman SF, Rowley SD, Bredeson C, Carter SL, Horowitz MM, Confer DL. Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. *N Engl J Med*. 2012;367:1487–96. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203517>.
- Ballen K, Gluckman E, Broxmeyer H. Umbilical cord blood transplantation: the first 25 years and beyond. *Blood*. 2013;122(4):491–8.
- Barker JN. Availability of cord blood extends allogeneic hematopoietic stem cell transplant access to racial and ethnic minorities. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(11):1541–8. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1083879110003502>
- Barker JN, Wagner WJ. Umbilical-cord blood transplantation for the treatment of cancer (review). *Nat Rev Cancer*. 2003;3(7):526–32.
- Bensinger WI, Martin PJ, Storer B, Clift R, Forman SJ, Negrin R, Kashyap A, Flowers ME, Lilleby K, Chauncey TR, Storb R. Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. *New England Journal of Medicine*. 2001; 344(3):175–181.

- Bitan M, van Walraven SM, Worel N, Ball LM, Styczynski J, Torradella M, Witt V, Shaw BE, Seber A, Yabe H, Greinix HT, Peters C, Gluckman E, Rocha V, Halter J, Pulsipher MA. Determination of eligibility in related pediatric hematopoietic cell donors: ethical and clinical considerations. Recommendations from a working Group of the Worldwide Network for blood and marrow transplantation association. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(1):96–103.
- Brando B, Barnett D, Janossy G, et al. Cytofluorimetric methods for assessing absolute numbers of cell subsets in blood. European working group on clinical cell analysis. *Cytometry*. 2000;42(6):327–46.
- British Society of Blood and Marrow Transplantation and Cellular Therapy (2022) Indications table available at <https://bsbmtct.org/indications-table>. Accessed October 2022.
- Eapen M, Horowitz MM, Klein JP, Champlin RE, Loberiza Jr FR, Ringdén O, Wagner JE. Higher mortality after allogeneic peripheral-blood transplantation compared with bone marrow in children and adolescents: the Histocompatibility and Alternate Stem Cell Source Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol*. 2004; 22(24):4872–80.
- FACT-JACIE (2021) International Standards for Hematopoietic Cellular Therapy Product Collection, Processing, and Administration, Eighth Edition.
- Gottschalk A, Van Aken H, Zenz M, Standl T. Is anesthesia dangerous? *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(27): 469–74.
- Giralt S, Costa L, Schriber J, Persio D, Maziarz R, et al. Optimizing Autologous stem cell mobilisation strategies to improve patient outcomes: consensus guidelines and Recommendations. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(3):295–308.
- Klaus J. Effect of CD34. Cell dose on hematopoietic reconstitution and outcome in 508 patients with multiple myeloma undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Eur J Haematol*. 2007;78(1):21–8.
- Haematopoietic stem cell mobilisation and apheresis: a practical guide for nurses and other allied health care professionals (EBMT NG), 2009.
- Hequet OJ. Hematopoietic stem and progenitor cell harvesting: technical advances and clinical utility. *J Blood Med*. 2015;6:55–67.
- Henriksson M, Newman E, Witt V, Derfler K, Leitner et al adverse events in apheresis: an update of the WAA registry data. *Transfus Apher Sci*. 2016;54:2–15.
- Korell F, Laier S, Sauer S, Veelken K, Hennemann H, Schubert ML, Sauer T, Pavel P, Mueller-Tidow C, Dreger P, Shmitt M, Schmitt A. Current challenges in providing good Leukapheresis products for manufacturing of CAR-T cells for patients with Relapsed/refractory NHL or ALL. *Cells*. 2020;9:1225.
- Korbling M, Anderlini P. Peripheral blood stem cell versus bone marrow all transplantation: does the source of haemopoietic stem cells matter? Review article. *Blood*. 2001;98(10):2900–80. <https://doi.org/10.1182/blood.V98.10.2900>.
- Merli P, Algeri M, Del Bufalo F, Locatelli F. Hematopoietic stem cell transplantation in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2019;14(2):94–105. <https://doi.org/10.1007/s11899-019-00502-2>.
- Miano M, Labopin M, Hartmann O, Angelucci E, Cornish J, Gluckman E, Locatelli F, Fischer A, Egeler RM, Or R, Peters C, Ortega J, Veys P, Bordigoni P, Ior AP, Niethammer D, Rocha V, Dini G. Haematopoietic stem cell transplantation trends in children over the last three decades: a survey by the paediatric diseases working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation for the Paediatric diseases working Party of the European Group for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2007;39:89–99. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705550>.
- Miller J, Perry E, Price T, Bolan C, et al. Recovery and safety profiles of marrow and PBSC donors: experience of the National Marrow Donor Program. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(9 suppl):29–36.
- Moscardo F, Sanz GF, Sanz MA. Unrelated-donor cord blood transplantation for adult haematological malignancies (review). *Leuk Lymphoma*. 2004;45(1):11.
- National Marrow Donor Programme n.d.. Available at: <https://bethematch.org/>
- Nuss S, Barnes Y, Fisher V, Olson E, Skeens M. Hematopoietic cell transplantation. In: Baggott C, Fochtman D, Foley GV, Kelly KP, editors. *Nursing care of children and adolescent with cancer and blood disorders*. 4th ed. APHON Association of Pediatric Hematology/Oncology Nurses; 2011. p. 405–66.
- Olivieri A, Marchetti M, Lemoli R, et al. Proposed definition of “poor mobilizer” in lymphoma and multiple myeloma: an analytic hierarchy process by ad hoc working group Gruppo Italiano trapianto di Midollo Osseo. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(3):342–51.
- Passquini MC, Zhu X 2022. CIBMTR. Summary slides – HCT trends and survival data current uses and outcomes of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR summary slides. Available <http://www.cibmtr.org>. Accessed October 2022.
- Passweg JR, Baldomero H, Bregni M, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Falkenburg JH, Kröger N, Farge-Bancel D, Gaspar HB, Marsh J, Mohty M, Peters C, Sureda A, Velardi A, Ruiz de Elvira C, Madrigal A, European Group for Blood and Marrow Transplantation. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2011. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(9):1161–7. <https://doi.org/10.1038/bmt.2013.51>.
- Pierelli L, Perseghin P, Marchetti M, et al. Best practice for peripheral blood progenitor cell mobilization and collection in adults and children: results of a Società Italiana Di Emaferesi e Manipolazione Cellulare (SIDEM) and Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO) consensus process. *Transfusion*. 2012;52(4):893–905.
- Pusic I, Jiang SY, Landua S, Uy GL, Rettig MP, Cashen AF, Westervelt P, Vij R, Abboud CN, Stockerl-Goldstein KE, Sempke DS, Smith AL, DiPersio J.

- Impact of mobilization and remobilization strategies on a sufficient stem cell yields for autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14(9):1045–56.
- Qayed M, McGuirk J, Myers G, Parameswaran V, Waller E, et al. Leukapheresis guidance and best practices for optimum chimeric antigen receptor T cell manufacture. *Cytotherapy.* 2022;24:869–78. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2022.05.003>.
- Ruggeri A, Labopin M, Sanz G, et al. Comparison of outcomes after unrelated cord blood and unmanipulated haploidentical stem cell transplantation in adults with acute leukemia. *Leukemia.* 2015;29(9):1891–900. Epub 2015 Apr 17
- Schoemans H, Theunissen K, Maertens J, et al. Adult umbilical cord blood transplantation: a comprehensive review. *Bone Marrow Transplant.* 2006;38:83–93.
- Snowden JA, Sánchez-Ortega I, Corbacioglu S, et al. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57:1217–39. <https://doi.org/10.1038/s41409-022-01691-w>.
- Sørensen J, Jarisch A, Smorta C, Köhl U, Bader P, Seifried E, Bönig H. Pediatric apheresis with a novel apheresis device with electronic interface control. *Transfusion.* 2013;53(4):761–5.
- Styczynski J, Balduzzi A, Gil L, Labopin M, Hamladji R, Marktel S, Akif Yesilipek M, Fagioli F, Ehlert K, Matulova M, Dalle J-H, Wachowiak J, Miano M, Messina C, Diaz MA, Vermeylen C, Eyrych M, Badell I, Dreger P, Gozdzik J, Hutt D, Rascon J, Dini G, Peters C. Risk of complications during hematopoietic stem cell collection in pediatric sibling donors: a prospective European Group for Blood and Marrow Transplantation Pediatric Diseases Working Party study. *Blood.* 2012;119(12):2935–42.
- Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, Falkenburg JH, Farge-Bancel D, Gennery A, Kröger N, Lanza F, Marsh JC, Nagler A, Peters C, Velardi A, Mohty M, Madrigal A. Indications for Allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(8):1037–56. Epub 2015 Mar 23
- Toro JJ, Morales M, Loberiza F, Ochoa-Bayona JL, Freytes CO. Patterns of use of vascular access devices in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: results of an international survey. *Support Care Cancer.* 2007;15:1375–83.
- Weisz VR. Risks and benefits of pediatric bone marrow donation: a critical need for research. *Behav Sci Law.* 1996;14(4):375–91. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9156419>
- World Marrow Donor Association 2022. WMDA recommendations for donor selection. Accessed 10 2022 www.wmda.info
- Zhang C, Liu J, Zhong JF, Shang X. Engineering CAR-T cells. *Biomarker Res.* 2017;5:22.

Otwarty dostęp Niniejszy rozdział jest udostępniany na warunkach licencji Creative Commons Attribution 4.0 International (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), która zezwala na wykorzystywanie, udostępnianie, dostosowywanie, rozpowszechnianie i powielanie na dowolnym nośniku i w dowolnym formacie, pod warunkiem odpowiedniego wskazania oryginalnych autorów i źródła, podania łącznie do licencji Creative Commons i wskazania, czy wprowadzono jakieś zmiany.

Obrazy czy inne materiały podmiotów zewnętrznych zawarte w tym rozdziale są objęte licencją Creative Commons dotyczącą rozdziału, o ile nie wskazano inaczej w przypadku konkretnego materiału. Jeżeli materiały nie są objęte licencją Creative Commons dotyczącą rozdziału, a ich zamierzone zastosowanie nie jest dozwolone na mocy przepisów ustawowych albo przekracza dozwolone wykorzystanie, należy uzyskać zgodę bezpośrednio od posiadacza praw autorskich.



Zasady dotyczące leczenia kondycjonującego i podawania wlewu komórek

6

Sara Zulu i Michelle Kenyon

Streszczenie

Przed zabiegiem przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) stosuje się leczenie kondycjonujące mające na celu zwalczenie choroby, uzyskanie miejsca na przeszczepiany materiał oraz immunosupresję. Leczenie kondycjonujące obejmuje skojarzenia chemioterapii, radioterapii lub immunoterapii i może być stosowane w dniach bezpośrednio poprzedzających wlew komórek, a czasami w dniach następujących bezpośrednio po nim. Napromienianie całego ciała (total body irradiation, TBI) jest zwykle stosowane w ramach schematów kondycjonowania poprzedzających allogeniczny HSCT i można je ukierunkować na miejsca niedostępne dla leków (tzw. sanctuary sites). Immunoterapia nowotworów obejmuje wykorzystanie naturalnych mechanizmów obronnych organizmu do zwalczania nowotworu poprzez zaangażowanie elementów układu odpornościowego. Leczenie kondycjonujące może powodować występowanie ostrych i przewlekłych skutków ubocznych, które różnią się w zależności od intensywności leczenia. W kontekście opieki pielęgniarskiej wiąże się to z edukowaniem i informowaniem pacjentów, oceną toksyczności, ścisłym monitorowaniem i protokołowanymi planami działania opartymi

na dowodach. Wlew komórek macierzystych to zazwyczaj bezpieczny zabieg, który może jednak powodować występowanie działań niepożądanych: od zaczerwienienia i nudności po zagrażającą życiu anafilaksję. Powinny zostać opracowane pisemne wytyczne dotyczące podawania produktów terapii komórkowej, a personel pielęgniarski musi ukończyć szkolenie i nabyć umiejętności w celu bezpiecznego podawania krwiotwórczych komórek macierzystych.

Słowa kluczowe

Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych · HSCT · Leczenie kondycjonujące · Chemioterapia · Napromienianie całego ciała · TBI · Immunoterapia · Wlew komórek macierzystych

6.1 Kondycjonowanie

Leczenie kondycjonujące w kontekście przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (haematopoietic stem cell transplant, HSCT) ma kluczowe znaczenie dla przygotowania czyli „kondycjonowania” pacjenta do przeszczepu. Trzy główne cele leczenia kondycjonującego to:

1. zwalczanie choroby;
2. stworzenie „przestrzeni” w szpiku kostnym dla komórek macierzystych dawcy, które mają zostać przeszczepione;
3. immunosupresja w celu zmniejszenia ryzyka odrzucenia komórek dawcy przez komórki gospodarza.

Metody leczenia kondycjonującego obejmują skojarzenia chemioterapii, radioterapii lub immunoterapii w ramach różnych schematów. Schematy kondycjonowania

S. Zulu

Świadczenia z zakresu chorób nowotworowych,
Royal Free Hospital, Londyn, Wielka Brytania
Adres e-mail: sara.zulu@nhs.net

M. Kenyon (✉)

Oddział Hematologii, King's College Hospital NHS
Foundation Trust, Londyn, Wielka Brytania
Adres e-mail: michelle.kenyon@nhs.net

Tabela 6.1 Przykłady schematów mieloablacyjnych, niemieloablacyjnych i o zmniejszonej intensywności

Mieloablacyjny	Niemieloablacyjny	O zmniejszonej intensywności
Bu/Cy/Mel (busulfan, cyklofosfamid, melfalan)	Flu/Cy/ATG (fludarabina, cyklofosfamid, ATG)	Flu/Bu (fludarabina, busulfan)
TBI/TT/Cy (TBI, tiotepa, cyklofosfamid)	Flu/TBI (fludarabina, TBI)	Flu/Mel (fludarabina, melfalan)
Cy/VP/TBI (cytarabina, etopozyd, TBI)	TLI/ATG (napromienianie całego układu chłonnego, ATG)	Flu/Cy (fludarabina, cytarabina)

Opracowano na podstawie: EBMT (2021)

mają na celu ograniczenie występowania nawrotów i przypadków odrzucenia i można je dostosowywać w celu ograniczenia toksyczności związanej z leczeniem. Składniki, dni podawania i dawki mogą zależeć od choroby i rodzaju dawcy materiału do przeszczepu. Inne czynniki, które należy uwzględnić przy podejmowaniu decyzji o optymalnym schemacie kondycjonowania, obejmują wiek pacjenta, choroby współistniejące i wcześniejsze leczenie, które mogłoby wpłynąć na ryzyko wystąpienia toksyczności. Schematy kondycjonowania mieloablacyjnego (myeloablative, MA) są najbardziej intensywne i wiążą się z największą toksycznością, i choć nadal są szeroko stosowane, obecnie dostępne są również schematy kondycjonowania niemieloablacyjnego (non-MA) i kondycjonowania o zmniejszonej intensywności (reduced intensity conditioning, RIC). Charakteryzują się one mniejszą toksycznością, w związku z czym stanowią lepsze rozwiązanie w przypadku osób, które nie tolerują albo nie wymagają schematów MA. Ponadto trwające oceny i badania dotyczące metod chemioterapii kondycjonującej uzasadniają stosowanie po przeszczepie cyklofosfamidu jako środka sprzyjającego przyjęciu przeszczepu w przypadku przeszczepień materiału od haploidentycznych dawców spokrewnionych bez ryzyka wystąpienia rozległej GvHD, którą w przeszłości wiązano z podejściem obejmującym wykorzystanie materiału haploidentycznego (Luznik i wsp. 2008).

Tabela 6.1 zawiera przykłady niektórych częściej stosowanych schematów; opracowano na podstawie podręcznika EBMT (Carreras i wsp. 2019).

6.2 Chemioterapia

Dzielące się komórki, takie jak komórki macierzyste szpiku kostnego, namnażają i replikują się, aby zachować swoje funkcje. Chemioterapia cytotoksyczna polega na niszczeniu szybko dzielących się komórek, w tym komórek złośliwych. Jest to możliwe dzięki zapobieganiu podziałom komórek albo powodowaniu śmierci komórek (apoptozy) w różnych fazach cyklu komórkowego.

Cykl komórkowy obejmuje pięć faz:

1. faza G0 – faza spoczynku, która może trwać wiele miesięcy;
2. faza G1 – faza wzrostu, w której zachodzi synteza RNA i białek;
3. faza S – replikacja DNA, aby w momencie podziału komórki nowa komórka posiadała kopię informacji genetycznej. Ta faza trwa od 18 do 20 godzin;
4. faza G2 – dalsza synteza białek przygotowująca komórkę do mitozy. Ta faza trwa od dwóch do 10 godzin;
5. faza M – podział komórki na dwie nowe komórki. Ta faza trwa około 30–60 minut.

Istnieją trzy różne sposoby klasyfikacji leków stosowanych w chemioterapii: według oddziaływania na cykl komórkowy, grupy związków chemicznych albo mechanizmu działania. W tym rozdziale skupiono się na klasyfikacji według sposobu działania, co podsumowano w poniższej tabeli 6.2.

6.2.1 Chemioterapia wielolekowa

Jak wspomniano wcześniej, wszystkie komórki przechodzą przez pięć faz cyklu komórkowego. Niektóre leki stosowane w ramach chemioterapii cytotoksycznej wykazują skuteczność wyłącznie w określonej fazie tego cyklu, natomiast inne leki nie są swoiste dla danej fazy. W przypadku skojarzeń leków cytotoksycznych, takich jak te stosowane w kondycjonowaniu przed przeszczepieniem szpiku kostnego, logicznym jest ukierunkowanie na wiele faz cyklu replikacji komórek, aby zapobiec mutacji i wytworzeniu oporności. Chemioterapia wielolekowa pozwala na zabicie największej możliwej liczby komórek, ponieważ każdy lek jest niezależnie ukierunkowany na komórki na różnych etapach cyklu komórkowego. Jeśli toksyczność leków stosowanych w ramach chemioterapii nie zwiększa się poprzez

Tabela 6.2 Leki powszechnie stosowane w schematach kondycjonowania

Klasyfikacja według cytotoksyczności	Mechanizm działania	Przykłady
Leki alkilujące	Uniemożliwiają replikację poprzez zastępowanie grup alkilowych atomami wodoru w komórkach. Hamuje to replikację i transkrypcję DNA	Melfalan Ifosfamid Busulfan
Antymetabolity	Środki te zaburzają metabolizm komórkowy, powodując zaburzenie struktury DNA i apoptozę. Wykazują działanie w fazie S cyklu komórkowego	Metotreksat Cytarabina Fludarabina
Środki przeciwmikrotubulowe	Hamują syntezę RNA i DNA oraz naprawę DNA, co prowadzi do zablokowania syntezy DNA i RNA	Daunorubicyna Doksorubicyna
Epipodofilotoksyny	Środki te pozyskuje się z korzenia mandragory, a działanie wykazują w fazie G2 i S, zakłócając reakcję enzymatyczną topoizomerazy II	Etopozyd
Alkaloidy barwinka różowego	Są to ekstrakty z katarantusa różowego. Wykazują działanie głównie w fazie M poprzez wiązanie białek mikrotubularnych, co powoduje apoptozę	Winkrystyna Winblastyna

Opracowano na podstawie: Amjad i wsp. (2022)

ich skojarzenie, można podać optymalną dawkę bez ryzyka wystąpienia toksyczności wysokiego stopnia. W związku z tym w celu ograniczenia ryzyka wytworzenia oporności i wystąpienia toksyczności można wdrożyć chemioterapię wielolekową z zastosowaniem leków o różnych mechanizmach działania, w przypadku których nie występuje wzajemne nasilanie toksyczności (Amjad i wsp. 2022).

W celu zrozumienia zasad chemioterapii kondycjonującej ważna jest świadomość istnienia różnych metod podawania chemioterapii i ich znaczenia w osiąganiu zamierzonych wyników leczenia.

6.2.2 Cykle i harmonogramy

Chemioterapię podaje się w cyklach zgodnie z harmonogramem, aby umożliwić regenerację szpiku kostnego i układu odpornościowego po jej podaniu (Brown i Cutler 2012; Grundy 2006). Oczekuje się, że komórki złośliwe będą mieć więcej czasu na regenerację niż prawidłowe komórki. Zatem dzięki odpowiedniemu harmonogramowi leczenia prawidłowe komórki mają możliwość zregenerowania się po narażeniu na toksyczne działanie, natomiast liczebność komórek złośliwych będzie ograniczana wraz z kolejnymi cyklami leczenia. Podawanie chemioterapii w cyklach daje możliwość podawania większej dawki leków w krótkim czasie.

W leczeniu białaczki i chłoniaka chemioterapia jest zwykle podzielona na różne fazy:

- **leczenie indukcyjne:** głównym celem leczenia jest uzyskanie remisji. Chemioterapię stosuje się w celu zwalczania złośliwych komórek;
- **konsolidacja (intensyfikacja):** po uzyskaniu remisji stosuje się dalsze leczenie w celu uniknięcia ponownego powstania złośliwych komórek. Chemioterapia konsolidująca może obejmować także radioterapię albo przeszczepienie komórek macierzystych;
- **leczenie podtrzymujące:** leczenie jest stosowanie w celu „utrzymania” remisji i uniknięcia nawrotu. Leczenie podtrzymujące może obejmować chemioterapię, leczenie hormonalne albo terapię celowaną.

6.2.3 Droga podania

Leki cytotoksyczne można podawać różnymi drogami. Cztery najczęściej wykorzystywane metody w przypadku HSCT to:

1. **podanie dożylne** (intravenous, IV): jest to najczęściej stosowana droga podania w przypadku HSCT. Lek dostarcza się bezpośrednio do krwiobiegu za pomocą kaniuli albo wyrobu do uzyskiwania centralnego dostępu żylnego. Zagrożenia związane z podaniem IV obejmują wynaczynienie i chemiczne zapalenie żył (reakcja chemiczna w żyłę powodująca stwardnienie albo skręcenie żyły);
2. **podanie podskórne** (subcutaneous, SC): polega na podaniu wstrzyknięcia pod skórę. Zagrożenia obejmują podrażnienie otaczającej tkanki, uraz (który może być spowodowany niską liczbą płytek krwi) albo zakażenie;

3. *droga pokarmowa*: ta droga zazwyczaj służy do samodzielnego podawania. Ważne jest, aby pacjent był w stanie przełykać, wykazywał wystarczającą sprawność manualną i przestrzegał zaleceń. Zagrożenia obejmują wymioty po podaniu dawki, które mogą zmniejszyć biodostępność;
4. *podanie dooponowe* (intrathecal, IT): Jest to metoda podawania przez nakłucie lędźwiowe do płynu mózgowo-rdzeniowego w celu leczenia albo zapobiegania chorobom ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Podanie dooponowe może prowadzić do zgonu w przypadku zastosowania niewłaściwego rodzaju środka cytotoksycznego, tj. alkaloidów barwinka różowego. Opublikowano krajowe wytyczne dotyczące bezpiecznego podawania dooponowo leków w ramach chemioterapii.

6.2.4 Skutki uboczne i ich znaczenie w kontekście opieki pielęgniarskiej

- Skutki uboczne chemioterapii mogą mieć charakter nagły albo przewlekły.
- Chemioterapia niszczy nie tylko komórki złośliwe, ale także szybko dzielące się prawidłowe komórki. Prawidłowe komórki, które najczęściej są objęte chorobą, to komórki szpiku kostnego, mieszki włosowe, błona śluzowa przewodu pokarmowego i skóry oraz komórki rozrodcze.
- W kontekście opieki pielęgniarskiej wiąże się to z edukowaniem i informowaniem pacjentów, ocenami toksyczności, ścisłym monitorowaniem i planami działania.
- Rozdziały 10 i 11 bardziej szczegółowo omawiają ostre powikłania i opiekę wspomagającą.

6.3 Radioterapia

Radioterapię w kontekście HSCT stosuje się jako element leczenia chłoniaka, w ramach profilaktyki i leczenia choroby, a także jako leczenie paliatywne w przypadku szpiczaka i chłoniaka. Radioterapia wykorzystuje promieniowanie jonizujące w celu kontrolowania albo zabijania złośliwych komórek.

6.3.1 Napromienianie całego ciała

Napromienianie całego ciała (total body irradiation, TBI) wraz z chemioterapią wysokodawkową pomaga

wyeliminować komórki białaczki, chłoniaka albo szpiczaka w szpiku kostnym. Pozwala to pacjentowi znaleźć się w fazie przygotowawczej do otrzymania komórek macierzystych dawcy w ramach etapu rekonwalescencji podczas leczenia.

TBI znajduje szerokie zastosowanie w ramach poprzedzających HSCT schematów kondycjonowania: mieloablacyjnych, o zmniejszonej intensywności i niemieloablacyjnych. Oprócz możliwości wyeliminowania choroby, działania immunosupresyjnego i stworzenia przestrzeni dla komórek dawcy, które mają zostać przeszczepione, TBI można ukierunkować na miejsca niedostępne dla leków (tzw. sanctuary sites), takie jak OUN albo gonady.

W większości ośrodków jako źródło promieniowania wykorzystuje się akcelerator liniowy. Pacjentów układa się na boku, czyli w pozycji bocznej, w obliczonej odległości od aparatu. TBI stosuje się w różnych dawkach i harmonogramach. Dawka może być pojedyncza (dawka całkowita: 1–8 Gy), frakcyjna (dawka całkowita: 10–14 Gy w ciągu trzech dni) albo hiperfrakcyjna (dawka całkowita: 14–15 Gy w ciągu czterech dni). Podobnie jak w przypadku harmonogramów chemioterapii, dawki frakcyjne TBI minimalizują toksyczność (Carreras i wsp. 2019).

W niektórych ośrodkach stosuje się osłony ekranujące z ołowiu w celu ochrony części ciała, takich jak płuca i oczy, jednakże osłanianie narządów może potencjalnie osłaniać komórki białaczkowe, więc wiele ośrodków decyduje się tego nie robić.

6.3.2 Skutki uboczne i ich znaczenie w kontekście opieki pielęgniarskiej

Skutki uboczne TBI mogą mieć charakter nagły albo przewlekły. Jako że TBI zwykle stosuje się w skojarzeniu z chemioterapią, rozróżnienie przyczyn toksyczności może być trudne. Natychmiastowe skutki uboczne TBI obejmują zahamowanie czynności szpiku kostnego, łysienie, nudności, wymioty, obrzęk ślinianek przyusznych i rumień.

Przewlekłe skutki uboczne TBI obejmują zaćmę, nieplodność i śródmiąższowe zapalenie płuc. W kontekście opieki pielęgniarskiej wiąże się to z edukowaniem i informowaniem pacjentów, ocenami toksyczności, ścisłym monitorowaniem i planami działania (Carreras i wsp. 2019).

Rozdziały 9 i 10 bardziej szczegółowo omawiają ostre powikłania i opiekę wspomagającą.

6.4 Przeciwciała monoklonalne w leczeniu kondycjonującym

Istnieją dwa główne środki, które można stosować do ukierunkowania na limfocyty T przed wlewem komórek w celu wspomagania wszczepienia i zmniejszenia ryzyka wystąpienia GvHD.

Alemtuzumab, zwany również pod nazwą Campath-1H, jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym przeciwko antygenowi CD52 występującemu na powierzchni limfocytów (limfocytów T) ukierunkowanym na zmniejszenie liczebności limfocytów T dawcy i biorcy w celu zapobiegania wystąpieniu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i odrzuceniu przeszczepu.

Globulina antytymocytowa (anti-thymocyte globulin, ATG) stanowi ważny element strategii obniżania liczebności limfocytów T w warunkach *in vivo* mającej na celu ograniczenie ryzyka wystąpienia choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi w przypadku alloprzeszczepów od dawców zgodnych bądź niezgodnych w zakresie HLA.

Jednakże, chociaż podejścia te są z powodzeniem ukierunkowane na alloreaktywne limfocyty T, wiążą się one z potencjalnym zwiększeniem ryzyka występowania zakażeń po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych i opóźnionej rekonstrukcji układu immunologicznego (Nishihori i wsp. 2016).

6.5 Kwestie dotyczące populacji pediatrycznej

6.5.1 Kondycjonowanie

Kondycjonowanie pacjentów dorosłych różni się od kondycjonowania w przypadku pacjentów pediatrycznych. Co do zasady dzieci lepiej tolerują skutki uboczne niż dorośli i można u nich stosować wyższe dawki. Jednakże schematy kondycjonowania wpływają na wzrost i rozwój układu hormonalnego dziecka.

Dotychczasowe badania wskazują, że kondycjonowanie o zmniejszonej intensywności (reduced intensity conditioning, RIC) w przypadku przeszczepienia komórek krwiotwórczych może odgrywać ważną rolę w leczeniu dzieci z pierwotnymi niedoborami odporności: takie schematy można stosować bez ryzyka ciężkiej toksyczności u pacjentów z występującymi przed przeszczepieniem zakażeniami bądź ciężkimi chorobami płuc albo wątroby. RIC stało się standardem opieki i zapewniło dostęp do przeszczepu allogenicznego wielu pacjentom, których wcześniej uznawano za niekwalifikujących się do tego zabiegu (Chiesa i Veys 2014).

Protokoły leczenia właściwe dla danej choroby opisano w podręczniku EBMT (Rozdział 13) (Carreras i wsp. 2019). Skutki uboczne chemioterapii i radioterapii omówiono bardziej szczegółowo w niniejszym podręczniku w Rozdziale 8.

6.5.2 Chemioterapia

Co do zasady dzieci lepiej tolerują skutki uboczne niż dorośli, można zatem stosować u nich wyższe dawki całkowite (Satwani i wsp. 2008).

W przypadku leczenia pacjentów pediatrycznych dawki sporządzanych leków należy określać w mg/m² na podstawie powierzchni ciała (body surface area, BSA) albo w mg/kg mc. na podstawie *najnowszych danych dotyczących masy ciała i wzrostu*.

6.5.3 Napromienianie całego ciała

TBI wiąże się z występowaniem ciężkich skutków ubocznych w przypadku stosowania u dzieci i młodzieży, dlatego w miarę możliwości należy go unikać. Ryzyko występowania nowotworów wtórnych jest istotnie wyższe w porównaniu z kondycjonowaniem farmakologicznym. Większość zespołów stosuje schematy kondycjonowania, które nie obejmują TBI (Carreras i wsp. 2019).

W przypadku stosowania TBI zazwyczaj podaje się frakcje (dwie dawki na dobę) w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia skutków ubocznych.

Pacjenci pediatryczni wymagają odpowiedniego do wieku przygotowania do radioterapii. Może je zapewnić specjalista terapii zabawą, ale jeśli taka osoba nie jest dostępna, powinien to zrobić personel pielęgniarski. W miarę możliwości przygotowania należy rozpocząć z dużym wyprzedzeniem, aby umożliwić pacjentowi i rodzicom zadawanie pytań. W trakcie TBI dzieci mogą słuchać muzyki albo bajek. Unieruchomienie stanowi zasadniczy warunek precyzyjnej radioterapii, dlatego u młodszych dzieci konieczna jest narkoza.

6.6 Wlew komórek

Procedury i zabiegi podawania wlewu komórek są w dużej mierze takie same w przypadku osób dorosłych i pacjentów pediatrycznych, omówiono je zatem w tym rozdziale razem.

Krwiotwórcze komórki macierzyste (haematopoietic stem cell, HSC) można pozyskać od samego pacjenta (autologiczne) albo od dawcy (allogeniczne albo z krwi pępowinowej).

HSC pochodzące od pacjenta prawie zawsze są pozyskiwane z krwi obwodowej podczas aferezy (zob. Rozdział 5).

HSC pochodzące od dawcy mogą zostać pozyskane z krwi obwodowej (afereza), szpiku kostnego albo sznura pępowinowego.

Po pobraniu HSC mogą być przechowywane z wykorzystaniem kriokonserwacji. Powszechnie stosowanym środkiem kriokonserwującym wykorzystywanym do przechowywania HSC jest dimetylosulfotlenek (dimethyl sulfoxide, DMSO).

Udokumentowane potwierdzenie odpowiedniości dawcy albo dostępnego produktu terapii komórkowej jest wymagane przed rozpoczęciem leczenia kondycjonującego w celu zapewnienia, że po leczeniu kondycjonującym nastąpi terminowy wlew zamierzonego produktu komórkowego. Jedyń wyjątek stanowi wlew limfocytów dawcy, choć oczywiście potwierdzenie dat pobrania i dostępności produktu nadal jest niezbędne do zaplanowania podania wlewu pacjentowi. Istnieje szereg podstawowych zasad, których należy przestrzegać w celu zapewnienia bezpiecznego podawania wlewu, a które zostały przedstawione w tej części. Jednakże każdy ośrodek posiada własną standardową procedurę operacyjną (SPO), do której należy się odnieść w celu uzyskania miejscowych wytycznych.

Dwie główne kategorie produktów to produkty świeże i poddane kriokonserwacji, a z każdą z nich wiąże się różne kwestie.

Istnieją wymagania minimalne dotyczące dokumentacji. Powinna ona zostać podpisana, a kopie bądź skany dołączone do dokumentacji pacjenta:

- recepta: recepta na produkt komórkowy uwzględnia liczbę worków, które mają zostać podane we wlewie;
- dokumentacja wlewu komórek: każdy wlew produktu musi zostać udokumentowany w dokumentacji wlewu komórek albo arkuszu roboczym z uwzględnieniem informacji dotyczących produktu komórkowego, czasu podawania wlewu w przypadku każdego worka albo jednostki, oraz wszelkich problemów związanych z podawaniem wlewu stwierdzonych przy łóżku bądź skutków ubocznych zaobserwowanych przez dyplomowany personel pielęgniarski.

Przed rozpoczęciem podawania wlewu komórek należy wykonać szereg czynności przygotowawczych przy łóżku pacjenta. Poniższa lista zawiera przykłady potrzebnego sprzętu, a w każdym ośrodku będzie obowiązywać lista kontrolna mająca na celu zapewnienie prawidłowego przygotowania.

Wyposażenie

Ciśnieniomierz automatyczny z mankietem	Worek 250 ml fizjologicznego roztworu soli (worek 500 ml, jeśli planuje się podanie pacjentowi więcej niż 5 worków z produktem)
Monitor nasycenia O ₂	Łącznik-Y z filtrem 170 mikronów do drenu do podawania wlewu produktów krwiopochodnych
Wąsy donosowe do podawania O ₂	Wózek ratunkowy z lekami do reanimacji

Przykładowe procedury wykonywane przez zespół pielęgniarski ośrodka transplantacyjnego i laboratorium komórek macierzystych:

PROCEDURA przygotowania pacjenta przez dyplomowany personel pielęgniarski

- W dniu podania wlewu komórek należy skontaktować się z laboratorium komórek macierzystych w celu potwierdzenia godziny podania wlewu komórek (może ona zależeć od wydalania leku stosowanego w ramach chemioterapii albo dostawy komórek w przypadku wlewu świeżych komórek niespokrewnionej dawcy).
- Należy podać premedykację zgodnie z wytycznymi protokołu.
- Należy wstępnie napełnić fizjologicznym roztworem soli zestaw do podawania i filtry połączone do jednego łącznika-Y i podłączyć dren do dużego otworu wyrobu do uzyskiwania centralnego dostępu żylnego (central venous access device, CVAD) założonego pacjentowi.
- Należy odnotować początkowe wartości nasycenia tlenem, tętna, ciśnienia krwi i temperatury.
- Po dostarczeniu produktu do ośrodka certyfikowany dyplomowany personel pielęgniarski sprawdza dokumentację wlewu albo arkusz roboczy dołączony do komórek w celu zweryfikowania zgodności informacji o pacjencie z informacjami zawartymi w dokumentacji pacjenta, uzyskanymi od pacjenta oraz umieszczonymi na opasce pacjenta.

PROCEDURA przygotowania przez technika laboratorium komórek macierzystych

- Należy przygotować suche pudełko wysyłkowe i łąźnię wodną poza pokojem pacjenta.
- Technik laboratorium komórek macierzystych weryfikuje produkt terapii komórkowej z personelem pielęgniarskim albo lekarzem.

Wlew: Najważniejsze kwestie

W przypadku produktów poddanych kriokonserwacji należy rozmrażać jeden worek na raz.

Po zakończeniu rozmrażania należy przeprowadzić kontrolę wzrokową worka i jego zawartości.

Wlew komórek należy podać wkrótce po rozmrożeniu, tak aby zoptymalizować ich żywotność, oraz udokumentować godzinę rozpoczęcia i zakończenia podawania wlewu w przypadku każdego worka w dokumentacji wlewu komórek, starając się podać wlew z każdego worka w czasie <10 minut.

Należy monitorować parametry życiowe przez cały czas trwania wlewu komórek i kontynuować po jego zakończeniu.

6.6.1 Działania niepożądane

Działanie niepożądane definiuje się jako szkodliwą i niezamierzoną reakcję, której podejrzaną albo stwierdzoną przyczyną jest pobranie albo podanie produktu terapii komórkowej albo sam produkt (EBMT 2021).

Wlew komórek macierzystych to co do zasady bezpieczny zabieg, który może jednak powodować występowanie wielu różnych działań niepożądanych: od zaczerwienienia i nudności po zagrażające życiu reakcje. Konieczne jest przeszkolenie zespołu opieki zdrowotnej w zakresie wczesnego identyfikowania i leczenia potencjalnych działań niepożądanych. Członkowie personelu pielęgniarskiego muszą wykonywać pomiary parametrów życiowych, w tym temperatury i masy ciała, pomiary pulsoksymetrii, a także ocenę szmerów oddechowych i stanu nawodnienia przed podaniem i w trakcie podawania wlewu komórek.

Możliwe działania niepożądane związane z wlewem komórek macierzystych różnią się w zależności od tego, czy komórki zostały poddane kriokonserwacji, czy są podawane świeże:

- *Świeże*
 - reakcja alergiczna;
 - hemolityczna reakcja poprzetoczeniowa;
 - przewodnienie;
 - mikrozatorowość płucna;
 - zakażenie;
- *Poddane konserwacji*
 - nieprzyjemny smak w ustach, nudności i wymioty (DMSO);
 - zaburzenia rytmu serca spowodowane nadciśnieniem;
 - hemoglobinuria;
 - reakcja alergiczna;
 - hemolityczna reakcja poprzetoczeniowa;
 - przewodnienie;
 - mikrozatorowość płucna;
 - zakażenie (Costa Bezerra Freire i wsp. 2014; Tomlinson i Kline 2010; Truong i wsp. 2016; Vidula i wsp. 2015).

6.6.2 Opieka pielęgniarska: przed podaniem, w trakcie podawania i po podaniu wlewu komórek macierzystych

6.6.2.1 Ocena przed podaniem wlewu

Utrzymanie bezpiecznego środowiska

Należy upewnić się, że pacjent jest przygotowany, a pomieszczenie jest zorganizowane w sposób umożliwiający dostęp do pacjenta i do wszystkiego, co jest potrzebne, w tym tlenu i odsysania. Podczas podawania wlewu komórek macierzystych pacjent powinien zostać objęty opieką na łóżku na wypadek wystąpienia ciężkiej reakcji alergicznej.

Obserwacje początkowe

Należy odnotować początkowe obserwacje w celu oceny stanu fizjologicznego pacjenta w trakcie podawania i po podaniu wlewu.

Przygotowanie pacjenta do podania wlewu

Jeśli pacjenci otrzymują komórki uprzednio poddane kriokonserwacji z zastosowaniem DMSO, należy zastosować premedykację lekami przeciwhistaminowymi, przeciwgorączkowymi i przeciwwymiotnymi. Personel pielęgniarski powinien omówić zabieg, w tym czas jego trwania, możliwe samopoczucie pacjenta oraz co należy powiedzieć personelowi pielęgniarskiemu w przypadku wystąpienia któregośkolwiek z częstych skutków ubocznych. Należy zachęcić pacjenta do informowania o samopoczuciu podczas całego zabiegu, tak aby możliwe było zauważenie zdarzeń niepożądanych, oraz zapewnić wsparcie i odpowiednie postępowanie w przypadku wystąpienia skutków ubocznych.

Pielęgnacja drenu IV

Należy sprawdzić drożność drenu IV. Co do zasady pacjentom przyjmującym wlew komórek macierzystych zakłada się na stałe cewnik centralny. Powszechnie stosowanymi cewnikami w przypadku tej metody leczenia są cewniki PICC i Hickmana. Należy upewnić się, że zastosowano aseptyczną technikę bezdotykową w celu zapobiegania zakażeniom.

Korzystanie z toalety

Należy porozmawiać z pacjentem i zachęcić do skorzystania z toalety przed rozpoczęciem zabiegu, aby ograniczyć przerwę w podawaniu wlewu komórek macierzystych, a także zapewnić bezpieczeństwo pacjenta.

Wsparcie psychologiczne

Dzień „zero” może być ważnym wydarzeniem dla osoby, która wymaga przeszczepienia komórek macierzystych. Pacjenci mogą odczuwać szereg emocji, od euforii

przez rozpacz, lęk, po bezbronność i bezradność. Stosowanie prostych technik, takich jak omawianie zabiegu, wysłuchanie i zaferowanie wsparcia, może pomóc załagodzić niepokój u pacjentów.

6.6.2.2 Podczas podawania wlewu komórek macierzystych

Pielęgnacja drenu IV

Należy upewnić się, że zastosowano aseptyczną technikę bezdotykową w celu zapobiegania zakażeniom.

Monitorowanie stanu fizjologicznego

Należy je przeprowadzać co najmniej co 10–15 minut albo częściej, jeśli pojawiają się jakiegokolwiek obawy dotyczące stanu pacjenta podczas podawania wlewu. Nasycenie O_2 jest monitorowane w sposób ciągły podczas podawania wlewu. Należy zgłaszać i leczyć problemy, gdy tylko się pojawią (np. w przypadku spadku nasycenia należy podać O_2 zgodnie z zaleceniami).

Ocena pod kątem potencjalnych skutków ubocznych

U pacjentów mogą wystąpić reakcje na wlew komórek o nasileniu od łagodnego do ciężkiego. Autologiczne komórki macierzyste są zwykle poddawane kriokonserwacji. U pacjentów mogą wystąpić reakcje alergiczne, w tym nudności, zaczerwienienie, wysypka, ucisk w klatce piersiowej, duszność i dreszcze. W przypadku wystąpienia anafilaksji należy postępować zgodnie z wytycznymi ośrodka dotyczącymi postępowania w przypadku anafilaksji. W przypadku innych skutków ubocznych podawanie wlewu można spowolnić w zależności od tolerancji pacjenta. Należy uspokoić pacjenta i leczyć skutki uboczne, gdy tylko wystąpią.

6.6.2.3 Po podaniu wlewu komórek macierzystych

Monitorowanie stanu fizjologicznego

Należy przeprowadzić ocenę pod kątem późnych skutków podania wlewu komórek. Obserwacje należy prowadzić co pół godziny przez kolejne dwie godziny, następnie co godzinę przez kolejne dwie godziny, a następnie co cztery godziny.

Dokumentacja

Oprócz wypełnienia dokumentacji wlewu komórek i podpisania recepty na wlew komórek, przyłóżkowy personel pielęgniarski powinien udokumentować zdarzenie związane z opieką w dokumentacji medycznej pacjenta.

6.6.3 Standardy JACIE

Proces JACIE został szczegółowo wyjaśniony w Rozdziale 1. Standardy JACIE zawierają jasne i szczegółowe informacje na temat bezpiecznego podawania produktów terapii komórkowej. Personel pielęgniarski musi ukończyć szkolenie i nabyć umiejętności w zakresie podawania produktów terapii komórkowej.

Każdy ośrodek powinien opracować pisemne zasady dotyczące bezpiecznego podawania produktów terapii komórkowej. Obejmuje to zasady określania odpowiedniej objętości i odpowiedniej dawki krwinek czerwonych, krioprotektantów i innych dodatków, a także podawania wlewu niezgodnych w układzie ABO krwinek czerwonych w allogenicznym produkcie terapii komórkowej. Dwie wykwalifikowane osoby powinny weryfikować tożsamość biorcy i produkt oraz zlecenie (receptę) na podanie (standardy JACIE B7.6).

Więcej szczegółowych informacji można znaleźć na stronie www.jacie.org.

Bibliografia

- Amjad MT, Chidharla A, Kasi A. Cancer chemotherapy. [Updated 2022 Mar 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564367/>.
- Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. The EBMT handbook hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies. Berlin: Springer Open; 2019. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5>.
- Brown M, Cutler T. Haematology nursing. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2012.
- Chiesa R, Veys P. Reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplant in primary immune deficiencies. Expert Rev Clin Immunol. 2014;8:255–67. <https://doi.org/10.1586/cci.12.9>.
- Costa Bezerra Freire N, et al. Adverse reactions related to hematopoietic stem cell infusion. J Nurs UFPE Online. 2014;9:391–8.
- EBMT, editor. FACT-JACIE International Standards for hematopoietic cellular therapy product collection, processing, and administration. 8th ed. Paris: EBMT; 2021. <https://www.ebmt.org/8th-edition-fact-jacie-standards>.
- Grundy M. Nursing in haematological oncology. 2nd ed. Edinburgh: Ballière Tindall; 2006.
- Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, Chen AR, Leffell MS, Zahurak M, Gooley TA, Piantadosi S, Kaup M, Ambinder RF, and Huff CA. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. Biol Blood Marrow Transplant. 2008;14(6):641–50.
- Nishiiori T, Al-Kadhimi Z, Hamadani M, Kharfan-Dabaja MA. Antithymocyte globulin in allogeneic hematopoietic cell transplantation: benefits and limitations. Immunotherapy.

2016;8(4):435–47.<https://doi.org/10.2217/imt.15.128>. PMID: 26973125.

Satwani P, Cooper N, Rao K, et al. Reduced intensity conditioning and allogeneic stem cell transplantation in childhood malignant and non-malignant diseases. *Bone Marrow Transplant*. 2008;46:173–82.

Tomlinson D, Kline NE. *Pediatric oncology nursing: advanced clinical handbook*. 2nd ed. New York: Springer; 2010.

Truong TH, Moorjani R, Dewey D, Guilcher GMT, Prokopishyn NL, Lewis VA. Adverse reactions during stem cell infusion in children treated with autologous and allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51:680–6.

Vidula N, et al. Adverse events during hematopoietic stem cell infusion: analysis of the infusion product. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015;15:157–62.

Dodatkowe lektury

Systemic Anti Cancer Therapy (SACT) Passport – a standardised and portable approach to training and competency [Paszport ogólnoustrojowego leczenia przeciwnowotworowego (Systemic Anti-Cancer Therapy, SACT) – ustandaryzowane i łatwe do zaadaptowania podejście w zakresie szkolenia i nabywania umiejętności.] https://www.england.nhs.uk/atlas_case_study/systematic-anti-cancer-therapy-sact-passport-a-standardised-and-portable-approach-to-training-and-competency/.

Good practice guide for pediatric radiotherapy. [Przewodnik po dobrych praktykach w radioterapii pediatricznej.] Królewskie Kolegium Radiologów (The Royal College of Radiologists), 2018. <https://www.rcr.ac.uk/publication/good-practice-guide-paediatric-radiotherapy-second-edition>.

Otwarty dostęp Niniejszy rozdział udostępniany jest na warunkach licencji Creative Commons Attribution 4.0 International (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), która zezwala na wykorzystywanie, udostępnianie, dostosowywanie, rozpowszechnianie i powielanie na dowolnym nośniku i w dowolnym formacie, pod warunkiem odpowiedniego wskazania oryginalnych autorów i źródeł, podania łącza do licencji Creative Commons i wskazania, czy wprowadzono jakieś zmiany.

Obrazy czy inne materiały podmiotów zewnętrznych zawarte w tym rozdziale są objęte licencją Creative Commons dotyczącą rozdziału, o ile nie wskazano inaczej w przypadku konkretnego materiału. Jeżeli materiały nie są objęte licencją Creative Commons dotyczącą rozdziału, a ich zamierzone zastosowanie nie jest dozwolone na mocy przepisów ustawowych albo przekracza dozwolone wykorzystanie, należy uzyskać zgodę bezpośrednio od posiadacza praw autorskich.



Terapia komórkowa, implikacje w zakresie pielęgniarstwa i opieki

7

Ruth Clout, John Murray, Maria Farrell,
Daphna Hutt i Michelle Kenyon

Streszczenie

W ostatnich latach w Europie poczyniono znaczne postępy w dziedzinie terapii komórkowej, szczególnie w zakresie immunoterapii komórkowej/komórek efektorowych układu odpornościowego (IEC), a produkty oparte na autologicznych limfocytach CAR-T skierowanych przeciwko CD19 zostały dopuszczone do stosowania w leczeniu pacjentów z nawrotowymi/opornymi na leczenie nowotworami złośliwymi z limfocytów B – chłoniakiem rozsianym z dużych komórek B, ostrą białaczką limfoblastyczną (u dzieci, młodzieży i młodych osób dorosłych) oraz chłoniakiem z komórek płaszczu. Chociaż postępy te przyniosły korzyści u pacjentów ze złym rokowaniem, istnieje możliwość wystąpienia toksyczności związanych z leczeniem, przez co wymagane są: staranna selekcja pacjentów, ocena, monitorowanie, leczenie i dalsza opieka. Pielęgniarki odgrywają kluczową rolę we wspieraniu pacjentów na tej ścieżce. W niniejszym

rozdziale skupiono się na immunoterapiach opartych na komórkach autologicznych (CAR-T), podawaniu wlewów, toksycznościach, postępowaniu i ścieżce pacjenta, a także omówiono immunoterapie inne niż komórkowe, terapię komórkową w guzach litych i rolę badań klinicznych.

Słowa kluczowe

Leczenie z zastosowaniem limfocytów T z chimerycznym receptorem antygenowym (CAR-T) · Limfocyty naciekające guz (TIL) · Receptor limfocytów T (TCR) · Immunoterapia · Komórki efektorowe układu odpornościowego (IEC) · Zespół uwalniania cytokin (CRS) · Zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS) · Postępowanie pielęgniarstwa

R. Clout (✉) · J. Murray · M. Farrell
The Christie NHS Foundation Trust, Manchester, Wielka Brytania
Adres e-mail: ruthelizabeth.clout@nhs.net;
j.murray10@nhs.net; maria.farrell1@nhs.net

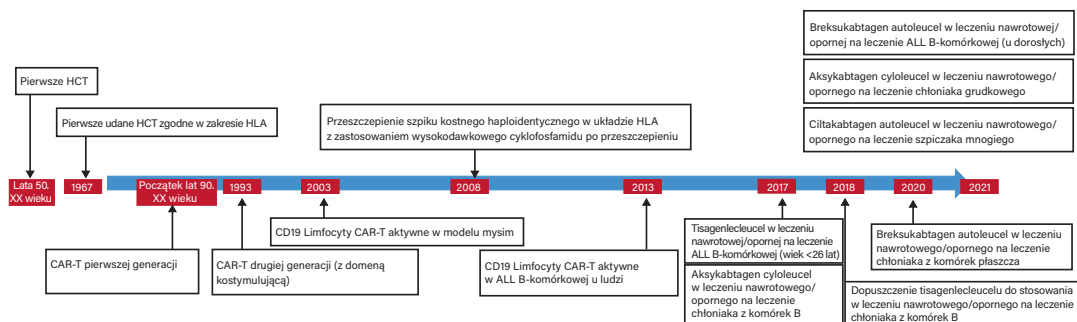
D. Hutt
Wydział Hematologii i Pediatrii i BMT,
Szpital Dziecięcy im. Edmonda i Lily Safra, Sheba Medical
Center, Tel-HaShomer, Izrael
Adres e-mail: dhutt@sheba.health.gov.il

M. Kenyon
Oddział Hematologii, King's College Hospital NHS
Foundation Trust, Londyn, Wielka Brytania
Adres e-mail: michelle.kenyon@nhs.net

7.1 Czym jest terapia komórkowa

Termin „terapia komórkowa” to etykieta, którą można zastosować do metod leczenia mających na celu wprowadzenie do organizmu biorcy nowych, zdrowych komórek w celu zastąpienia chorych albo brakujących komórek. Komórkami tymi mogą być komórki macierzyste, komórki progenitorowe albo dojrzałe komórki takie jak limfocyty T; ponadto te limfocyty T mogą być niezmodyfikowane, jak w przypadku wlewu limfocytów dawcy (donor lymphocyte infusion, DLI), bądź też mogą być sortowane, hodowane lub modyfikowane genetycznie, jak na przykład limfocyty CAR-T.

Immunoterapie komórkowe należą do szerszej kategorii immunoterapii, która obejmuje obecnie przeciwciała monoklonalne, w tym inhibitory



Rys. 7.1 Postępy w zakresie HCT i IEC (za: Jain i wsp. 2021)

punktów kontrolnych układu odpornościowego, immunokoniugaty oraz przeciwciała dwu- i trójswoiste (Kröger i wsp. 2022), które opisano pokrótce poniżej.

Limfocyty T z chimerycznym receptorem antygenowym (CAR-T) stanowią nową klasę produktów leczniczych, które są wytwarzane metodami inżynierii genetycznej z limfocytów T. Jest to szybko rozwijająca się dziedzina, co przedstawiono na osi czasu na Rys. 7.1 w kontekście HSCT. Przewiduje się, że w przyszłości będzie dostępnych wiele innych terapii opartych na komórkach efektorowych układu odpornościowego.

Podstawowe zasady

Układ odpornościowy jest naturalnie zdolny do wykrywania i niszczenia nieprawidłowych komórek, i w ten sposób zapobiega rozwojowi wielu nowotworów.

Jednak komórki nowotworowe potrafią niekiedy unikać wykrycia i zniszczenia przez układ odpornościowy, stosując wiele różnych strategii.

Komórki nowotworowe potrafią:

- zmniejszyć ekspresję antygenów nowotworowych na swojej powierzchni, co utrudnia układowi odpornościowemu ich wykrycie;
- wyrażać na swojej powierzchni białka, które inaktywują albo neutralizują komórki odpornościowe;
- zachęcać komórki w swoim otoczeniu do uwalniania substancji, które osłabiają odpowiedzi immunologiczne oraz promują wzrost i przeżycie komórek nowotworowych.

Immunoterapia inna niż komórkowa

Jest to metoda leczenia przeciwnowotworowego, która ma na celu wykorzystanie naturalnych mechanizmów

obronnych organizmu do walki z nowotworem poprzez mobilizowanie albo wykorzystywanie elementów układu odpornościowego.

Niektóre immunoterapie przeciwnowotworowe wykorzystują przeciwciała, które wiążą się z białkami ulegającymi ekspresji w komórkach nowotworowych i hamują ich działanie. Do innych immunoterapii przeciwnowotworowych zalicza się szczepionki i wlewy limfocytów T.

Poniżej opisano pokrótce kilka strategii.

Przeciwciała monoklonalne

Przeciwciała monoklonalne (monoclonal antibodies, mAb) to substancje opracowane w laboratorium, które wyszukują swoiste wyselekcjonowane białka w dowolnym miejscu w organizmie i wiążą się z nimi. Struktura przeciwciał monoklonalnych składa się z dwóch łańcuchów polipeptydowych ciężkich i dwóch łańcuchów lekkich połączonych wiązaniami dwusiarczkowymi.

Wyróżnia się cztery różne typy przeciwciał monoklonalnych (patrz Tabela 7.1) (za: Bayer 2019).

Mają one szereg mechanizmów działania, w tym zakłócanie kaskad przeżycia komórek nowotworowych, hamowanie wzrostu guza poprzez zakłócanie procesów angiogenezy nowotworowej, unikania programowanej śmierci komórki i ucieczki spod nadzoru układu odpornościowego (Bayer 2019).

Działania niepożądane przeciwciał monoklonalnych występują najczęściej u wcześniej nieleczonych pacjentów. Po zastosowaniu przeciwciał monoklonalnych rzadko występują reakcje anafilaktyczne, natomiast stosunkowo częste są reakcje związane z wlewem i chociaż są one zwykle łagodne, objawiają się dreszczami, pokrzywką, dusznością, nudnościami, bólem głowy czy bólem brzucha (Guan i wsp. 2015)

Tabela 7.1 Cztery różne typy przeciwciał monoklonalnych (za: Bayer 2019)

Typ	Najważniejsze koncepcje	Przykład
Mysie	Wykorzystują limfocyty B pobrane od myszy, które są poddawane fuzji z nieśmiertelną linią komórkową szpiczaka pozbawioną genu fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej. U ludzi często występują reakcje alergiczne, a potencjalne korzyści są ograniczone ze względu na krótki okres półtrwania.	Blinatumomab
Chimeryczne	W około 65% ludzkie i w 35% mysie; wykorzystuje mysie antygenowo swoiste regiony zmienne oraz ludzkie łańcuchy ciężkie i lekkie. Wykazują wydłużony okres półtrwania u ludzi przy obniżonej immunogenności; nadal są w stanie indukować produkcję przeciwciał przeciwlękowych.	Rytuksymab
Humanizowane	Mysie regiony hiperzmiennne łańcuchów lekkich i ciężkich są przyłączone do ludzkiego rusztowania przeciwciała; w około 95% ludzkie. Zmniejszenie produkcji przeciwciał przeciwlękowych; ograniczenia, ponieważ proces wytwarzania jest trudny.	Alemtuzumab
Ludzkie	W pełni ludzkie przeciwciała monoklonalne. Mniej antygenne i lepiej tolerowane; wydają się mieć najdłuższy okres półtrwania u ludzi.	Daratumumab

Inhibitory punktów kontrolnych układu odpornościowego

Punkty kontrolne układu odpornościowego to szlaki wbudowane w układ odpornościowy, które utrzymują odpowiedź immunologiczną w ryzach. Ograniczają one siłę i czas trwania odpowiedzi immunologicznych oraz zapobiegają silnym odpowiedziom, które mogłyby uszkadzać nie tylko nieprawidłowe, ale również prawidłowe komórki. Nowotwory przejmują kontrolę nad określonymi szlakami punktów kontrolnych układu odpornościowego i ich białkami, i wykorzystują je do hamowania prawidłowych odpowiedzi immunologicznych.

Ta metoda leczenia jest ukierunkowana na szlaki punktów kontrolnych układu odpornościowego, a po zablokowaniu białek punktu kontrolnego układu odpornościowego następuje zwolnienie „hamulców” układu odpornościowego, który zaczyna ponownie działać prawidłowo i niszczyć komórki nowotworowe.

Stosowanie inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego w połączeniu z przeciwciałami skierowanymi przeciwko antygenowi-4 cytotoksycznych limfocytów T (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4) i szlakowi białka programowanej śmierci komórki 1 (programmed cell death protein 1, PD-1)/ligandu programowanej śmierci komórki (programmed cell death ligand 1, PD-L1) przynosi obiecujące wyniki w leczeniu różnych nowotworów złośliwych. Do przykładów należą niwolumab – skierowany przeciwko CTLA-4 i pembrolizumab – skierowany przeciwko PD-1; oba te przeciwciała są aktywne w chłoniaku Hodgkina.

Przeciwciała terapeutyczne

Przeciwciała terapeutyczne to oparte na lekach przeciwciała wytwarzane w celu niszczenia komórek nowotworowych.

Jedną z grup przeciwciał terapeutycznych stanowią tzw. koniugaty przeciwciał z lekami (antibody-drug conjugate, ADC). Przeciwciało jest połączone z toksycznym składnikiem, takim jak lek, toksyna czy substancja radioaktywna. Gdy koniugat przeciwciała z lekiem (ADC) zwiąże się z komórką nowotworową, zostaje wchłonięty, a substancja toksyczna jest uwalniana i uśmierca komórkę.

Nie wszystkie przeciwciała terapeutyczne są połączone z substancjami toksycznymi. Niektóre przeciwciała powodują, że komórki nowotworowe popełniają samobójstwo (apoptoza), a inne mogą sprawić, że komórki nowotworowe staną się bardziej rozpoznawalne dla niektórych komórek odpornościowych (dopełniacz) i ułatwiają śmierć komórek. Do przykładów należą inotuzumab (ADC anty-CD22) i gemtuzumab (ADC anty-CD33).

Terapeutyczne szczepionki przeciwnowotworowe

Inną strategią immunoterapii jest stosowanie szczepionek przeciwnowotworowych. Szczepionki te są zwykle wytwarzane z własnych komórek nowotworowych pacjenta albo z substancji produkowanych przez komórki nowotworowe. Przewiduje się, że po podaniu pacjentowi we wstrzyknięciu szczepionki zawierającej antygeny swoiste dla nowotworu antygeny te będą pobudzać układ odpornościowy do atakowania komórek nowotworowych bez uszkadzania prawidłowych komórek.

Immunoterapia komórkowa, czyli leczenie z zastosowaniem komórek efektorowych układu odpornościowego

Tabela 7.2 Różne rodzaje immunoterapii komórkowych (opracowano na podstawie: Waldman i wsp. 2020, Cancer Research Institute, dostęp: luty 2021 <https://www.cancerresearch.org/en-us/immunotherapy/treatment-types/adoptive-cell-therapy>)

Leczenie	Opis
Limfocyty naciekające guz (TIL)	Wykorzystuje naturalnie występujące limfocyty T, które już naciekają guz. Są one izolowane z próbki biopsyjnej, aktywowane i ekspandowane.
Zmodyfikowane receptory limfocytów T (TCR)	Wykorzystuje limfocyty T od pacjenta i wyposaża je w nowy receptor limfocytów T, aby mogły atakować określone antygeny nowotworowe.
Limfocyty T z chimerycznym receptorem antygenowym (CAR-T)	Wykorzystuje limfocyty T od pacjenta i modyfikuje je genetycznie w celu ekspresji syntetycznego receptora określanego jako chimericzny receptor antygenowy (chimeric antigen receptor, CAR). Receptory CAR omijają ograniczenie MHC i mogą wiązać się z komórkami nowotworowymi, nawet jeśli ich antygeny nie są prezentowane na powierzchni, wykorzystując cel molekularny obecny na powierzchni komórki złośliwej, np. CD19.
Komórki naturalnej cytotoxiczności (natural killer, NK)	Wykorzystuje komórki NK, a nie limfocyty T. Możliwość wyposażenia komórek NK w receptory CAR jest obecnie badana.

Immunoterapie komórkowe wykorzystują komórki układu odpornościowego do eliminowania nowotworów. Niektóre strategie polegają na wykorzystaniu wyselekcjonowanych własnych komórek odpornościowych i ich ekspansji, zaś inne na modyfikacji komórek odpornościowych na drodze terapii genowej w celu zwiększenia ich zdolności do zwalczania nowotworu.

Istnieje kilka różnych rodzajów immunoterapii komórkowych (patrz Tabela 7.2) (opracowano na podstawie: Waldman i wsp. 2020, Cancer Research Institute, dostęp: luty 2021 <https://www.cancerresearch.org/en-us/immunotherapy/treatment-types/adoptive-cell-therapy>).

W tym rozdziale skupiono się przede wszystkim na leczeniu z zastosowaniem CAR-T.

7.2 Wskazania

Jest to szybko rozwijająca się dziedzina, w której ciągle pojawiają się nowe wskazania i nowe produkty, a związane z nimi doświadczenie nieustannie się poszerza. W tym punkcie przedstawiono informacje ogólne na temat dotychczasowego rozwoju praktyki.

W 2018 r. w Europie dopuszczono do stosowania u pacjentów z nowotworami złośliwymi z limfocytów B dwa produkty CAR-T skierowane przeciwko CD19:

- tisagenlecleucel (Kymriah®, Novartis) w leczeniu nawrotowej/opornej na leczenie ALL B-komórkowej u dzieci i chłoniaka z dużych komórek B u dorosłych;
- aksykabtagen cytoleucel (Yescarta®, Gilead) w leczeniu nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka z dużych komórek B u dorosłych albo pierwotnego chłoniaka śródpiersia.

Produkty dopuszczone do obrotu w Europie w 2021 r. Breksukabtagen autoleucel (Tecartus, Gilead) w leczeniu nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczu u dorosłych (Hayden i wsp. 2022).

- Idekabtagen wikleucel (Abecma, BMS) w leczeniu nawrotowego/opornego na leczenie szpiczaka mnogiego. Jest on stosowany u osób dorosłych, u których stosowano wcześniej co najmniej trzy metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i u których doszło do pogorszenia stanu choroby od czasu ostatnio stosowanego leczenia (Europejska Agencja Leków 2021).

Produkty dopuszczone do obrotu w Europie w 2022 r.

- Lizokaptagen maraleucel (Breyanzi, BMS) w leczeniu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), pierwotnego chłoniaka śródpiersia z dużych komórek B (primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBCL), chłoniaka grudkowego stopnia 3B (Europejska Agencja Leków 2022a).
- Ciltakabtagen autoleucel (Carvykti, Janssen-Cilag), nawrotowy/oporny na leczenie szpiczak mnogi. Jest on stosowany u osób dorosłych, u których stosowano wcześniej co najmniej trzy metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i u których doszło do pogorszenia stanu choroby od czasu ostatnio stosowanego leczenia (Europejska Agencja Leków 2022b).

Celem molekularnym w przypadku nowotworów złośliwych z limfocytów B (DLBCL, chłoniak z komórek płaszczu i ALL) jest CD19. Natomiast w przypadku szpiczaka mnogiego celem molekularnym jest białko o nazwie antygen dojrzewania limfocytów B (B cell maturation antigen, BCMA).

CAR-T i inne terapie komórkowe są również oceniane w badaniach klinicznych pod kątem leczenia innych nowotworów hematologicznych, takich jak szpiczak mnogi

czy przewlekła białaczka limfocytowa, a także guzów litych. Przewiduje się, że wkrótce na rynek zostaną wprowadzone również inne terapie oparte na komórkach efektorowych układu odpornościowego (Kröger i wsp. 2022).

7.3 Rola terapii komórkowej w guzach litych: TCR/TIL

W przypadku guzów litych częściej stosuje się produkty oparte na komórkach efektorowych układu odpornościowego określane jako zmodyfikowane receptory limfocytów T (T cell receptors, TCR) i limfocyty naciekające guz (tumour infiltrating lymphocytes, TIL) (Li i wsp. 2019).

Zmodyfikowane receptory limfocytów T Podobnie jak w przypadku leczenia z zastosowaniem CAR-T, TCR są modyfikowane genetycznie przy użyciu wektora wirusowego w celu wytworzenia receptora zewnątrzkomórkowego, który rozpoznaje cząsteczki na powierzchni komórek nowotworowych. W tym celu w leczeniu z zastosowaniem TCR wykorzystuje się obecne na powierzchni komórek ludzkie antygeny leukocytarne (human leukocyte antigen, HLA), ponieważ w guzach litych na powierzchni komórek nie występują cząsteczki „CD”, które są obecne w nowotworach hematologicznych. Zmodyfikowane receptory limfocytów T są wytwarzane w taki sposób, aby rozpoznawały konkretne kombinacje cząsteczek HLA i neoantygenów na powierzchni komórek swoiste dla nowotworu, przeciwko któremu są skierowane (Zhao i Cao 2019). Limfocyty T potrzebne do wytworzenia tego produktu są pobierane w taki sam sposób, jak w przypadku CAR-T, w procesie aferezy. Dotychczas TCR stosowano w leczeniu w ramach badań klinicznych dotyczących raka płuc, czerniaka i mięsaków maziówkowych (Clinical Trials 2022a).

Limfocyty naciekające guz (TIL) W leczeniu z zastosowaniem TIL wykorzystuje się naturalnie występujące limfocyty, które są już obecne w samym guzie, i namnaża się je w laboratorium produkcyjnym w celu wytworzenia produktu swoistego dla danego guza i pacjenta. Ponieważ TIL pochodzą bezpośrednio z guza pacjenta, są już przystosowane do rozpoznawania wielu celów molekularnych na jego powierzchni (Boldt 2021).

TIL są produkowane zupełnie inaczej niż produkty omówione wcześniej. Najpierw pobiera się próbki tkanki nowotworowej, które są przesyłane do laboratorium produkcyjnego. W laboratorium guz

jest cięty na wiele małych kawałków i poddawany lizie w celu uwolnienia limfocytów. Limfocyty te są następnie hodowane i namnażane przez odpowiedni czas w pożywce zawierającej interleukinę 2 (IL-2), w wyniku czego powstaje produkt do wlewów (Boldt 2021). Dotychczas TIL stosowano w badaniach klinicznych dotyczących czerniaka, raka płuc i raka piersi (Clinical Trials 2022b).

Oba powyższe produkty są przekazywane z powrotem do placówki prowadzącej leczenie w postaci zamrożonej, a po rozmrożeniu są podawane pacjentom we wlewie w taki sam sposób, jak limfocyty CAR-T czy komórki macierzyste. Przewiduje się, że profil toksyczności, włącznie z zespołem uwalniania cytokin i zespołem neurotoksyczności związanym z komórkami efektorowymi układu odpornościowego, będzie podobny jak w przypadku leczenia z zastosowaniem CAR-T, a w niektórych przypadkach łagodniejszy.

Obecnie limfocyty CAR-T nie są stosowane w leczeniu guzów litych poza badaniami klinicznymi ze względu na różne czynniki niwelujące ich skuteczność. Czynniki te obejmują niezdolność do skutecznego poruszania się w złożonym mikrośrodkowisku guza, zwiększoną częstość występowania toksyczności typu „on-target off-tumour” (toksyczności będącej skutkiem oddziaływania na cel molekularny na komórkach nienowotworowych), a także transport i naciekanie tkanki nowotworowej. Chociaż w wielu badaniach klinicznych podejmowane są starania w celu przezwyciężenia tych przeszkód poprzez blokowanie cytokin i supresorowych komórek odpornościowych, to badania te są nadal na wczesnym etapie (Zhao i Cao 2019).

7.4 Rola badań klinicznych/produktów eksperymentalnych

Zlecenie komercyjnego wytwarzania produktów opartych na limfocytach CAR-T nie byłoby możliwe bez uzyskania obiecujących danych klinicznych w badaniach wczesnej fazy. Wiele metod leczenia stosowanych codziennie w obszarze hematologii, terapii komórkowych i transplantologii ma swoje korzenie w badaniach klinicznych.

Badania kliniczne są ważne z wielu powodów. Ich pierwszym głównym celem jest ustalenie, czy dana metoda leczenia działa w zamierzony sposób i jakie skutki uboczne może wywoływać. Odbywa się to w kolejnych fazach, począwszy od badań na modelach zwierzęcych, a kończąc na badaniach

klinicznych fazy I, II i III z udziałem ludzi. Następnie niektóre metody leczenia są również oceniane w randomizowanych badaniach z grupą kontrolną w celu ustalenia, czy są one skuteczniejsze niż dostępne dotychczas metody leczenia.

Oprócz tego badania mają również istotne znaczenie dla opracowania logistyki związanej z nową metodą leczenia – na przykład w przypadku podawania leków pacjentom w nowy sposób pozwalają określić, w jakim stopniu jest to akceptowalne z perspektywy zarówno pacjenta, jak i zespołu terapeutycznego (HealthTalk.org 2019).

Obecnie na całym świecie prowadzonych jest ponad 2000 badań klinicznych dotyczących trzech najpopularniejszych produktów z grupy IEC (1051 dotyczących limfocytów CAR-T, 606 dotyczących TIL i 652 dotyczących TCR), a liczba ta nie uwzględnia różnych innych badanych produktów, takich jak komórki CAR-NK (Clinical Trials 2022b). TIL mają najdłuższą historię stosowania w badaniach, a ich znaczenie kliniczne ustalono już w 1994 r. (Rohaani i wsp. 2019).

Celem badań klinicznych dotyczących IEC prowadzonych obecnie i w przyszłości jest ciągłe opracowywanie spersonalizowanych produktów terapii komórkowej przeznaczonych do stosowania w szerokim zakresie nowotworów złośliwych, a jednocześnie poprawa znanego profilu toksyczności i eliminacja przeszkód zmniejszających skuteczność poszczególnych produktów. W obecnym krajoobrazie badań klinicznych widać szereg możliwości rozwoju, na przykład zastosowanie inżynierii genetycznej w leczeniu przy użyciu TIL w celu ulepszenia działania tej terapii, ciągły rozwój limfocytów CAR-T czwartej generacji w celu poprawy ich trwałości *in vivo*, a także randomizowane badania z grupą kontrolną mające na celu ustalenie, czy produkty oparte na IEC są skuteczniejsze niż obecnie dostępne metody leczenia (Rohaani i wsp. 2019). Ponadto prowadzone są również badania, których celem jest m.in. zapewnienie dostępu do „gotowych” allogenicznym produktom opartym na CAR-T, uproszczenie procesu produkcji i łagodzenie skutków ubocznych (Kröger i wsp. 2022).

Badania kliniczne dostarczyły ogromnej ilości ważnych danych, zarówno z perspektywy naukowej, jak i całościowej, dotyczących zwiększania skuteczności produktów opartych na IEC. Jednak dane te uwiarygodniły również obszary, w których wciąż jest przestrzeń na znaczne postępy.

7.5 Selekcja i kierowanie pacjentów:

Pacjenci, którzy kwalifikują się do leczenia z zastosowaniem CAR-T, powinni zostać poddani ocenie i omówieni podczas spotkań miejscowego zespołu wielospecjalistycznego oraz skierowani do ośrodka prowadzącego leczenie z zastosowaniem CAR-T. Może zostać również zwołane posiedzenie rady krajowej, która ustali, czy pacjent jest odpowiednim kandydatem, dokona weryfikacji wyników badań obrazowych i histopatologicznych oraz potwierdzi, że pacjent może zostać zakwalifikowany do programu. W niektórych krajach może być konieczne spełnienie wymogów związanych z ubezpieczeniem zdrowotnym. Kryteria kwalifikacyjne zostały określone przez EBMT/EHA/JACIE (Hayden i wsp. 2022) i obejmują w szczególności: stan sprawności <2 wg skali ECOG, bądź $>60\%$ w skali Karnofsky'ego albo Lansky'ego; oczekiwaną długość życia przekraczającą 6–8 tygodni, brak czynnych nowotworów złośliwych i niestosowanie leczenia immunosupresyjnego; brak zakażeń, szczególnie wirusowych.

Po przyjęciu do programu pacjent jest kierowany do zespołu wykonującego aferezę, rezerwowane są terminy produkcji, informacja jest przekazywana do laboratorium i rezerwowany jest orientacyjny termin podania wlewu.

7.6 Afereza/Produkcja/Laboratorium/Łańcuch identyfikowalności

7.6.1 Afereza

Produkcja autologicznych limfocytów CAR-T wymaga pobrania niezmobilizowanych dojrzałych limfocytów w drodze aferezy komórek jednojądrzastych (mononuclear cells, MNC) (Tuazon i wsp. 2019; Mahadeo i wsp. 2019). Wartości progowe bezwzględnej liczby limfocytów (absolute lymphocyte count, ALC), przy jakich można wykonać leukaferzę, mogą się różnić w zależności od produktu CAR-T (Mahadeo i wsp. 2019). Leukaferza jest podobna do aferezy wykonywanej na potrzeby fotoferezy pozaustrojowej albo pobrania allogenicznych komórek jednojądrzastych przeznaczonych do immunoterapii po przeszczepieniu (wlewy limfocytów dawcy); producenci urządzeń do obróbki komórek ani producenci limfocytów CAR-T nie zaproponowali dotychczas żadnych konkretnych protokołów aferezy (Yakoub-Agha i wsp. 2018). Procedura aferezy może być trudna

pod względem technicznym, ponieważ pacjenci byli wcześniej poddawani wielu rzutom intensywnego leczenia, zatem często mają niską liczbę leukocytów i limfocytów (Ceppi i wsp. 2018). Docelowa dawka komórek w przypadku leukaferezy może się różnić w zależności od konkretnego produktu i procesu produkcji (Mahadeo i wsp. 2019).

W przypadku większości pacjentów wybór terminu aferezy ma krytyczne znaczenie i powinien być ściśle skoordynowany z lekarzami podstawowej opieki zdrowotnej i zespołem prowadzącym leczenie z zastosowaniem CAR-T, ponieważ procedurę należy przeprowadzić, gdy u pacjentów nastąpi regeneracja, ale zanim pojawi się konieczność zastosowania dodatkowej chemioterapii, a także po upływie odpowiedniego okresu eliminacji leków z ustroju. Jest to szczególnie trudne w przypadku pacjentów z nawrotem choroby i dużą liczbą blastów. Aferezę należy skoordynować z firmą farmaceutyczną, aby zapewnić dostępność terminów produkcji. Niektóre produkty są wysyłane do zakładu produkcyjnego w stanie świeżym, zaś inne są wysyłane w stanie zamrożonym.

Zabiegi aferezy u dzieci są uważane za bezpieczne, ale trudne, ponieważ mają potencjalnie więcej skutków ubocznych niż w przypadku osób dorosłych ze względu na małą masę ciała i wyjątkową fizjologię dzieci. Głównymi problemami są objętość pozaustrojowa separatora komórkowego, niewystarczający dostęp żylny i powikłania metaboliczne spowodowane toksycznością cytrynianu (Del Fantea i wsp. 2018).

- Objętość pozaustrojowa separatora komórkowego jest stała. W przypadku dzieci o małej masie ciała (poniżej 20–25 kg) konieczne jest wstępne napełnienie separatora komórkowego krwią zgodnie z polityką instytucji.
- Dobry dostęp żylny ma kluczowe znaczenie dla powodzenia zabiegu aferezy. Niskie prędkości przepływu krwi mogą skutkować opóźnieniem powstania i utrzymywania stabilnej granicy rozdziału, przez co zwiększa się zarówno całkowita przetwarzana objętość, jak i czas trwania zabiegu. W ośrodkach wykonujących aferezę obowiązują różne polityki dotyczące wymaganego dostępu żylnego. W przypadku pacjentów pediatrycznych do pobierania komórek może być potrzebny cewnik do leukaferezy (Mahadeo i wsp. 2019).
- Toksyczność cytrynianu – u dzieci należy niezwłocznie rozpoznać i leczyć objawy związane z hipokalcemią wywołaną przez cytrynian. Oprócz klasycznych objawów hipokaliemii pierwszymi

objawami u dzieci o niskiej masie ciała mogą być ból brzucha i niepokój. Dzieci potrzebują przyjmować suplement wapnia podawany dożylnie albo doustnie przez cały czas trwania procedury.

Konsultacja przed aferezą

- Odpowiednie do wieku przygotowanie do zabiegu
- Weryfikacja zgody przed aferezą
- Koordynacja najlepszego terminu aferezy
- Ocena odpowiedniości żył obwodowych pacjenta przez personel pielęgniarski wykonujący aferezę
- W przypadku dzieci z niską masą ciała: ocena potrzeby wstępnego napełnienia separatora krwią – zgodnie z polityką ośrodka
- Oznaczenie liczby komórek CD3 do potencjalnej oceny czasu trwania i terminu aferezy

7.6.2 Produkcja/Laboratorium/Apteka/ Łańcuch tożsamości

Memorial Sloan Kettering Cancer Center w Nowym Jorku opisuje, jak stworzyć skuteczny program CAR-T, wyróżniając osiem zasadniczych zadań: przyjmowanie pacjentów; usługi konsultacyjne w zakresie limfocytów CAR-T; pobieranie, zamawianie, wysyłka i odbiór; strategia pomostowa; wlew komórek; opieka w dniach 0–30 po wlewie; opieka po upływie 30 dni od wlewu; wymogi finansowe, regulacyjne i sprawozdawcze (Perica i wsp. 2018). Proces ten może różnić się w zależności od kraju i kontynentu, ale ogólnie rzecz biorąc, zastosowanie tego schematu przyniesie korzystne wyniki dla pacjenta i instytucji.

Zdefiniowane procedury są pomocne w śledzeniu i weryfikacji tożsamości produktu od momentu pobrania komórek poprzez wszelkie manipulacje dokonywane w ośrodku i przechowywanie przed wysyłką do zakładu produkcyjnego. Po dostarczeniu limfocytów T do placówki komercyjnej produkt jest poddawany modyfikacjom, ekspandowany, poddawany kriokonserwacji i dostarczany z powrotem do instytucji macierzystej w celu podania pacjentowi we wlewie. Producenci bardzo ściśle współpracują z każdym ośrodkiem w celu zapewnienia ciągłości i poprawności łańcucha tożsamości; wymaga to obszernego programu jakości i zaangażowania wielu członków zespołu wielospecjalistycznego (Perica i wsp. 2018).

Produkcja limfocytów CAR-T następuje po leukaferizie. Po izolacji limfocytów T są one poddawane transdukcji genem CAR. Komórki są poddawane obróbce, namnażane w hodowli przez mniej więcej miesiąc i odsyłane do ośrodka transplantacyjnego w celu podania we wlewie. Na poszczególnych etapach przetwarzania komórki są monitorowane pod kątem żywotności i badane pod kątem skażenia bakteriami. Czasami zdarza się, że w tym procesie nie zostanie wytworzona wystarczająca ilość produktu i konieczne jest ponowne przeprowadzenie aferezy. Po wyprodukowaniu i modyfikacji genetycznej limfocyty CAR-T stają się produktem leczniczym terapii zaawansowanej (advanced therapy medicinal product, ATMP), a odpowiedzialność za nie ponosi apteka szpitalna. Zgodnie z obowiązującymi przepisami prawa Unii Europejskiej leczenie z zastosowaniem CAR-T mieści się w ramach dotyczących produktów leczniczych terapii zaawansowanej (ATMP). ATMP stanowią kategorię produktów leczniczych zdefiniowaną w rozporządzeniu (WE) nr 1394/2007 (Kröger i wsp. 2022). Dlatego w tym procesie koordynacja między zespołem medycznym i pielęgniarskim, laboratorium terapii komórkowej, zakładem produkcyjnym i apteką jest ściśle regulowana.

7.7 Przygotowanie pacjenta i zgoda

Wszystkim kwalifikującym się pacjentom należy zapewnić poradnictwo w ośrodku oraz przekazać informacje dotyczące procedury w formie ustnej i pisemnej. Możliwości zadawania pytań są ważne, a wsparcie zapewniane przez specjalistyczny zespół pielęgniarski ma kluczowe znaczenie. Przed aferezą pacjenci muszą zostać poddani całej serii badań i ocen. Obejmują one dokładną analizę historii leczenia, ocenę fizyczną, badania obrazowe, badanie szpiku kostnego i rutynowe badania krwi, w tym badania wirusologiczne. Wynik badania przesiewowego w kierunku COVID-19 musi być ważny przez 30 dni od pobrania komórek. Aby zapewnić pobranie dostatecznej liczby komórek, zaleca się, aby bezwzględna liczba limfocytów wynosiła $>0,2 \times 10^9/l$. Personel pielęgniarski przeprowadza ocenę żył, a jeśli dostęp obwodowy jest niezadowalający, pacjent może wymagać założenia centralnego cewnika żylnego. Po pomyślnym przeprowadzeniu wszystkich badań w ramach oceny wstępnej pacjent zostaje zakwalifikowany jako odpowiedni kandydat do leczenia, a następnie wyraża zgodę w ośrodku.

7.8 Leczenie pomostowe

Od aferezy do podania wlewu limfocytów CAR-T upływa około 4–6 tygodni. Stwarza to oczywiste problemy dla pacjentów, zwłaszcza tych z szybko postępującą, agresywną chorobą. Aby pacjenci mogli zostać poddani leczeniu z zastosowaniem CAR-T, po wykonaniu aferezy, a przed rozpoczęciem limfodeplecyjnego leczenia kondycjonującego może być konieczne włączenie leczenia pomostowego. Leczenie pomostowe najlepiej rozpocząć w ciągu trzech dni od wykonania aferezy. Metodę leczenia wybiera zespół wielospecjalistyczny, biorąc pod uwagę całkowitą masę nowotworu i jego lokalizację anatomiczną. Celem jest kontrola choroby i objawów, a nie indukcja remisji. Leczenie pomostowe można podzielić na cztery kategorie: chemioterapia wysokodawkowa, chemioterapia niskodawkowa, radioterapia, leki nowatorskie. Należy skupić się na minimalizacji ryzyka toksycznego wpływu na narządy i zakażeń (Hayden i wsp. 2022). Mogą być stosowane wszystkie te metody leczenia, przy czym każda instytucja ma swoje preferencje – należy zapoznać się ze standardowymi procedurami operacyjnymi. Przykładowe metody leczenia pomostowego: w chłoniakach o wysokim stopniu złośliwości często stosowane leczenie pomostowe obejmuje radioterapię na obszar guza oraz polatuzumab w skojarzeniu z rytuksymabem i bendamustyną; w chłoniaku z komórek płaszczu często stosowane leczenie pomostowe obejmuje inhibitor BTK oraz radioterapię na obszar guza; w ostrej białaczce często stosowane leczenie pomostowe obejmuje inotuzumab albo inhibitory kinazy tyrozynowej. Należy jednak unikać leczenia pomostowego skierowanego przeciwko CD19.

7.9 Odbiór produktu

Po dokonaniu modyfikacji genetycznej produktów CAR-T dokonywane są uzgodnienia między zakładem produkcyjnym a ośrodkiem terapii komórkowej. Placówka odbierająca produkty oparte na limfocytach CAR-T musi dysponować odpowiednimi pojemnikami i wyposażeniem do przechowywania materiału modyfikowanego genetycznie; w zależności od przepisów krajowych może być wymagane zatwierdzenie miejsca przechowywania przez organy regulacyjne, ponieważ produkty lecznicze terapii genowej są również organizmami modyfikowanymi genetycznie (Yakoub-Agha i wsp. 2018). W momencie otrzymania komórek z zakładu produkcyjnego przed

wypełnieniem formularzy potwierdzenia odbioru laboratorium musi przeprowadzić: (1) kontrolę plombę suchego pudełka wysyłkowego pod kątem ingerencji; (2) weryfikację zapisu rejestratora temperatury z całego czasu transportu; (3) kontrolę integralności produktu; (4) kontrole etykiet identyfikacyjnych CAR-T (Hayden i wsp. 2022).

7.10 Chemioterapia limfodeplecyjna, rozmrażanie i wlew produktu

7.10.1 Chemioterapia limfodeplecyjna

Pacjent zostaje przyjęty do wykwalifikowanego ośrodka terapii komórkowej w warunkach ambulatoryjnych albo szpitalnych. Jeśli ośrodek nie wdrożył polityk i nie dysponuje infrastrukturą, które umożliwiałyby bezpieczne podawanie produktów w warunkach ambulatoryjnych, w tym okresie zaleca się hospitalizację w celu zapewnienia ścisłego monitorowania i optymalnego nawodnienia (Yakoub-Agha i wsp. 2018).

Pacjent otrzymuje chemioterapię limfodeplecyjną (określaną również jako chemioterapia kondycjonująca), którą stosuje się przed podaniem wlewu produktu. Celem chemioterapii limfodeplecyjnej jest wytworzenie w układzie odpornościowym przestrzeni, w której podane we wlewie limfocyty CAR-T będą mogły się namnażać. Według większości protokołów pacjenci otrzymują chemioterapię limfodeplecyjną, która tworzy korzystne środowisko immunologiczne dla limfocytów CAR-T poddanych transferowi adoptywnemu, polepszając ich ekspansję *in vivo*, późniejszą trwałość i aktywność kliniczną (Hay i Turtle 2017).

Wybór chemioterapii limfodeplecyjnej zależy od produktu CAR-T albo protokołu badania klinicznego. Dwa główne chemioterapeutyki stosowane w skojarzeniu to fludarabina i cyklofosfamid. Dawkowanie fludarabiny jest jednakowe niezależnie od produktu i wskazania ($25\text{--}30\text{ mg/m}^2/\text{dobę} \times 3\text{ dni}$), różnią się natomiast schematy dawkowania cyklofosfamidu. W zależności od produktu albo badania mogą być stosowane inne chemioterapeutyki, takie jak bendamustyna albo cytarabina i etopozyd. Kondycjonowanie limfodeplecyjne jest zwykle stosowane od piątego do trzeciego dnia przed podaniem wlewu limfocytów CAR-T (Yakoub-Agha i wsp. 2018), co pozwala zachować dwa dni przerwy przed podaniem wlewu produktu.

Przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej zespół medyczny i pielęgniarzki powinien upewnić się, że pacjent został poddany wszystkim stosownym badaniom wymaganych przy przyjęciu. Kwestie do uwzględnienia przed rozpoczęciem leczenia limfodeplecyjnego wyszczególniono w wytycznych EBMT dotyczących postępowania u dorosłych i dzieci poddawanych leczeniu z zastosowaniem CAR-T (Hayden i wsp. 2022); obejmują one wyniki badań krwi, stan choroby, czynność serca, stan kliniczny i otrzymanie produktu CAR-T.

7.10.2 Rozmrażanie i wlew produktu

Pacjent zostaje poddany badaniu lekarskiemu, a jego stan musi zostać uznany za odpowiedni, aby można było kontynuować proces. Po chemioterapii limfodeplecyjnej mogą wystąpić powikłania; w wytycznych EBMT (Hayden i wsp. 2022) opisano powikłania, które należy wykluczyć przed podaniem wlewu.

Termin podania wlewu musi zostać uzgodniony wspólnie przez laboratorium, aptekę i ośrodek kliniczny. Pacjenci otrzymują informacje i wyrażają zgodę przed przyjęciem do ośrodka. Jednak za dobrą praktykę uznaje się dodatkowe przygotowanie pacjenta i ponowne potwierdzenie informacji przed podaniem wlewu produktu. Pacjent musi mieć założony odpowiedni dostęp żylny (cewnik centralny albo kaniulę obwodową), otrzymać informacje w formie pisemnej i ustnej, potwierdzić zgodę oraz otrzymać wyjaśnienie procedury i odpowiedzi na wszelkie pytania.

Wlew produktu różni się pod pewnymi względami od wlewu komórek macierzystych; różnice te powinny być opisane w miejscowej standardowej procedurze operacyjnej. Ośrodki muszą dysponować urządzeniem do rozmrażania i uzgodnionym procesem określającym, gdzie odbywa się rozmrażanie oraz którzy członkowie personelu są odpowiedzialni za rozmrażanie i posiadają odpowiednie kompetencje. Produkt jest rozmrażany w pomieszczeniu czystym w aptece, na oddziale terapii komórkowej albo przy łóżku pacjenta, zapakowany w dwie warstwy wodoszczelnych plastikowych worków, przy użyciu urządzeń do rozmrażania zgodnie z instrukcjami producenta i przepisami prawa miejscowego (urządzenie do automatycznego rozmrażania, łaźnia wodna o temperaturze $37 \pm 2^\circ\text{C}$ albo metoda rozmrażania na sucho) (Hayden i wsp. 2022). Obecnie zarejestrowane produkty są pakowane w worki, jednak w badaniach klinicznych mogą być stosowane fiolki, co wymaga używania strzykawek. Należy przestrzegać protokołu badania i dopilnować, aby sposób rozmrażania i podawania wlewu spełniał wymogi badania.

Tabela 7.3 Proces podawania wlewu produktu

Potwierdzenie terminu wlewu, najlepiej w godzinach dziennych.
Premedykacja paracetamolem i lekami przeciwhistaminowymi (unikając kortykosteroidów).
Podłączyć odpowiedni zestaw infuzyjny do cewnika centralnego albo kaniuli (dopuszczalne są standardowe zestawy do przetaczania krwi z filtrem 170–200 mikronów). Zestaw nie powinien być wyposażony w filtr antyleukocytny; zestawy do podawania płynów infuzyjnych są nieodpowiednie.
Sprawdzić, czy identyfikatory pacjenta są zgodne z receptą i dokumentacją produktu.
Wyjąć produkt i sprawdzić, czy jest zgodny z danymi pacjenta, receptą i dokumentacją.
Produkt należy skontrolować przed rozmrożeniem w celu potwierdzenia integralności worka i umieścić w jałowym worku zewnętrznym.
W przypadku rozmrażania w łaźni wodnej należy delikatnie pocierać porty z kołcem wystające z wody, aby zapewnić, że rozmrażają się równocześnie z resztą produktu. Ponadto produkty oparte na limfocytach CAR-T ze względu na znacznie mniejsze objętości wymagają bardzo krótkich czasów rozmrażania (Yakoub-Agha i wsp. 2018).
Po rozmrożeniu produktu należy ostrożnie podłączyć worek do zestawu infuzyjnego, stosując aseptyczną technikę bezdotykową (aseptic non-touch technique, ANTT).
Należy udokumentować wyniki obserwacji pacjenta przed rozpoczęciem, w trakcie i po zakończeniu wlewu, zwracając szczególną uwagę na rozpoznawanie reakcji. Należy odnotować godziny wykonania poszczególnych czynności, w tym godzinę wyjęcia produktu z pudełka wysyłkowego, godzinę rozpoczęcia i zakończenia rozmrażania, godzinę rozpoczęcia i zakończenia wlewu.
Po zakończeniu wlewu fiolkę/worek i zestaw infuzyjny należy zutylizować jako materiały GMO stwarzające zagrożenie biologiczne zgodnie z polityką instytucji i przepisami obowiązującymi w danym kraju (Hayden i wsp. 2022).
Potwierdzenie terminu wlewu, najlepiej w godzinach dziennych.

Wlew produktu

Proces wykonania wlewu produktu opisano w Tabeli 7.3.

7.11 Potencjalne powikłania i ich znaczenie w kontekście opieki pielęgniarskiej

Po podaniu wlewu limfocytów CAR-T pacjenci są narażeni na ryzyko powikłań; powikłania dzielą się na krótkoterminowe (występujące przed upływem 30 dni) i długoterminowe (występujące po upływie 30 dni). Pielęgniarka musi wiedzieć i rozumieć, kiedy mogą one wystąpić, jakiego rodzaju monitorowanie jest wymagane oraz jakie są odpowiednie interwencje i ścieżka zgłaszania problemów. Pielęgniarka odgrywa kluczową rolę w edukacji i leczeniu pacjenta.

Skutki krótkoterminowe

W fazie bezpośrednio po podaniu wlewu występują dobrze udokumentowane działania toksyczne, których pielęgniarki muszą być świadome. Są to m.in.: zespół rozpadu guza, zakażenie, neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia, zespół uwalniania cytokin (cytokine release syndrome, CRS), zespół neurologiczny związany z komórkami efektorowymi układu immunologicznego (immune effector cell associated neurological syndrome, ICANS) i limfohistiocytoza z hemofagocytozą (haemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)/zespół aktywacji makrofagów (Macrophage Activation Syndrome, MAS). Zaleca się, aby we wczesnym okresie po wykonaniu wlewu pacjenci byli przyjmowani do szpitala, chyba że ścieżki opieki ambulatoryjnej wyższego poziomu i ponownego przyjęcia są już dobrze ugruntowane, tak jak w ośrodkach wykonujących już przeszczepienie komórek krwiotwórczych w warunkach ambulatoryjnych (Yakoub-Agha i wsp. 2018).

7.11.1 Zespół rozpadu guza (TLS)

W kluczowych badaniach dotyczących CAR-T odnotowano kilka przypadków zespołu rozpadu guza (tumour lysis syndrome, TLS) (Maude i wsp. 2018 i wsp. 2017; Schuster i wsp. 2019). W przypadku pacjentów ze znacznym obciążeniem chorobą, zwłaszcza chorych na ALL z rozległym naciekaniem szpiku kostnego albo chłoniaki niezieniście z masywną adenopatią, wiele grup włącza allopurinol w ramach profilaktyki TLS przed chemioterapią albo podaniem wlewu komórek (Brudno i Kochenderfer 2016). Należy uważnie monitorować pacjenta pod kątem TLS po podaniu wlewu CAR-T przy użyciu standardowych protokołów.

7.11.2 Ryzyko zakażenia, neutropenia, niedokrwistość i trombocytopenia

U większości pacjentów, którzy zgłaszają się na immunoterapię z zastosowaniem limfocytów CAR-T skierowanych przeciwko CD19, czynność układu odpornościowego jest osłabiona zarówno przez wpływ nowotworu złośliwego, jak i przez wcześniejsze leczenie cytotoksyczne (Hill i wsp. 2017).

Pacjenci są wcześniej poddawani chemioterapii limfodeplecyjnej, przez co dochodzi u nich do rozwoju neutropenii, niedokrwistości i trombocytopenii. W tej fazie należy przeprowadzić ocenę występujących

u nich czynników ryzyka oraz wdrożyć odpowiednie postępowanie i leczenie wspomagające. W okresie neutropenii pacjent jest najbardziej narażony na zakażenia bakteryjne albo zakażenia wirusowe układu oddechowego. Inwazyjne zakażenia grzybicze są rzadkie, jednak ryzyko jest zwiększone w przypadku pacjentów z ALL B-komórkową po przebytych allo-HCT, przebytym zakażeniu grzybiczym i wcześniejszej ekspozycji na steroidy przez długi czas/w wysokich dawkach (Gudiol i wsp. 2021). Należy rozpocząć profilaktyczne podawanie leków przy przyjęciu zgodnie z miejscową polityką ośrodków terapii komórkowej; należy włączyć lek przeciwwirusowy (acyklowir) i lek przeciwko zakażeniom *Pneumocystis* (kotrimoksazol albo pentamidynę). Jeśli u pacjenta występują czynniki ryzyka rozwoju zakażenia grzybiczego, należy włączyć ogólnoustrojową profilaktykę przeciwgrzybiczą. Zalecenia dotyczące profilaktyki i terminów opisano bardziej szczegółowo w wytycznych EBMT dotyczących najlepszych praktyk (Hayden i wsp. 2022).

Pielęgniarka musi niezwłocznie zareagować na wystąpienie gorączki albo innych objawów zakażenia oraz zadbać o rozpoczęcie podawania odpowiednich antybiotyków drogą dożylną. Jest to szczególnie ważne ze względu na nakładanie się niektórych toksyczności związanych z terapią komórkową.

7.11.3 Zespół uwalniania cytokin (CRS)

Pielęgniarka odgrywa zasadniczą rolę w zrozumieniu, rozpoznawaniu i leczeniu CRS. CRS jest najczęstszym ostrym zdarzeniem niepożądanym związanym z leczeniem z zastosowaniem CAR-T. Jest to ogólnoustrojowa odpowiedź zapalna wywoływana przez uwalnianie cytokin przez limfocyty CAR-T po ich aktywacji w wyniku rozpoznania guza *in vivo* (Lee i wsp. 2018). Cytokiny zaangażowane w CRS mogą być produkowane bezpośrednio przez podane we wlewie limfocyty CAR-T albo przez inne komórki odpornościowe, takie jak makrofagi, które mogą produkować cytokiny w odpowiedzi na cytokiny produkowane przez podane we wlewie limfocyty CAR-T (Brudno i Kochenderfer 2016). W przebiegu CRS może być uwalnianych wiele cytokin; jedną z istotnych cytokin jest interleukina 6 o wykazanej korelacji z ciężkim CRS. Wykazano również, że z ciężkim CRS są powiązane także inne cytokiny i chemokiny, takie jak IL-8, IL-10, IL-15, IFN- γ i MCP-1 (Neelapu 2019); ponadto CRS może powodować wzrost stężenia białka C-reaktywnego

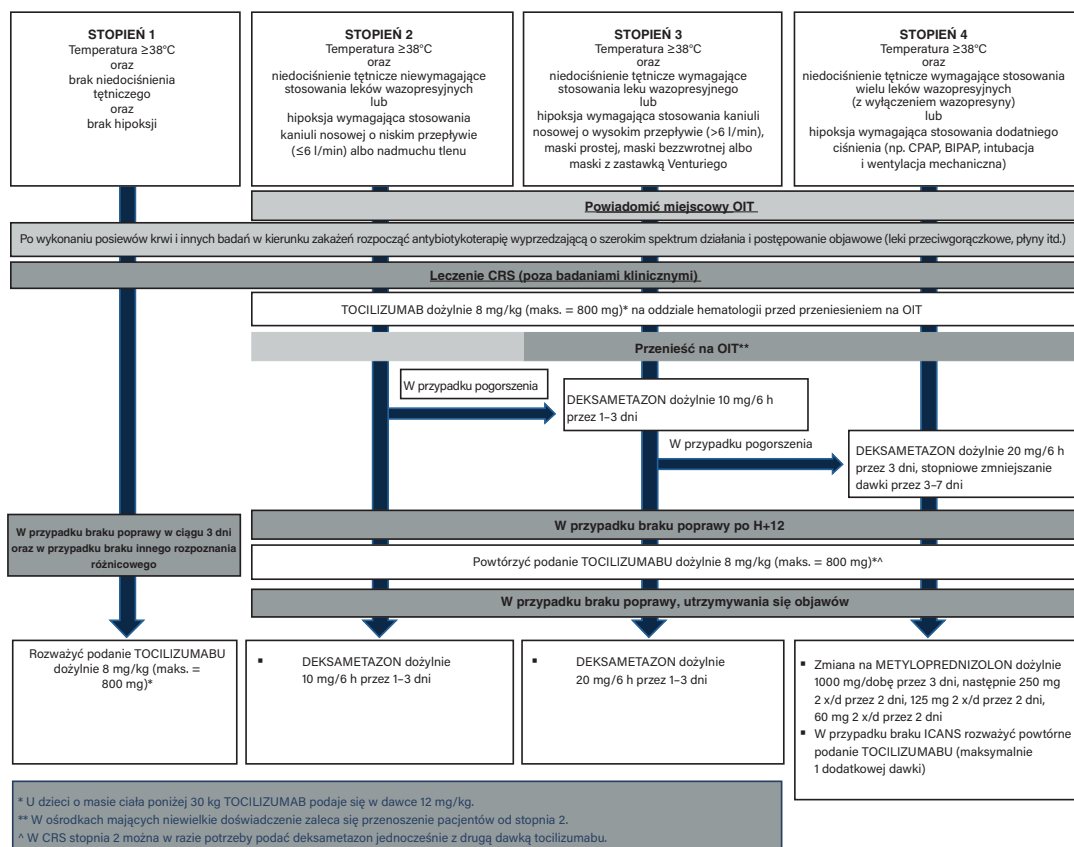
(C-reactive protein, CRP) i hiperferrytynemię, które stanowią użyteczne markery laboratoryjne. CRS może ulec progresji do zagrażającego życiu wstrząsu naczyniopochodnego, wycieku z naczyń włosowatych, hipoksji i zaburzeń czynności narządów docelowych (Frey i Porter 2019).

Przypadki CRS różnią się w zależności od produktu, charakterystyki choroby i zastosowanego systemu oceny; zgłaszana częstość występowania wahała się w zakresie 30–100%, a dla w przypadku CRS stopnia 3 albo 4 w zakresie 10–30% (Frey i Porter 2019). To zróżnicowanie będzie się utrzymywać z powodu większej liczby badań klinicznych i produktów potencjalnie zarejestrowanych w przyszłości.

Do rozpoznawania i oceny nasilenia CRS stosowano różne systemy oceny. Konsensusowy system oceny opracowany przez Amerykańskie Towarzystwo ds. Transplantacji i Terapii Komórkowych (American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT) (2018) stanowi modyfikację innych systemów oceny i jest szeroko stosowany w ośrodkach terapii komórkowej, jednak mogą być stosowane również inne systemy oceny, na przykład w badaniach klinicznych. Wytyczne ASTCT dotyczące diagnostyki CRS mają zastosowanie do osób dorosłych i dzieci, jednak w przypadku dzieci oraz nastolatków i młodych dorosłych szczególnie ważna jest zwiększona czujność podczas diagnostyki (Ragoonanan i wsp. 2021).

Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) Pielęgniarki opiekujące się pacjentami poddawanych terapii komórkowej muszą posiadać wiedzę na temat korzystania z systemu oceny oraz niezbędnych interwencji i ścieżki zgłaszania problemów.

CRS charakteryzuje się gorączką $\geq 38^{\circ}\text{C}$, niestabilnością hemodynamiczną i hipoksemią. Stopień nasilenia ocenia się według kryteriów konsensusowych opracowanych przez ASTCT (poniżej), a w diagnostyce różnicowej należy uwzględnić posocznicę neutropeniczną. Należy rozpocząć empiryczną antybiotykoterapię dożylną o szerokim spektrum działania (Hayden i wsp. 2022). Miejscowe standardowe procedury operacyjne muszą określać sposób postępowania, interwencje i odpowiednią ścieżkę zgłaszania problemów. Typowe objawy CRS nie są swoiste dla CRS. Lekarze muszą zachować ostrożność i wykluczyć inne przyczyny gorączki, niedociśnienia tętniczego, niestabilności hemodynamicznej lub niewydolności oddechowej, takie jak zakażenie o piorunującym przebiegu (Lee i wsp. 2018).



Rys. 7.2 Algorytm przedstawiający ocenę nasilenia i postępowania w przypadku zespołu uwalniania cytokin (CRS) (opracowano na podstawie: Hayden i wsp. 2022)

CRS może być samoograniczający się (wymagający jedynie leczenia wspomagającego z zastosowaniem leków przeciwgorączkowych i dożylniej podaży płynów) albo może wymagać interwencji w postaci podania leków przeciwcytokinowych, takich jak kortykosteroidy czy tocilizumab (Frey i Porter 2019).

Tocilizumab jest dopuszczony do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu i jest przeciwciałem monoklonalnym przeciwko receptorowi IL6. Wykazano, że jest on skuteczny u większości pacjentów; u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi na dawkę początkową, często następuje poprawa stanu klinicznego po podaniu drugiej dawki lub dodaniu kortykosteroidów. Oprócz tego, że jest skutecznym narzędziem do leczenia CRS, tocilizumab jest atrakcyjnym rozwiązaniem, ponieważ blokada receptora IL-6 może umożliwiać kontrolowanie toksyczności bez wpływu na działanie przeciwnowotworowe limfocytów CAR-T (Frey i Porter 2019).

W ośrodkach terapii komórkowej powinny być łatwo dostępne dawki tocilizumabu dla pacjentów

z grupy ryzyka rozwoju CRS. W leczeniu drugiego rzutu stosuje się kortykosteroidy. We wczesnych badaniach dotyczących limfocytów CAR-T zgłaszano zmniejszoną ekspansję i niedostateczną trwałość limfocytów CAR-T u pacjentów przyjmujących kortykosteroidy (Davila i wsp. 2014). Jednak w późniejszych badaniach wczesne stosowanie steroidów nie było związane z niekorzystnym wpływem na odsetki remisji klinicznej ani trwałość limfocytów CAR-T (Topp i wsp. 2019; Liu i wsp. 2020). Na Rysunku 7.2 przedstawiono algorytm oceny nasilenia i postępowania w przypadku zespołu uwalniania cytokin (CRS) (wytyczne EBMT/EHA/JACIE dotyczące najlepszych praktyk; Hayden i wsp. 2022)

Stopień 1 Pacjent ma temperaturę $>38^{\circ}\text{C}$ bez niedociśnienia tętniczego i hipoksji.

Postępowanie pielęgniarskie polega na wykonaniu posiewów krwi i leczeniu zakażenia poprzez włączenie antybiotyków o szerokim spektrum działania, regularnym odnotowywaniu wyników pomiarów parametrów życiowych, ocenie nasilenia CRS, monitorowaniu bilansu płynów. Należy monitorować

wyniki badania morfologicznego krwi, oznaczeń mocznika i elektrolitów oraz badań czynności wątroby, białka C-reaktywnego, ferrytyny i krzepliwości.

Stopień 2 Pacjent ma temperaturę $>38^{\circ}\text{C}$, występuje niedociśnienie tętnicze (niewymagające stosowania leków wazopresyjnych) lub hipoksja wymagająca stosowania kaniuli nosowej o niskim przepływie ($<6\text{ l/min}$) albo nadmuchu tlenu.

Postępowanie pielęgniarские jest takie samo jak w przypadku stopnia 1, przy czym uzasadnione jest zwiększenie częstotliwości monitorowania parametrów życiowych i bilansu płynów. W przypadku niedociśnienia tętniczego można zastosować leczenie wspomagające polegające na ostrożnej podaży płynów, którą należy uważnie monitorować ze względu na ryzyko rozszerzenia naczyń krwionośnych, wycieku z naczyń włosowatych i w efekcie obrzęku u pacjentów z postępującym CRS (Schuster i wsp. 2019). U dzieci niedociśnienie należy oceniać, biorąc pod uwagę wiek i indywidualną wartość wyjściową u danego pacjenta. Stopień 2 stanowi wskazanie do stosowania tocilizumabu. Pacjent może być leczony w ośrodku prowadzącym leczenie z zastosowaniem CAR-T, należy jednak omówić jego przypadek z pracownikami oddziału intensywnej terapii i prowadzić uważne monitorowanie pod kątem pogorszenia stanu. Jeśli po zastosowaniu dwóch dawek tocilizumabu (8 mg/kg) nie osiągnięto kontroli CRS, należy podać deksametazon (Hayden i wsp. 2022).

Stopień 3 Pacjent ma temperaturę $>38^{\circ}\text{C}$, występuje niedociśnienie tętnicze wymagające stosowania leków wazopresyjnych lub hipoksja wymagająca stosowania kaniuli nosowej o wysokim przepływie ($>6\text{ l/min}$), maski prostej, maski bezzwrotnej albo maski z zastawką Venturiego. Pacjent powinien być leczony na oddziale intensywnej terapii, gdzie możliwe jest leczenie wspomagające z zastosowaniem leków wazopresyjnych lub tlenoterapii wysokoprzepływowej.

Stopień 4 Pacjent ma temperaturę $>38^{\circ}\text{C}$, występuje u niego niedociśnienie tętnicze wymagające stosowania wielu leków wazopresyjnych (z wyłączeniem wazopresyny) lub hipoksja wymagająca stosowania dodatniego ciśnienia (np. CPAP, BiPAP, intubacja i wentylacja mechaniczna). Pacjent musi przebywać na oddziale intensywnej terapii w celu umożliwienia dodatkowych interwencji oprócz podaży tlenu ze względu na wyciek z naczyń włosowatych prowadzący do obrzęku płuc i upośledzenia wentylacji. Pacjenci

ci zazwyczaj odpowiadają na wentylację dodatnim ciśnieniem, co można osiągnąć na kilka sposobów, włącznie z intubacją i wentylacją mechaniczną (Lee i wsp. 2018).

W przypadku braku odpowiedzi CRS na tocilizumab/kortykosteroidy alternatywne metody leczenia to między innymi siltuksymab i anakinra, ale dostępne są ograniczone dane kliniczne (Maus i wsp. 2020). Dawkę kortykosteroidów należy szybko zmniejszyć po osiągnięciu kontroli CRS (Hayden i wsp. 2022).

Konsensus ASTCT stwierdza, że ustępowanie CRS jest mniej wyraźne niż jego początek, ponieważ temperatura często normalizuje się w ciągu kilku godzin po podaniu tocilizumabu, zaś ustąpienie innych składowych CRS zajmuje więcej czasu. Po zastosowaniu tych metod leczenia uznaje się, że u pacjenta nadal występuje CRS, nawet przy braku gorączki, dopóki nie ustąpią wszystkie objawy przedmiotowe i podmiotowe, ze względu na które postawiono rozpoznanie CRS (Lee i wsp. 2018). U większości pacjentów CRS ustępuje w ciągu 14 dni.

7.11.4 Limfohistiocytoza z hemofagocytozą/zespół aktywacji makrofagów (HLH/MAS)

Limfohistiocytoza z hemofagocytozą (Haemophagocytic Lymphohistiocytosis, HLH)/zespół aktywacji makrofagów (Macrophage Activation Syndrome, MAS) to zagrażający życiu zespół hiperzapalny, który może występować u pacjentów z ciężkimi zakażeniami, nowotworami złośliwymi czy chorobami autoimmunologicznymi. Jest to również rzadkie powikłanie przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) o wysokiej śmiertelności, a dodatkowo zostało zaobserwowane po leczeniu z zastosowaniem CAR-T (Sandler i wsp. 2020).

U pacjentów mogą występować nakładające się na siebie objawy, co oznacza, że należy przeprowadzić diagnostykę różnicową. HLH/MAS to zespół objawów, który może nakładać się z CRS. HLH również jest zespołem zapalnym, który jest powodowany przez patologiczną aktywację limfocytów T i makrofagów. Stąd obraz CRS związanego z limfocytami CAR-T nakłada się z powszechnie znanym scenariuszem klinicznym HLH, na który składają się: podwyższone stężenie ferrytyny (stężenie maksymalne ferrytyny $>10\,000\text{ ng/ml}$), koagulopatia, zaburzenia czynności wątroby i zajęcie innych narządów docelowych

(Shalabi i wsp. 2021). Może występować jednocześnie z CRS albo po jego ustąpieniu. Należy uważnie obserwować pacjentów z rosnącymi wynikami badań krwi, w tym badania morfologicznego krwi, badań czynności wątroby, stężenia ferrytyny, CRP i krzepliwości. HLH/MAS może występować w ciężkim CRS i pacjent może trafić na oddział intensywnej terapii, jeśli wymagane jest wspomaganie pracy narządów.

Badanie ankietowe przeprowadzone w ośrodkach EBMT wykazało brak standardowych protokołów (Sandler i wsp. 2020). Neelapu i wsp. (2019) donosili również, że obecnie nie istnieją żadne formalne wytyczne dotyczące leczenia HLH/MAS związanych z CAR-T. W literaturze można znaleźć ogólne zalecenia dotyczące stosowania anakinry (rekombinowanego humanizowanego antagonisty receptora IL-1) i kortykosteroidów. W wytycznych EBMT dotyczących najlepszych praktyk zamieszczono tabelę z opiniami ekspertów na podstawie przeglądu literatury, w której wyszczególniono harmonogram i dawkowanie. Personel pielęgniarski ma zasadnicze znaczenie dla czujności w monitorowaniu i szybkiego zgłaszania problemów zespołowi medycznemu.

7.11.5 Zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu immunologicznego (ICANS):

Toksyczność neurologiczna jest drugą najczęściej zgłaszaną toksycznością po leczeniu z zastosowaniem CAR-T (Neelapu i wsp. 2017). Częstość występowania różni się w zależności od badania klinicznego i mieści się w zakresie 20–60% pacjentów, którzy otrzymali limfocyty CAR-T skierowane przeciwko CD19 (stopień ≥ 3 : 12–30%). Początek przypadku zwykle po upływie 3–5 dni od podania limfocytów CAR-T, ale może wystąpić jednocześnie z CRS albo wkrótce po nim, a u 10% pacjentów rozwija się „opóźniony ICANS” po upływie ponad trzech tygodniach od wlewu (Hayden i wsp. 2022). Na rozwój ICANS narażeni się pacjenci z CRS o wczesnym początku i ciężkim przebiegu, przy czym stopień nasilenia i wczesny początek CRS stwierdza się w oparciu o nasilenie gorączki w ciągu 36 godzin od wlewu, niestabilność hemodynamiczną, przyspieszenie oddechu i hipoalbuminię, które z kolei odzwierciedlają utratę integralności naczyń i wyciek z naczyń włosowatych (Yakoub-Agha i wsp. 2018). Dlatego w opiece pielęgniarskiej niezbędne jest uważne monitorowanie pacjentów i czujność.

Początkowo toksyczność neurologiczną nazywano zespołem encefalopatii związanej z limfocytami CAR-T (CAR-T cell-related encephalopathy syndrome, CRES), jednak w konsensusowym systemie oceny ASTCT z 2018 r. zmieniono nazwę tego zespołu na zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu immunologicznego (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS). Miało to na celu uwzględnienie w większym stopniu innych objawów, a także uznanie, że inne immunoterapie komórkowe i leki, takie jak przeciwciała dwuswoiste, mogą mieć podobne neurologiczne skutki uboczne (Lee i wsp. 2018).

ICANS jest gorzej poznany, a patofizjologia prawdopodobnie wynika z kombinacji zwiększenia przepuszczalności naczyń przez cytokiny zapalne oraz aktywacji śródbłonna prowadzącej do naruszenia ciągłości bariery krew-mózg (Hayden i wsp. 2022).

ICANS może mieć subtelny początek. Opracowana przez ASTCT skala oceny encefalopatii związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (immune effector cell encephalopathy, ICE) jest niezbędnym narzędziem dla pielęgniarek służącym do efektywnej oceny nasilenia ICANS. Podobnie jak w przypadku oceny nasilenia CRS, wyróżnia się stopnie 1–4. Ta skala oceny składa się z serii dziewięciu pytań i zdania w formie pisemnej, a za każde pytanie, na które pacjent odpowie poprawnie, przyznaje się 1 punkt. Zazwyczaj zadaje się te pytania pacjentowi dwa razy dziennie, bądź częściej w przypadku pogorszenia stanu. Poniżej przedstawiono przykład oceny (Tabela 7.4).

Stopień nasilenia jest obliczany na podstawie wyniku pacjenta. Pierwszymi objawami mogą być na przykład trudności w znajdowaniu słów czy zmiany pisma. Personel pielęgniarski odgrywa podstawową rolę w zapewnieniu wyraźnej dokumentacji i efektywnej komunikacji między zmianami, a także z zespołem medycznym.

Stopień 1: odpowiada wynikowi 7–9 punktów w skali ICE, co oznacza, że pacjent odpowiedział nieprawidłowo na 1–3 pytania. Pacjent wymaga uważnego monitorowania i wykonania badań takich jak RM, EEG i nakłucie łędźwiowe, jeśli jest to wskazane z przyczyn klinicznych.

Stopień 2: wynik w skali ICE wynosi 3–6. Należy wykonać badania jak w przypadku stopnia 1. W przypadku trudności z przełykaniem albo narastającego splątania należy zweryfikować przyjmowane leki. W przypadku ICANS stopnia ≥ 2 wskazane jest leczenie kortykosteroidami z szybkim zmniejszeniem dawki (Hayden i wsp. 2022). Konieczne

Tabela 7.4 Tabela oceny ICANS

ICE	Pytanie
1	Rok
2	Miesiąc
3	Miejscowość
4	Szpital
5	Wykonywanie poleceń, np. „zamknij oczy”
6-8	Nazywanie trzech przedmiotów (po jednym punkcie za każdy)
9	Napisanie standardowego zdania (pacjent może wybrać, ale za każdym razem należy używać tego samego)
10	Odliczanie wstecz od 100 co 10
Stopień	Wynik
0	10
1	7–9
2	3–6
3	0–2 (patrz również inne objawy poniżej)
4	Pacjent w stanie krytycznym/ zaburzenia świadomości
Stopień 1	
Wynik w skali ICE 7–9	
Stopień przytomności – A w skali AVPU	
Stopień 2	
Wynik w skali ICE 3–6	
Stopień przytomności – V w skali AVPU	
Stopień 3	
Wynik w skali ICE 0–2	
Stopień przytomności – P w skali AVPU	
Napad padaczkowy – każdy kliniczny napad ogniskowy albo uogólniony, który szybko ustępuje, bądź napady niedrgawkowe w badaniu EEG, które ustępują po interwencji	
Podwyższone ciśnienie śródczaszkowe/obrzęk mózgu – obrzęk ogniskowy/miejscowy w badaniu neuroobrazowym	
Stopień 4	
Wynik w skali ICE 0 (pacjent nie jest w stanie wykonać zadań)	

będzie omówienie przypadku z neurologiem, a także oddziałem intensywnej terapii.

Stopień 3: wynik w skali ICE wynosi 0–2. Pacjent powinien być leczony na oddziale intensywnej terapii ze względu na zaburzenia świadomości i możliwość wystąpienia napadów padaczkowych. Pacjenci z ICANS stopnia 3 mają ciężką afazję globalną i nie mówią ani nie wykonują poleceń, nawet w stanie pełnego przebudzenia, zatem mogą nie być w stanie odpowiedzieć na żadne z pytań skali ICE (Lee i wsp. 2018). Badania obrazowe mogą wykazać miejscowy/ogniskowy obrzęk. Wskazane

jest podanie steroidów jak przy stopniu 2, w przypadku napadów klinicznych albo w badaniu EEG należy włączyć lewetyracetam, a w przypadku stanu padaczkowego – benzodiazepiny (Hayden i wsp. 2022).

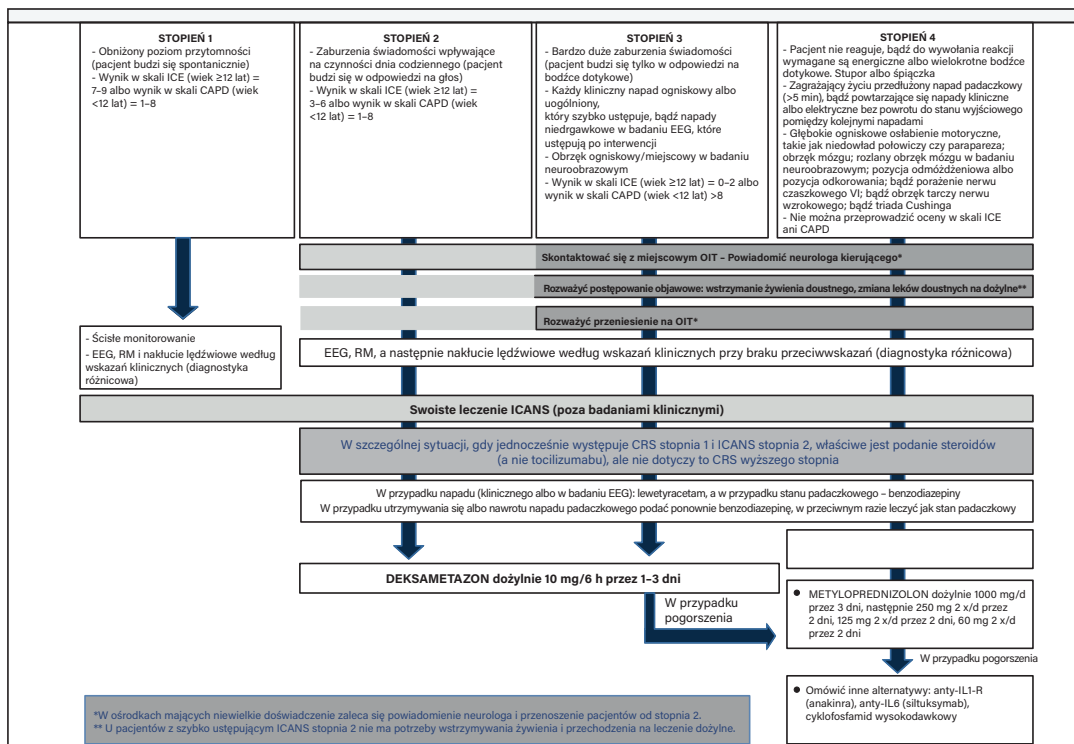
Stopień 4: wynik oceny w skali ICE wynosi 0, ponieważ pacjent nie reaguje i nie można przeprowadzić oceny w skali ICE. Ten obniżony poziom świadomości nie powinien być spowodowany żadnymi innymi możliwymi przyczynami, na przykład lekami uspokajającymi (Lee i wsp. 2018). Napady opisywane są jako zagrażające życiu przedłużone napady padaczkowe (>5 min), bądź powtarzające się napady kliniczne albo elektryczne bez powrotu do stanu wyjściowego pomiędzy kolejnymi napadami. Może występować głębokie ogniskowe osłabienie motoryczne, takie jak niedowład połowiczny czy parapareza. Może również występować podwyższone ciśnienie śródczaszkowe/rozlany obrzęk mózgu w badaniu neuroobrazowym; pozycja odmóżdżeniowa albo pozycja odkorowania; bądź porażenie nerwu czaszkowego VI; bądź obrzęk tarczy nerwu wzrokowego; bądź triada Cushinga (Lee i wsp. 2018). Pacjent powinien być leczony na oddziale intensywnej terapii i może wymagać wentylacji mechanicznej w celu zapewnienia drożności dróg oddechowych i na wypadek napadów padaczkowych.

W CRS skuteczny jest tocilizumab, natomiast jego skuteczność w ICANS jest ograniczona, ponieważ nie przenika przez barierę krew-mózg (Schubert i wsp. 2020), i należy go podawać tylko wtedy, gdy u pacjenta jednocześnie występuje CRS. Główną zalecaną metodą leczenia jest podawanie kortykosteroidów w skojarzeniu z lekami takimi jak siltuksymab i anakinra, ale dane kliniczne dotyczące ich użyteczności w ICANS są ograniczone (Hayden i wsp. 2022).

ICANS jest złożoną i trudną toksycznością, a stan pacjentów może ulec gwałtownemu pogorszeniu. Większość pacjentów odpowiada jednak na leczenie i toksyczność ta jest uznawana za odwracalną. Ze względu na możliwość wystąpienia późnego ICANS pacjentom należy zalecić, aby nie prowadzili pojazdów przez okres do ośmiu tygodni po przyjęciu wlewu produktu; takie zalecenie obowiązuje w przypadku wszystkich obecnie zarejestrowanych produktów.

Wytyczne EBMT dotyczące najlepszych praktyk (Hayden i wsp. 2022) zilustrowane na Rys. 7.3 określają sposób postępowania z pacjentem z ICANS.

Stosowanie skali ICE u dzieci może być ograniczone do dzieci w wieku ≥ 12 lat o wystarczających zdolnościach poznawczych do przeprowadzenia oceny. W przypadku dzieci w wieku < 12 lat zaleca się przeprowadzenie oceny w skali oceny majaczenia u dzieci Uniwersytetu Cornell



Rys. 7.3 Wytyczne EBMT dotyczące najlepszych praktyk (opracowano na podstawie: Hayden i wsp. 2022)

	przez cały czas	często	czasami	rzadko	nigdy
Kontakt wzrokowy z opiekunem	0	1	2	3	4
Celowe działania	0	1	2	3	4
Świadomość otoczenia	0	1	2	3	4
Niepokój	4	3	2	1	0
Nieemożność uspokojenia się	4	3	2	1	0
Zbyt mała aktywność	4	3	2	1	0
Powolna reakcja na interakcje	4	3	2	1	0
Komunikowanie potrzeb i pragnień	4	3	2	1	0

Rys. 7.4 Skala oceny majaczenia u dzieci Uniwersytetu Cornell (CAPD) służąca do oceny encefalopatii u dzieci w wieku < 12 lat. Opracowano na podstawie: Lee i wsp. (2018)

(Cornell Assessment of Pediatric Delirium, CAPD), aby wspomóc ogólną ocenę nasilenia ICANS (Lee i wsp. 2018) (patrz Rys. 7.4).

7.12 Wypis ze szpitala

Pacjent może zostać wypisany, gdy jego stan zdrowia zostanie uznany za wystarczająco dobry i gdy ustąpią wszelkie toksyczności. Pacjent i jego rodzina powinni być odpowiednio przygotowani i powinni otrzymać informacje do zabrania ze sobą do domu.

- Przy wypisie należy zalecić, aby pacjent pozostawał w odległości jednej godziny podróży od szpitala prowadzącego leczenie przez co najmniej cztery tygodnie po podaniu wlewu, a w tym czasie zawsze powinien towarzyszyć mu opiekun (Yakoub-Agha i wsp. 2018).
- Pacjent powinien otrzymać wszystkie leki przeznaczone do zabrania do domu wraz z instrukcjami w formie ustnej i pisemnej dotyczącymi tego, jakie to leki, do czego służą, kiedy i jak należy je przyjmować.
- Należy zalecić, aby pacjent nie prowadził pojazdów przez osiem tygodni po wlewie produktu komórkowego.

- Pacjenta należy poddać ocenie w placówce opieki ambulatoryjnej albo na oddziale dziennym, dokonując oceny wyników badań krwi i oceny w kierunku potencjalnych toksyczności, na przykład ICANS. Ocenę tę należy przeprowadzić w ciągu kilku dni po wypisie. Dodatkowo należy uzgodnić termin wizyty w poradni. W ośrodkach powinna obowiązywać miejscowa polityka dotycząca obserwacji kontrolnej, w której określono tę ścieżkę.
- Pacjent powinien posiadać numery kontaktowe członków zespołu klinicznego (np. pielęgniarki specjalistycznej), a także dane do kontaktu poza godzinami pracy.
- Pacjentom należy zalecić, aby zawsze mieli przy sobie kartę ostrzegawczą pacjenta i okazywali ją każdemu pracownikowi ochrony zdrowia, z którym mają kontakt, zwłaszcza w razie przyjęcia do innego szpitala (Yakoub-Agha i wsp. 2018).

7.13 Proces obserwacji kontrolnej

Obserwację kontrolną u biorców limfocytów CAR-T można podzielić na trzy fazy:

Krótkoterminowa	Od przyjęcia do D+28
Średnioterminowa	Od D+28 do D+100
Długoterminowa	Począwszy od D+100

Proces w okresie od przyjęcia do D+28 opisano w poprzednich rozdziałach.

7.13.1 Średnioterminowa obserwacja kontrolna

Informacje przekazywane pacjentowi i opiekunom przy wypisie powinny obejmować powikłania, objawy, które należy zgłaszać i dane osoby, której należy je zgłaszać, oraz porady dotyczące opóźnionego TLS/CRS i ICANS. Chociaż zdarzenia te są rzadkie, mogą one wystąpić na tym etapie i należy je leczyć zgodnie ze standardowymi protokołami ośrodka.

Badania mogą różnić się w zależności od choroby, produktu i ośrodka, natomiast w tabeli dotyczącej monitorowania pacjenta w okresie średnioterminowej obserwacji kontrolnej (Hayden i wsp. 2022) przedstawiono standardową strategię zgodną z zaleceniami EBMT/EHA.

7.13.2 Powikłania zakaźne

Wcześniejsze leczenie z zastosowaniem HCT, leczenie pomostowe i leczenie CRS/ICANS przyczyniają się do ryzyka zakażeń. Długotrwała neutropenia utrzymująca się po D+30 występuje u około jednej

trzeciej pacjentów, zaś limfopenia może ustąpić dopiero po 2 latach (Burstein i wsp. 2018), a nawet wtedy ustępuje tylko u 86% pacjentów.

Większość zakażeń występujących w ciągu pierwszych 30 dni ma etiologię bakteryjną, natomiast po D+30 dominują zakażenia wirusowe dróg oddechowych (Strati i wsp. 2021).

Rutynowo zaleca się profilaktykę przeciwwirusową i przeciw zakażeniom *Pneumocystis*, natomiast profilaktykę przeciwbakteryjną bierze się pod uwagę tylko w przypadku długotrwałej neutropenii.

Długotrwałe cytopenie: U pacjentów poddawanych terapiom komórkowym mogą występować problemy w postaci długotrwałych cytopenii. Regeneracja hematologiczna po limfodeplecji i wlewie limfocytów CAR-T różni się w zależności od produktu opartego na limfocytach CAR-T, jednak regeneracja hematologiczna w przypadku leczenia z zastosowaniem CAR-T skierowanych przeciwko CD19 może być bardziej opóźniona (Maus i wsp. 2020). Wczesne cytopenie mogą być spowodowane chemioterapią limfodeplecyjną, jednak ich patofizjologia jest wciąż niedostatecznie poznana i mogą występować czynniki związane z produktem lub swoiste dla choroby. Biopsja szpiku kostnego może być przydatna po dniu 28 w celu wykluczenia nawrotu choroby, hemofagocytozy, a w rzadkich przypadkach mielodysplazji (Hayden i wsp. 2022)

Zgłaszano przypadki cytopenii utrzymujących się przez ponad 30 dni u pacjentów otrzymujących aksykabtagen cyloleucel i tisagenlecleucel (Neelapu i wsp. 2017; Schuster i wsp. 2019). Stwarza to zatem ciągłe potencjalne trudności zarówno dla pacjentów, jak i dla zespołów klinicznych. U pacjentów z długotrwałą neutropenią stopnia 4 należy rozważyć profilaktyczne stosowanie środków przeciwdrobnoustrojowych przeciwko zakażeniom bakteryjnym lub grzybiczym. Ponadto jeśli leczenie kondycjonujące obejmowało fludarabinę, zaleca się profilaktykę przeciwko półpaścowi i zapaleniu płuc wywołanemu przez *Pneumocystis jiroveci* przez okres co najmniej roku (Neelapu 2019). Ośrodki terapii komórkowej muszą wdrożyć miejscową politykę określającą leki profilaktyczne stosowane po leczeniu z zastosowaniem CAR-T.

Pacjent otrzymuje ciągłe wsparcie w warunkach ambulatoryjnych, ponieważ wymaga regularnych badań krwi i ocen pod kątem toksyczności. W długotrwałych cytopeniach można stosować G-CSF; w ciężkiej neutropenii ($<0,5 \times 10^9/l$) można stosować G-CSF począwszy od dnia +14, po ustąpieniu CRS/ICANS (Hayden i wsp. 2022). Leczenie wspomagające niedokrwistości lub trombocytopenii należy prowadzić zgodnie z miejscową polityką. U większości pacjentów

cytopenie te zwykle ustępują i wydaje się, że nie narażają pacjentów na znaczące ryzyko powikłań o późnym początku (Locke i wsp. 2019).

W ramach obserwacji kontrolnej pacjent powinien otrzymywać regularne wsparcie i informacje na temat czynników ryzyka cytopenii, takich jak powikłania zakaźne. Opieka może być świadczona wspólnie przez ośrodek kierujący i ośrodek terapii komórkowej, dlatego wymagane są wyraźne linie komunikacji między oboma ośrodkami a pacjentem.

7.13.3 Aplazja limfocytów B i hipogammaglobulinemia

Aplazja limfocytów B utrzymuje się u około jednej czwartej osób odpowiadających na leczenie po 12 miesiącach (Frigault i wsp. 2019), a hipogammaglobulinemia może powodować poważne albo nawracające/przewlekłe zakażenia wymagające leczenia substytucyjnego. U pacjentów po przebytej terapii komórkowej można zaobserwować zarówno aplazję limfocytów B, jak i hipogammaglobulinemię, i są one dobrze udokumentowane w kontekście leczenia z zastosowaniem CAR-T skierowanych przeciwko CD19. Działanie typu „on-target off-tumour” (działanie na cel molekularny na komórkach nienowotworowych) limfocytów CAR-T skierowanych przeciwko CD19 na prawidłowe limfocyty B, aplazja limfocytów B i hipogammaglobulinemia są spodziewanymi toksycznościami po leczeniu z zastosowaniem limfocytów CAR-T skierowanych przeciwko CD19 (Schubert i wsp. 2020). Oznacza to, że limfocyty CAR-T atakują nie tylko złośliwe, ale także prawidłowe limfocyty B. Zjawisko to występuje u wszystkich pacjentów odpowiadających na leczenie i może utrzymywać się przez kilka lat (Yakoub-Agha i wsp. 2018).

7.13.4 Szczepienia

Wytyczne dotyczące szczepień są podobne do tych stosowanych po HSCT, począwszy od szczepień przeciwko grypie i SARS-COV-19 po upływie trzech miesięcy, przez szczepionki inaktywowane po upływie sześciu miesięcy aż po szczepionki żywe po upływie co najmniej roku, w zależności od statusu rekonstrukcji układu odpornościowego, bądź allo-HSCT albo substytucji immunoglobulin w wywiadzie. Odpowiedź na szczepienie w tej grupie będzie prawdopodobnie słabsza, jednak panuje zgoda co do tego, że szczepienia mogą obniżać częstość występowania zakażeń i poprawiać wyniki kliniczne (Hayden i wsp. 2022).

7.14 Opieka psychologiczna

Na podstawie wyników leczenia zgłaszanych przez pacjentów w grupie 40 pacjentów po przebytych 1–5 lat wcześniej leczeniu z zastosowaniem CAR-T u 19/40 pacjentów stwierdzono depresję, lęk i zaburzenia funkcji poznawczych, przy czym 7/19 pacjentów zgłaszało trudności w dwóch obszarach, a 2/19 pacjentów zgłaszało trudności we wszystkich trzech obszarach (Ruark i wsp. 2020). W tym badaniu większe zaburzenia poznawcze po leczeniu z zastosowaniem CAR-T były powiązane z gorszym ogólnym stanem zdrowia psychicznego i ogólnym stanem zdrowia fizycznego. Co więcej, niemal 50% pacjentów w tej kohorcie zgłaszało co najmniej jeden klinicznie znaczący wynik neuropsychiatryczny, co silnie wskazuje, że znaczna liczba pacjentów prawdopodobnie odniosłaby korzyść z jakiejś formy wsparcia psychologicznego albo świadczeń z zakresu zdrowia psychicznego po leczeniu z zastosowaniem CAR-T.

Zasadnicze znaczenie ma zespół wielospecjalistyczny, który opiera się na kompleksowym obrazie klinicznym i przyjmuje holistyczne podejście do pacjenta. W jego skład powinni wchodzić lekarze zajmujący się leczeniem z zastosowaniem CAR-T, lekarze specjalizujący się w danej chorobie, pielęgniarki specjalistyczne, osoby zarządzające danymi i personel prowadzący badania kliniczne, a także specjaliści w dziedzinie zdrowia psychospołecznego, aby możliwe było zaspokojenie całego zakresu potrzeb, jakie mogą mieć ci pacjenci w okresie długoterminowej obserwacji kontrolnej.

Uzupełnieniem i niezbędnym elementem jest ciągła relacja i współpraca z ośrodkami kierującymi, która ma dla opieki nad pacjentem równie kluczowe znaczenie, jak w momencie początkowego skierowania. Rozpowszechnianie protokołów i zasad oraz zapewnianie możliwości ciągłego kształcenia personelu kierującego pacjentów może pomóc w przestrzeganiu ustaleń dotyczących wspólnej opieki, które są szczególnie ważne w przypadku pacjentów kierowanych do ośrodków z bardziej oddalonych miejsc.

7.15 Po upływie 30–100 dni: nawrót choroby/brak odpowiedzi na leczenie/progresja choroby/leczenie

Po upływie 28 dni pacjenci powinni być regularnie poddawani ocenom. W przeciwnieństwie do pacjentów po przeszczepieniu autologicznym i allogenicznym, niewiele wiadomo na temat długoterminowych skutków leczenia z zastosowaniem CAR-T występujących po upływie 1–2 lat. Tylko niewielka kohorta pacjentów była poddawana obserwacji kontrolnej przez okres dłuższy niż dwa lata. Do zidentyfikowanych powikłań należą: długotrwała cytopenia, hipogammaglobulinemia oraz opóźniona rekonstrukcja limfocytów B i T, a w konsekwencji nietypowe zakażenia.

W wyniku długoterminowej obserwacji kontrolnej większych kohort pacjentów mogą zostać zidentyfikowane inne toksyczności długoterminowe. Dokładny termin jest zależny od stanu klinicznego pacjenta, dostępności opiekunów, chorób współistniejących, odległości od domu do szpitala i możliwości zapewnienia opieki ambulatoryjnej po wypisie.

Podczas każdej wizyty kontrolnej w ośrodku w ciągu pierwszych 100 dni należy przeprowadzać rutynowe badania krwi, które powinny obejmować morfologię krwi, badania biochemiczne, badania czynności wątroby, fibrynogen, CRP, badania wirusologiczne w kierunku CMV i EBV metodą PCR oraz stężenia immunoglobulin. Zaleca się wykonywanie oceny reaktywacji immunologicznej metodą immunofenotypowania co miesiąc przez trzy miesiące, a następnie co trzy miesiące przez rok, a także cytometrię przepływową pod kątem trwałości CAR-T (Hayden i wsp. 2022). Największym zagrożeniem jest nawrót pierwotnej choroby, ale u pacjentów mogą wystąpić nowe problemy, takie jak drugi nowotwór złośliwy, zaburzenia neurologiczne, immunologiczne albo hematologiczne. Podobnie jak pacjenci po przeszczepieniu allogenicznym, biorcy limfocytów CAR-T również wymagają podawania napromienionych produktów krwiopochodnych przez całe życie, a przy wypisie powinni otrzymać informacje dla pacjenta oraz kartę ostrzegawczą. Należy poinformować pacjentów o potencjalnych objawach opóźnionej toksyczności neurologicznej oraz zalecić, aby powstrzymywali się od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie ciężkich albo potencjalnie niebezpiecznych maszyn przez co najmniej osiem tygodni po podaniu wlewu albo do momentu ustąpienia neurologicznych działań niepożądanych, jeśli będą się one utrzymywać dłużej. Pacjenci, u których wystąpił

napad padaczkowy, powinni poinformować o tym organ wydający uprawnienia do kierowania pojazdami w swoim kraju i powstrzymać się od prowadzenia pojazdu do czasu uzyskania stosownego pozwolenia.

Aby zapobiegać zakażeniom oportunistycznym, stosuje się profilaktykę obejmującą leki przeciwwirusowe, antybiotyki i leki przeciwgrzybicze jak w przypadku pacjentów poddawanych HCT przez co najmniej 12 miesięcy albo do momentu, gdy liczba limfocytów będzie stale wynosić >1 , a liczba komórek CD4 >200 , w zależności od tego, który okres jest dłuższy. Immunoglobuliny dożylnie stosuje się rutynowo u dzieci (w przypadku stężenia IgG <400) i rozważa się u dorosłych z nawracającymi zakażeniami drobnoustrojami otoczkowymi oraz hipogammaglobulinemią <4 g/l (Hayden i wsp. 2022).

Po ustabilizowaniu stanu klinicznego i osiągnięciu odpowiedzi na leczenie pacjent może zostać skierowany z powrotem do zespołów miejscowych na obserwację kontrolną. Należy przekazać zespołowi kierującemu pacjenta wymagania dotyczące monitorowania i obserwacji kontrolnej. Pacjenci są również kontrolowani w ośrodku prowadzącym leczenie (osobiście albo w ramach konsultacji zdalnej) co sześć miesięcy (w pierwszym roku), a następnie co roku w celu monitorowania postępów i gromadzenia danych wymaganych przez EBMT. W przypadku powikłań wywołanych leczeniem, podejrzenia nawrotu albo na żądanie zespołu kierującego mogą być wymagane dodatkowe wizyty kontrolne w ośrodku prowadzącym leczenie.

W Tabeli 7.5 przedstawiono przykładowy schemat rutynowego monitorowania po D+30; schemat ten nie jest wyczerpujący, a w ośrodkach obowiązują miejscowe standardowe procedury operacyjne i polityki.

Tabela 7.5 Rutynowe monitorowanie po dniu 30

Dzień	Monitorowanie choroby/powikłań	Monitorowanie CAR-T
+30	NHL – badanie PET (i szpik kostny albo MRD, jeśli jest to wskazane) ALL – szpik kostny, MRD, badania obrazowe według wskazań Ferrytyna/CRP/LDH Badania wirusologiczne (parowirus, JC/BK, HHV 6/7/8) w przypadku wyników dodatnich podczas wizyty związanej z wyrażeniem zgody	Monitorowanie układu odpornościowego Wiremia HIV, CMV/EBV metodą PCR Immunoglobuliny
+60	ALL – szpik kostny, MRD, badania obrazowe według wskazań Ferrytyna/CRP/LDH	Monitorowanie układu odpornościowego Badanie wiremii HIV CMV/EBV metodą PCR Immunoglobuliny
+100	NHL – badanie PET (i szpik kostny albo MRD, jeśli jest to wskazane) ALL – szpik kostny, MRD, badania obrazowe według wskazań Witamina B12, witamina D, kwas foliowy	Monitorowanie układu odpornościowego Badanie wiremii HIV CMV/EBV metodą PCR Immunoglobuliny
Późniejsza obserwacja kontrolna	ALL – szpik kostny, MRD, badania obrazowe według wskazań co trzy miesiące przez 24 miesiące po zakończeniu leczenia NHL – badanie PET po upływie 12 miesięcy, a później tylko w przypadku obaw dotyczących progresji choroby	Monitorowanie układu odpornościowego Badanie wiremii HIV CMV/EBV metodą PCR Immunoglobuliny Wszystkie badania są wykonywane co trzy miesiące przez 24 miesiące po zakończeniu leczenia
Jeśli będzie to wskazane z przyczyn klinicznych, mogą być przeprowadzane dodatkowe szczególne badania		

NHL – chłoniak nieziarniczy (non-Hodgkin lymphoma), ALL – ostra białaczka limfoblastyczna (acute lymphoblastic leukaemia)

Wśród pacjentów z nawrotem choroby (który występuje w około 40–60% przypadków) u wielu pacjentów występuje choroba bez wykrywalnej ekspresji CD19, gdy limfocyty CAR-T są jeszcze obecne we krwi obwodowej (Perica i wsp. 2018). Nie istnieje standard leczenia w przypadku nawrotu choroby po leczeniu z zastosowaniem CAR-T. Pacjentów należy włączać do badań klinicznych, jeśli takie są dostępne. Inne możliwości to m.in. chemioterapia ratunkowa albo inhibitory punktów kontrolnych. Można rozważyć drugi rzut leczenia z zastosowaniem limfocytów CAR-T, jeśli nawrót choroby wystąpi po upływie więcej niż trzech miesięcy, a biopsja tkanki wykaże, że wciąż obecny jest cel molekularny, który można wykorzystać.

7.16 Długoterminowa obserwacja kontrolna:

Inaczej niż w przypadku HSCT, okres długoterminowej obserwacji kontrolnej rozpoczyna się znacznie wcześniej – w D+100. Często występuje hipogammaglobulinemia, zakażenie i długotrwała cytopenia (Cordeiro i wsp. 2020). W tym samym artykule dotyczącym zdarzeń późnych i opisującym pacjentów, którzy pozostawali przy życiu przez co najmniej rok po zakończeniu leczenia, kolejne nowotwory złośliwe wystąpiły u 15% pacjentów, w tym u 5% pacjentów wystąpił MDS.

Zaleca się wykonywanie badań przesiewowych w kierunku wtórnych nowotworów złośliwych w ramach standardowych programów badań przesiewowych w kierunku nowotworów (raka szyjki macicy, piersi, jelita grubego) oraz monitorowanie wyników morfologii krwi pod kątem późnej cytopenii i niskiej wartości progowej dla biopsji szpiku kostnego w celu wykluczenia wtórnego MDS/wtórnego AML (Hayden i wsp. 2022).

7.17 JACIE

Od czasu dopuszczenia limfocytów CAR-T do stosowania w Europie i wzrostu znaczenia komórek efektorowych układu odpornościowego zmieniono standardy w taki sposób, aby to odzwierciedlały. W rozdziale 1 omówiono JACIE i zarządzanie jakością w HSCT: Znaczenie dla pielęgniarstwa

7.18 EBMT/EHA/GoCART – dalsza edukacja

Ostatnie lata przyniosły postęp w obszarze komórek efektorowych układu odpornościowego. Złożoność i szybkie zmiany w dziedzinie terapii komórkowych sprawiają, że konieczna jest szeroka współpraca, aby materiały edukacyjne na temat całej ścieżki – od pobrania do producenta i z powrotem do ośrodka klinicznego – pozostawały aktualne. GoCART – zrzeszająca wielu interesariuszy koalicja stworzona przez EBMT i EHA – oferuje platformę, na której zamieszczane są potrzebne zróżnicowane i merytoryczne materiały edukacyjne na temat leczenia z zastosowaniem CAR-T (Kröger i wsp. 2022). Pielęgniarki mają dostęp do wielu zasobów, które pozwalają dowiedzieć się więcej na temat tego złożonego obszaru. EBMT/EHA i GoCART zapewniają doskonałe możliwości edukacyjne w zakresie CAR-T i innych immunoterapii na terenie Europy.

- www.ebmt.org/education/e-learning
- www.chacampus.chaweb.org
- <https://thegocartcoalition.com/>

Bibliografia

- Bayer V. An overview of monoclonal antibodies. *Semin Oncol Nurs*. 2019;35:150927. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.08.006>.
- Boldt C. What is tumour infiltrating lymphocyte therapy – 6 things to know. MD Anderson – Cancerwise. 2021. Available <https://www.mdanderson.org/cancerwise/what-is-tumor-infiltrating-lymphocyte-til-therapy-6-things-to-know.h00-159460056.html>. Accessed 14 January 2022.
- Brudno JN, Kochenderfer JN. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: Recognition and management. *Blood*. 2016;127:3321–30. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-04-703751>.
- Burstein DS, Maude S, Grupp S, Griffis H, Rossano J, Lin K. Cardiac profile of chimeric antigen receptor T cell therapy in children: a single-institution experience. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(8): 1590–5.
- Cancer Research Institute. 2021. <https://www.cancer-research.org/en-us/immunotherapy/treatment-types/adoptive-cell-therapy>. Accessed February 2021.
- Ceppi F, Rivers J, Annesley C, et al. Lymphocyte apheresis for chimeric antigen receptor T-cell manufacturing in children and young adults with leukemia and neuroblastoma. *Transfusion*. 2018;58:1414–20.
- Clinical Trials. T Cell receptor Clinical Trials. 2022a. Available <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=TCR&cntry=&state=&city=&dist>. Accessed 14 January 2022.

- Clinical Trials. Tumour infiltrating lymphocyte clinical trials. 2022b. Available <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=TILs&cntry=&state=&city=&dist>. Accessed 14 January 2022.
- Cordeiro A, Bezerra ED, Hirayama AV, Hill JA, Wu QV, Voutsinas J, Sorror ML, Turtle CJ, Maloney DG, Bar M. Late events after treatment with CD19-targeted chimeric antigen receptor modified T cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(1):26–33.
- Davila ML, Riviere I, Wang X, et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med*. 2014;6:224–5.
- Del Fantea C, Seghatchianb J, Perotti C. Reflections on methodical approaches to hematopoietic stem cell collection in children. *Transfus Apher Sci*. 2018;57:425–7.
- European Medicines Agency. 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abecma>. Accessed September 2022.
- European Medicines Agency. 2022a. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/breyanzi>. Accessed September 2022.
- European Medicines Agency. 2022b. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/carvykti>. Accessed September 2022.
- Frey N, Porter D. Cytokine release syndrome with chimeric antigen receptor T cell therapy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(4):e123–7.
- Frigault MJ, Dietrich J, Martinez-Lage M, Leick M, Choi BD, DeFilipp Z, Chen YB, Abramson J, Crombie J, Armand P, Nayak L. Tisagenlecleucel CAR T-cell therapy in secondary CNS lymphoma. *Blood*. 2019;134(11):860–6.
- Guan M, Zhou Y-P, Sun J-L, Chen S-C. Adverse events of monoclonal antibodies used for cancer therapy. *Biomed Res Int*. 2015;2015:428169. <https://doi.org/10.1155/2015/428169>.
- Gudiol C, Lewis RE, Strati P, Kontoyiannis DP. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for the treatment of lymphoid malignancies: is there an excess risk for infection? *Lancet Haematol*. 2021;8:e216–28.
- Hay K, Turtle C. Chimeric antigen receptor (CAR) T cells: lessons learned from targeting of CD19 in B cell malignancies. *Drugs*. 2017;77(3):237–45. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0690-8>.
- Hayden PJ, Roddie C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Bonini C, Chabannon C, Ciceri F, Corbacioglu S, Ellard R, Sanchez-Guijo F, Jäger U, Hildebrandt M, Hudecek M, Kersten MJ, Köhl U, Kuball J, Mielke S, Mohty M, Murray J, Nagler A, Rees J, Rioufol C, Saccardi R, Snowden JA, Styczynski J, Subklewe M, Thieblemont C, Topp M, Ispizua ÁU, Chen D, Vrhovac R, Gribben JG, Kröger N, Einsele H, Yakoub- Agha I. Management of adults and children receiving CAR T Cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA). *Ann Oncol*. 2022;33(3):259–75. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.12.003>.
- HealthTalk.org. What are clinical trials and why do we need them? 2019. Available <https://healthtalk.org/clinical-trials/what-are-clinical-trials-and-why-do-we-need-them>. Accessed 16 January 2022.
- Hill JA, Li D, Hay KA, Green ML, Cherian S, Chen X, Turtle CJ. Infectious complications of CD19-targeted chimeric antigen receptor-modified T-cell immunotherapy. *Blood*. 2017;131:121–30. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-07-793760>.
- Jain T, Knight T, Alencar MC, Davis L, Rao K, Im A, Malone AK. American Society for Transplantation and Cellular Therapy guidelines for fellowship training in hematopoietic cell transplantation and immune effector cell therapy. *Transp Cell Ther*. 2021;28(3):125–33. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2021.12.011>.
- Kröger N, Gribben J, Chabannon C, Yakoub-Agha I, Einsele H. The EBMT/EHA CAR-T cell handbook. Cham: Springer; 2022.
- Lee DW, et al. ASBMT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;25(4):625–38. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.758>.
- Li D, et al. Genetically engineered T cells for cancer immunotherapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2019;4:35. Available <https://www.nature.com/articles/s41392-019-0070-9#citeas>. Accessed 14 January 2022.
- Liu S, Deng B, Yin Z, et al. Corticosteroids do not influence the efficacy and kinetics of CAR-T cells for B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer J*. 2020;10:15.
- Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):31–42.
- Mahadeo KM, Khazal SJ, Abdel-Azim H, et al. Management guidelines for paediatric patients receiving chimeric antigen receptor T cell therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(1):45–63.
- Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-Cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378:439–48.
- Maus MV, Alexander S, Bishop MR, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune effector cell-related adverse events. *J Immunother Cancer*. 2020;8:e001511.
- Neelapu SS. Managing the toxicities of CAR T-cell therapy. *Hematol Oncol*. 2019;37(1):48–52.
- Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(26):2531–44.
- Neelapu SS, Tummala T, Kebriaei P. Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;15(1):47–62.
- Perica K, Curran KJ, Brentjens RJ, Giral SA. Building a CAR garage: preparing for the delivery of commercial CAR T products at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(6):1135–41. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.02.018>.

- Ragoonanan D, Khazal SJ, Abdel-Azim H, McCall D, Cuglievan B, Tambaro FP, Ahmad AH, Rowan CM, Gutierrez C, Schadler K, Li S, Di Nardo M, Chi L, Gulbis AM, Shoberu B, Mireles ME, McArthur J, Kapoor N, Miller J, Fitzgerald JC, Tewari P, Petropoulos D, Gill JB, Duncan CN, Lehmann LE, Hingorani S, Angelo JR, Swinford RD, Steiner ME, Hernandez Tejada FN, Martin PL, Auletta J, Choi SW, Bajwa R, Dailey Barnes N, Kebriaei P, Rezvani K, Wierda WG, Neelapu SS. Diagnosis, grading and management of toxicities from immunotherapies in children, adolescents and young adults with cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021;18(7):435–53.
- Rohaam MW, Wilgenhof S, Haanen J. Adoptive cellular therapies: the current landscape. *Virchows Arch*. 2019;474(4):449–61. Available <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6447513/>. Accessed 16 January 2022.
- Ruark J, Mullane E, Cleary N, Cordeiro A, Bezerra ED, Wu V, Voutsinas J, Shaw BE, Flynn KE, Lee SJ, Turtle CJ, Maloney DG, Fann JR, Bar M. Patient-reported neuropsychiatric outcomes of long-term survivors after chimeric antigen receptor T cell therapy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(1):34–43. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.09.037>. Epub 2019 Oct 9. PMID: 31605820; PMCID: PMC6951812.
- Sandler R, et al. Diagnosis and management of secondary HLH/MAS following HSCT and CAR-T Cell therapy in adults; a review of the literature and a survey of practice within EBMT centres on Behalf of the Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and Transplant Complications Working Party (TCWP). *Front Immunol*. 2020;11:534.
- Schubert M, Schmitt M, Wang L, Ramos CA, Jordan K, Muller-Tidow C, Dregar P. Side-effect management of chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy. *Ann Oncol*. 2020;32(1):34–48. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.10.478>.
- Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2019;380:45–56.
- Shalabi H, Gust J, Taraseviciute A, Wolters PL, Leahy AB, Sandi C, et al. Beyond the storm - subacute toxicities and late effects in children receiving CART cells. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021;18(6):363–78.
- Strati P, Varma A, Adkins S, Nastoupil LJ, Westin J, Hagemaster FB, Fowler NH, Lee HJ, Fayad LE, Samaniego F, Ahmed S, Chen Y, Horowitz S, Arafat S, Johny S, Kebriaei P, Mulanovich VE, Ariza Heredia E, Neelapu SS. Hematopoietic recovery and immune reconstitution after axicabtagene ciloleucel in patients with large B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2021;106(10):2667–72. <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.254045>.
- Topp M, Meerten T, Houot R, et al. Earlier steroid use with axicabtagene ciloleucel (axi-cel) in patients with relapsed/refractory large B cell lymphoma. *Blood*. 2019;134:243.
- Tuazon SA, Li A, Gooley T, et al. Factors affecting lymphocyte collection efficiency for the manufacture of chimeric antigen receptor T cells in adults with B-cell malignancies. *Transfusion*. 2019;59(5):1773–80.
- Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:651–68. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0306-5>.
- Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Ciceri F, Corbacioglu S, Duarte RF, Einsele H, Hudecek M, Kersten MJ, Köhl U, Kuball JR, Mielke S, Mohty M, Murray J, Nagler A, Robinson S, Saccardi R, Sanchez-Guio F, Snowden JA, Srour M, Styczynski J, Urbano-Ispizua A, Hayden PJ, Kröger N. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica*. 2018;105(2):297–316.
- Zhao L, Cao YJ. Engineered T cell therapy for cancer in the clinic. *Front Immunol*. 2019;10:2250. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02250>.

Otwarty dostęp Niniejszy rozdział jest udostępniany na warunkach licencji Creative Commons Attribution 4.0 International (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), która zezwala na wykorzystywanie, udostępnianie, dostosowywanie, rozpowszechnianie i powielanie na dowolnym nośniku i w dowolnym formacie, pod warunkiem odpowiedniego wskazania oryginalnych autorów i źródeł, podania łącznie do licencji Creative Commons i wskazania, czy wprowadzono jakieś zmiany.

Obrazy czy inne materiały podmiotów zewnętrznych zawarte w tym rozdziale są objęte licencją Creative Commons dotyczącą rozdziału, o ile nie wskazano inaczej w przypadku konkretnego materiału. Jeżeli materiały nie są objęte licencją Creative Commons dotyczącą rozdziału, a ich zamierzone zastosowanie nie jest dozwolone na mocy przepisów ustawowych albo przekracza dozwolone wykorzystanie, należy uzyskać zgodę bezpośrednio od posiadacza praw autorskich.



Zakażenia i kontrola zakażeń w kontekście przeszczepienia szpiku kostnego

8

John Murray, Emanuela Samarani, Chiara Renica,
Iris Agreiter, Laura Orlando i Daphna Hutt

Streszczenie

Zakażenia, pomimo poprawy w ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat, wciąż są istotnym zagrożeniem dla wszystkich pacjentów hematologicznych poddawanych leczeniu. Pacjenci wymagający przeszczepu allogenicznego, zwłaszcza w przypadku przeszczepów niezgodnych w układzie HLA czy z obniżoną liczbą limfocytów T, są narażeni na jeszcze wyższe ryzyko powikłań zakaźnych ze względu na opóźnione przywrócenie czynności limfocytów T i B. U pacjentów leczonych z zastosowaniem limfocytów CAR-T występują również szczególne problemy związane z aplazją limfocytów B. Wczesna identyfikacja i szybkie rozpoczęcie skutecznego leczenia ma kluczowe znaczenie dla zwiększenia przeżywalności wszystkich pacjentów. Niedawna pandemia jeszcze bardziej zwróciła uwagę na kwestię dbania o bezpieczeństwo

pacjentów poprzez ścisłe przestrzeganie higieny rąk i utrzymywanie czystości otoczenia, oraz sprzątanie i dezynfekcję jako podstawę skutecznego programu profilaktyki zakażeń. Podstawowa opieka pielęgniarska oraz rzetelna baza wiedzy na temat zagrożeń, obrazu, diagnostyki i leczenia przyczynia się do podniesienia jakości opieki nad pacjentami.

Słowa kluczowe

Zakażenie wirusowe · Zakażenie bakteryjne ·
Zakażenie grzybicze · Mycie rąk · Izolacja

J. Murray (✉)
Oddział Hematologii i Transplantologii, The Christie NHS
Foundation Trust & The University of Manchester,
School of Medical Sciences, Manchester, Wielka Brytania
Adres e-mail: j.murray10@nhs.net

E. Samarani · C. Renica
Pododdział Chorób Krwi i Transplantacji Komórek
Macierzystych, Oddział Onkologii Klinicznej,
ASST Spedali Civili di Brescia, Brescia, Włochy

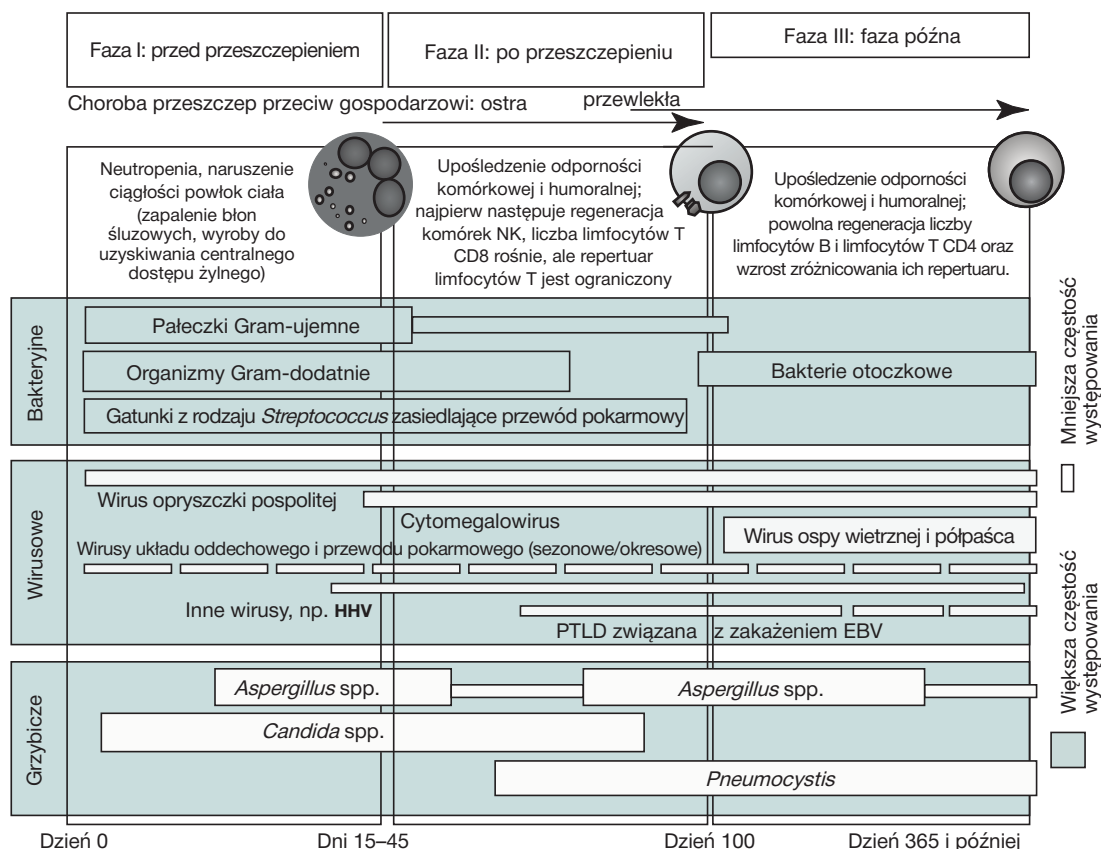
I. Agreiter · L. Orlando
Istituto Oncologico della Svizzera Italiana,
Bellinzona, Szwajcaria

D. Hutt
Wydział Hematoonkologii Pediatricznej i BMT,
Szpital Dziecięcy im. Edmonda i Lily Safra,
Sheba Medical Center, Tel-HaShomer, Izrael
Adres e-mail: dhutt@sheba.health.gov.il

8.1 Wprowadzenie

Zakażenia są główną przyczyną zgonów i zachorowalności u biorców przeszczepów komórek krwiotwórczych (haematopoietic cell transplantation, HCT) i limfocytów T z chimerycznym receptorem antygenowym (chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T) z powodu toksyczności związanej ze schematem leczenia. Postępy dokonane w ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat, zwłaszcza w zakresie leczenia wspomagającego, pomogły obniżyć to ryzyko. Częstym zjawiskiem jest rozwój gorączki neutropenicznej, a ośrodki dysponują algorytmami umożliwiającymi szybkie rozpoznawanie i leczenie zakażeń. W tym rozdziale omówiono zakażenia wirusowe, bakteryjne i grzybicze, które często występują u naszych pacjentów.

W oparciu o publikację Mackall i wsp. (2009) na Rys. 8.1 przedstawiono różne możliwe zakażenia oraz przybliżony czas ich wystąpienia, aby pomóc zespołowi klinicznemu odpowiednio dostosować i ukierunkować badania i potencjalne metody leczenia.



Rys. 8.1 Fazy zakażeń oportunistycznych u biorców allogenicznego HCT. HHV-6 = ludzki herpeswirus 6 (human herpesvirus 6), NK = komórki naturalnej cytotoxyczności (natural killer), PTLN = potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna (post-transplant lymphoproliferative disease) (Mackall i wsp. 2009)

8.2 Zakażenia wirusowe

Zakażenia wirusowe szerzą się przez bliski kontakt z wydzielinami osoby zakażonej – przez aerozole złożone z dużych cząstek albo skażone przedmioty i przez późniejsze dotykanie twarzy. W wyniku kaszlu i kichania powstają cząstki aerozolu, ponadto wirusem można zakażać się również w wyniku kontaktu ze skażoną powierzchnią.

8.2.1 Cytomegalowirus

8.2.1.1 Wprowadzenie

Choroba wywołana przez cytomegalowirusa (CMV) jest poważnym potencjalnym powikłaniem HCT prowadzącym do powikłań zagrażających życiu. Do zakażenia CMV zwykle dochodzi w dzieciństwie. Jest to wirus występujący na całym świecie, przy czym w krajach rozwiniętych seropozytywne jest około 50% populacji, zaś w krajach rozwijających

się odsetek ten wzrasta do niemal 100%. CMV jest okresowo wydalany z części ustnej gardła oraz z układu moczowo-płciowego zarówno osób zarówno immunokompetentnych, jak i w stanie immunosupresji. Przed alloprzeszczepem ocenia się status serologiczny (IgG) pacjenta i potencjalnych dawców w celu oceny ryzyka (Zaia i wsp. 2009).

CMV należy do rodziny ludzkich herpeswirusów HHV-5 i jest zaliczany do podrodziny Betaherpesvirinae. Betaherpesvirinae zakażają komórki jednojądrzaste, pozostają w postaci utajonej w leukocytach, a po reaktywacji replikują się powoli. CMV może pozostawać w stanie uśpienia przez dłuższy czas, a odporność na kompleks CMV jest zależna od szlaków zarówno humoralnych, jak i komórkowych. U pacjentów leczonych z zastosowaniem HSCT w kontekście nowotworów układu krwiotwórczego może dojść do reaktywacji utajonego wirusa w natywnych leukocytach gospodarza, w leukocytach pochodzących od dawcy, bądź w obu tych populacjach leukocytów (Girmenia i wsp. 2019). Ryzyko

reaktywacji różni się w zależności od wcześniejszej ekspozycji pacjenta lub dawcy na CMV. Status zakażenia CMV może przedstawiać się następująco:

	Biorca	Dawca
Wysokie ryzyko	Dodatni	Ujemny
Umiarkowane ryzyko	Ujemny	Dodatni
Umiarkowane ryzyko	Dodatni	Dodatni
Brak ryzyka	Ujemny	Ujemny

Czynniki ryzyka reaktywacji zakażenia CMV

- Status serologiczny CMV biorcy/dawcy (+/- albo +/- > > +/-)
- Wcześniejsza reaktywacja zakażenia CMV
- Czas po przeszczepieniu – ryzyko podwyższone we wczesnym okresie po przeszczepieniu (do dnia 100)
- Protokoły kondycjonowania przed przeszczepieniem powodujące obniżenie liczby limfocytów T (np. Campath 1-H)
- Ogólnoustrojowa immunosupresja (szczególnie kortykosteroidy, przeciwciała skierowane przeciwko limfocytom T, np. ATG/Campath 1-H)
- Wiek biorcy – ryzyko podwyższone u starszych pacjentów
- Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi

Czynniki ryzyka pierwotnego zakażenia CMV

- Transmisja między ludźmi
- Niskie ryzyko w przypadku stosowania krwi, która nie uzyskała ujemnego wyniku badania przesiewowego w kierunku CMV (Meijer i wsp. 2003)

8.2.1.2 Postać

CMV może występować jako zakażenie pierwotne albo jako reaktywacja utajonego wirusa po wcześniejszym zakażeniu. Kiedy u pacjenta z ujemnym wynikiem badania IgG przeciwko CMV rozwinie się zakażenie CMV, jest ono określane jako zakażenie pierwotne. Gdy wiadomo, że u pacjenta albo dawcy obecne są przeciwciała przeciwko CMV, a następnie rozwija się u niego zakażenie CMV, określa się to mianem reaktywacji. Do rozpoznania choroby cytomegalowirusowej wymagane jest występowanie objawów przedmiotowych i podmiotowych zgodnych z uszkodzeniem narządów docelowych oraz wykrycie CMV. Nielezione bezobjawowe zakażenie CMV może przejść w chorobę cytomegalowirusową.

8.2.1.3 Rozpoznanie

Ważne jest wczesne rozpoznanie reaktywacji i natychmiastowe rozpoczęcie leczenia; dlatego regularne monitorowanie poziomu CMV ma kluczowe znaczenie. Reakcja łańcuchowa polimerazy

(polymerase chain reaction, PCR) jest najbardziej czułą i ilościową metodą monitorowania pacjentów z grupy ryzyka, zwłaszcza we wczesnym okresie po przeszczepieniu (co najmniej do dnia 100 po przeszczepieniu) przez dłuższy okres u pacjentów poddawanych immunosupresji ogólnoustrojowej.

Zakażenie CMV najczęściej dotyczy płuc, przewodu pokarmowego, oczu, wątroby albo ośrodkowego układu nerwowego, przy czym najpoważniejszym powikłaniem jest zapalenie płuc wywołane przez CMV, którego śmiertelność wynosi >50% (Tomblyn i wsp. 2009).

U wszystkich pacjentów poddawanych HCT i dawców należy oznaczyć status zakażenia CMV w ośrodku przed przeszczepieniem.

8.2.1.4 Monitorowanie i nadzór

W ramach monitorowania pod kątem choroby po przeszczepieniu wszyscy pacjenci, którzy są seropozytywni albo którzy otrzymali seropozytywny przeszczep, muszą być co najmniej raz w tygodniu poddawani badaniu metodą PCR z krwi pełnej (próbka pobrana na EDTA). Monitorowanie to musi być kontynuowane, dopóki pacjent jest uznawany za narażonego na wysokie ryzyko reaktywacji; przez pierwsze 100 dni po przeszczepieniu albo do momentu odstawienia immunosupresji ogólnoustrojowej, jeśli nie występują objawy choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (Girmenia i wsp. 2019).

Profilaktyka

Letermowir

W przypadku przeszczepienia narządów litych często stosuje się gancyklowir i walgancyklowir, ale w przypadku HCT nie stosuje się tego schematu leczenia ze względu na silną supresję szpiku kostnego. W kluczowym rejestracyjnym badaniu klinicznym fazy III profilaktyka z zastosowaniem letermowiru istotnie zmniejszała częstość występowania klinicznie istotnego zakażenia CMV po allo-HCT; lek ten został dopuszczony do stosowania w ramach profilaktyki u dorosłych biorców seropozytywnych wobec CMV w 2017 r. i jest wciąż badany u dzieci (Marty i wsp. 2017). Wiele ośrodków włączyło letermowir do profilaktyki <https://www.medicines.org.uk/emc/product/11798/smpc#gref> (dostęp 25 października 2021 r.).

8.2.1.5 Leczenie

Leczenie reaktywacji zakażenia CMV należy rozpocząć po uzyskaniu dodatniego wyniku dwóch kolejnych badań w kierunku CMV metodą PCR z wartością co najmniej równą granicy czułości, tj. 500 kopii/ml, albo jednego wyniku powyżej 1000 kopii/ml (albo w zależności od miejscowej polityki). Leczenie należy

również rozpocząć bez względu na wynik badania metodą PCR w przypadku stwierdzenia objawów choroby narządowej. Niektóre ośrodki mogą przyjąć politykę leczenia wyprzedzającego; porady można znaleźć w wytycznych danej instytucji (Girmenia i wsp. 2019).

Leczenie często jest prowadzone w warunkach szpitalnych. W takim przypadku w leczeniu pierwszego rzutu stosuje się gancyklowir podawany doustnie. Alternatywą doustną do stosowania w warunkach ambulatoryjnych jest walgancyklowir, ale może on wywoływać znaczną supresję szpiku kostnego (liczba neutrofilów poniżej $1 \times 10^9/l$); może też wystąpić niepowodzenie leczenia i wzrost wirerii albo objawy oporności wirusa po co najmniej tygodniu leczenia (Maffini i wsp. 2016).

W leczeniu drugiego i trzeciego rzutu stosuje się foskarnet i cydofowir. Foskarnet można stosować w leczeniu pierwszego rzutu, jeśli u pacjenta nastąpi reaktywacja w ciągu pierwszego miesiąca po przeszczepieniu, zanim nastąpi pełna regeneracja hematologiczna, ponieważ jest on mniej miętoksyczny niż gancyklowir. Powoduje jednak więcej powikłań nerkowych i często wymagane jest regularne uzupełnianie elektrolitów. Maribawir jest lekiem ocenianym w badaniach fazy III, który oczekuje na dopuszczenie do obrotu, ale wykazuje mniejszą nefrotoksyczność i supresję szpiku, i może być stosowany jako zamiennik (Maffini i wsp. 2016).

Cydofowir powoduje zaburzenia czynności nerek, a przed wykonaniem wlewu należy zbadać próbkę moczu na obecność białka. Nie należy podawać cydofowiru w przypadku białkomoczu większego niż 2 w badaniu przy użyciu testu paskowego albo pogorszenia czynności nerek (patrz wytyczne szpitala/ośrodka).

Gancyklowir i walgancyklowir, dawkowanie i sposób podawania dla personelu pielęgniarstwa

Szczegółowe instrukcje można znaleźć w charakterystyce produktu leczniczego pod podanymi adresami stron internetowych:

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/10242#gref>
<https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/9315#gref>
(dostęp 15 października 2021 r.)

Gancyklowir ma działanie drażniące; ma odczyn zasadowy i może powodować chemiczne zapalenie żył, dlatego przed każdym użyciem należy starannie skontrolować kaniulę i upewnić się, że działa prawidłowo.

Walgancyklowir jest doustnym prolekiem gancyklowiru, dlatego należy wziąć pod uwagę te same kwestie, co w przypadku stosowania gancyklowiru.

Leczenie gancyklowirem i walgancyklowirem często skutkuje cytopeniami i należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania tych leków u pacjentów z zaburzeniami czynności szpiku kostnego (liczba neutrofilów $<1 \times 10^9/l$ albo liczba płytek krwi $<50 \times 10^9/l$), a w przypadku ciężkich zaburzeń czynności szpiku kostnego (liczba neutrofilów $<0,5 \times 10^9/l$ albo liczba płytek krwi $<25 \times 10^9/l$) są one przeciwwskazane.

Toksyczność

W modelach zwierzęcych wykazano teratogenność, zatem należy zachować ostrożność podczas obchodzenia się z tym lekiem. Tego leku nie powinny podawać kobiety w ciąży.

Często występuje toksyczne działanie na przewód pokarmowy z nudnościami, wymiotami i biegunką, które należy udokumentować. Inne leki, np. cyklosporyna, amfoterycyna B czy MMF, mogą również nasilać toksyczność gancyklowiru; w celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z ChPL, korzystając z odpowiedniego łącza, bądź zwrócić się do farmaceuty albo lekarza prowadzącego.

Dawkowanie i sposób podawania foskarnetu dla personelu pielęgniarstwa

Szczegółowe instrukcje można znaleźć w charakterystyce produktu leczniczego pod podanym adresem strony internetowej:

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/874/smpc#gref> (dostęp 15 października 2021 r.)

Foskarnet ma działanie drażniące; ma odczyn zasadowy i powoduje chemiczne zapalenie żył, dlatego jeśli jest podawany przez żyłę obwodową, należy go rozcieńczyć; nierozcieńczony roztwór może być stosowany, jeśli jest podawany przez centralny cewnik żylny.

Toksyczność

Głównym skutkiem ubocznym jest nefrotoksyczność, a u 12–30% pacjentów obserwuje się znaczne pogorszenie czynności nerek. Często występują zaburzenia elektrolitowe, najczęściej w postaci obniżonego stężenia magnezu, wapnia, fosforanów i potasu, które wymagają regularnego monitorowania co najmniej raz dziennie w trakcie leczenia i po jego zakończeniu. Mogą również wystąpić miejscowe owrzodzenia w okolicy narządów płciowych u mężczyzn i u kobiet z powodu wydalania z moczem substancji drażniących; należy poinformować o tym pacjentów w momencie rozpoczęcia leczenia oraz zalecić im zachowanie czystości i informowanie personelu o wystąpieniu takich objawów. Należy zalecić ścisłą higienę, aby zmniejszyć ryzyko owrzodzeń skóry.

Dawkowanie i sposób podawania cydofowiru dla personelu pielęgniarstwa

Szczegółowe instrukcje można znaleźć w charakterystyce produktu leczniczego pod podanym adresem strony internetowej:

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/11151/smpc#gref> (dostęp 15 października 2021 r.)

Cydofowir podaje się raz w tygodniu przez dwa kolejne tygodnie w ramach leczenia indukcyjnego, a następnie, począwszy od dwóch tygodni po jego zakończeniu, raz na dwa tygodnie w ramach leczenia podtrzymującego.

Toksyczność

Głównym działaniem toksycznym wymagającym zmniejszenia dawki są zaburzenia czynności nerek, które mogą być nieodwracalne; aby je zminimalizować, z każdą dawką cydofowiru należy podawać probenecyd i płyny. Cydofowir może być przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na probenecyd albo leki zawierające grupę sulfonową. U 80% pacjentów w trakcie leczenia występuje białkomocz spowodowany zaburzeniem czynności kanalików nerkowych.

Dawkowanie i sposób podawania maribawiru dla personelu pielęgniarstwa

Szczegółowe instrukcje można znaleźć w charakterystyce produktu leczniczego pod podanym adresem strony internetowej:

<https://www.sps.nhs.uk/medicines/maribavir/> (dostęp 25 października 2021 r.).

Maribawir cechuje się wyjątkowym mechanizmem działania polegającym na hamowaniu replikacji, dojrzewania i wydostawania się DNA z jądra. Lek ten podaje się w dawce 400 mg dwa razy na dobę. W badaniu fazy III Solstice maribawir był skuteczniejszy niż konwencjonalne leki przeciwwirusowe u pacjentów z opornym na leczenie zakażeniem CMV po przeszczepieniu. W momencie tworzenia niniejszego dokumentu ma on status leku eksperymentalnego oczekującego na wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (Marty 2021).

8.2.2 EBV

8.2.2.1 Wprowadzenie

Wirus Epsteina-Barr (Epstein-Barr virus, EBV) jest herpeswirusem wywołującym zakażenie utajone, którym – jak się uważa – zakażone jest aż 95% dorosłej populacji w wieku 40 lat. Jest to wirus otoczkowy o dwuniciowym DNA; jego inna nazwa to ludzki herpeswirus typu 4 (human herpesvirus 4, HHV-4). Pierwotne zakażenie EBV zwykle wywołuje łagodną, samoograniczającą się chorobę części ustnej gardła

w dzieciństwie oraz zespół kliniczny mononukleozy zakaźnej u dorosłych, a często jest bezobjawowe (Hamad i wsp. 2020).

Podczas pierwotnego zakażenia u osoby immunokompetentnej występuje silna odpowiedź. Po ustąpieniu pierwotnego zakażenia liniowy genom EBV staje się kolisty i tworzy epizom w preferencyjnie zakażonych limfocytach B, a zakażenie przechodzi w stan utajony i utrzymuje się przez resztę życia oraz może ulec reaktywacji (Hamad i wsp. 2020). Leki przeciwwirusowe takie jak gancyklowir hamują replikację liniowego DNA EBV, ale są nieskuteczne wobec epizomalnego DNA. Leki te nie zapobiegają zatem proliferacji limfocytów B i nie mają zastosowania klinicznego w planach leczenia (Rasch i wsp. 2014).

Potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna wywołana przez wirusa Epsteina-Barr (Epstein-Barr virus post-transplant lymphoproliferative disease, EBV-PTLD) jest rezultatem nadmiernej proliferacji zakażonych EBV limfocytów B (które w warunkach prawidłowych są kontrolowane przez skuteczną odpowiedź limfocytów T cytotoksycznych swoistą wobec EBV), do której dochodzi w organizmie gospodarza z obniżoną odpornością (Deeg i 1998; Heslop 2009). PTLD klasyfikuje się albo jako zmiany wczesne, które rozwijają się w ciągu jednego roku, albo jako zmiany późne, które występują po upływie więcej niż roku od przeszczepienia (Ibrahim i Naresh 2012).

8.2.2.2 Ryzyko, obraz i objawy

Potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna (post-transplant lymphoproliferative disease, PTLD) jest rzadką, ale potencjalnie zagrażającą życiu chorobą i występuje z częstością 0,5–17%. Istnieje szereg czynników ryzyka, które zwiększają prawdopodobieństwo rozwoju EBV-PTLD. Zalicza się do nich: wiek powyżej 50 lat, splenektomię, kondycjonowanie o zmniejszonej intensywności, niezgodność w zakresie HLA, niezgodność serologiczną dawcy i biorcy pod względem EBV, przeszczep krwi pępowinowej albo przeszczep haploidentyczny, stosowanie ATG albo alemtuzumabu, ostrą chorobę przeszczep przeciwko gospodarzowi (graft versus host disease, GvHD) i reaktywację zakażenia CMV (Hamad i wsp. 2020).

Objawy kliniczne PTLD bardzo się różnią i mogą obejmować objawy nieswoiste, takie jak gorączka, złe samopoczucie, pocenie się, utrata masy ciała, a w niektórych przypadkach widoczne zwiększenie objętości tkanki limfatycznej (Ibrahim i Naresh 2012).

Monitorowanie wirerii EBV metodą PCR z krwi pełnej jest powszechnie akceptowane jako preferowana

metoda monitorowania pacjentów (Hamad i wsp. 2020). Europejska Konferencja na temat Chorób Zakaźnych w Białaczce (European Conference on Infections in Leukemia, ECIL-6) nie sformułowała szczególnych zaleceń. Jednak wytyczne ECIL zalecają rozpoczęcie monitorowania w ciągu czterech tygodni po przeszczepieniu i kontynuowanie go do momentu regeneracji komórek, czyli przez około cztery miesiące. Okres ten będzie dłuższy w przypadku pacjentów, którzy przyjmowali alemtuzumab albo ATG i którzy otrzymali przeszczepy od dawcy haploidentycznego albo u których rozwinęła się GvHD (Styczyński i wsp. 2016). Przypuszcza się, że EBV jest przenoszony z dawcy na biorcę z przeszczepem w czasie, gdy biorca jest w stanie znacznej immunosupresji, albo u pacjenta rozwija się pierwotne zakażenie EBV niezwiązane ze statusem zakażenia EBV dawcy. Dlatego wskazane jest w miarę możliwości wybranie dawcy seronegatywnego, jeśli taki jest dostępny. Reaktywacja występuje często, ale nie zawsze powoduje chorobę narządu docelowego wymagającą leczenia (Styczyński i wsp. 2009).

8.2.2.3 Rozpoznanie

Rozpoznanie patologiczne PTLD opiera się na klasyfikacji WHO, która obejmuje cztery główne kategorie i jest podstawą dla wytycznych Brytyjskiego Komitetu ds. Standardów w Hematologii (British Committee for Standards in Haematology, BCSH) (Swerdlow i wsp. 2008):

Zmiany wczesne	W biopsji wykazują cechy mononukleozy zakaźnej i rozrostu plazmacytów. To pierwsze objawy ze spektrum rozpoznania PTLD.
Polimorficzna PTLD	Składa się z małych i średnich limfocytów oraz komórek podobnych do komórek Reed-Sternberga. Podstawowa struktura komórkowa jest zniszczona i może wykazywać cechy złośliwości.
Monomorficzna PTLD	Składa się z dużych limfocytów i komórek plazmatycznych o jednolitym wyglądzie, z których większość stanowią limfocyty B z nieprawidłowościami klonalnymi.
Klasyczny chłoniak Hodgkina	Jest to rzadka postać PTLD występująca zwykle u pacjentów po przeszczepieniu nerki.

W praktyce wyraźne rozróżnienie różnych podtypów nie zawsze jest możliwe; Styczyński i wsp. (2009) opublikowali definicje EBV, które są powszechnie stosowane w Europie.

DNA-emia EBV	Wykrycie DNA EBV we krwi
Pierwotne zakażenie EBV	Wykrycie EBV u pacjenta, którzy był wcześniej seronegatywny względem EBV

Prawdopodobna choroba wywołana przez EBV	Istotna limfadenopatia (albo choroba innego narządu docelowego) i wysoka wiremia EBV przy braku innych czynników etiologicznych i stwierdzonych chorób
Potwierdzona choroba wywołana przez EBV	PTLD albo inna choroba narządu docelowego: wykrycie EBV w narządzie na drodze biopsji albo innych procedur inwazyjnych przy użyciu testu o odpowiedniej czułości i swoistości oraz objawy podmiotowe lub przedmiotowe ze strony zajętego narządu

Ważne jest wczesne rozpoznanie, które umożliwi szybkie rozpoczęcie leczenia. Dokładna liczba kopii albo jednostek logarytmicznych, przy której należy rozpocząć leczenie, nie została jeszcze w pełni ustalona. Podejmowanie działań tylko na podstawie wyniku badania krwi jest niewskazane; wynik ten powinno się rozważać łącznie z objawami klinicznymi takimi jak gorączka i limfadenopatia oraz wynikami badań obrazowych (Heslop 2009).

Niezależnie od tego, czy PTLD ma charakter miejscowy czy rozsiany, guzy są agresywne i szybko postępujące i często prowadzą do zgonu, jeśli leczenie nie zostanie szybko rozpoczęte (Deeg i Socie 1998).

8.2.2.4 Leczenie

Odstawienie immunosupresji mające na celu w pierwszej kolejności umożliwienie regeneracji układu odpornościowego gospodarza w celu osiągnięcia kontroli choroby jest skuteczne u 0–73% pacjentów; odsetki odpowiedzi są skrajnie zróżnicowane. Może również wiązać się ze znacznym ryzykiem odrzucenia przeszczepu albo wystąpienia GvHD. Alternatywą jest zmiana inhibitora kalcyneuryny na inhibitor mTOR. Jeśli wynik badania jest nadal dodatni, należy rozpocząć leczenie rytuksymabem (przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20) po wykonaniu badania TK oraz, jeśli to możliwe, biopsji (Hamad i wsp. 2020).

Wykazano, że wczesne włączenie rytuksymabu poprawia wyniki leczenia, ponieważ jest on skierowany przeciwko antygenom powierzchniowym swoistym dla limfocytów B obecnych na komórkach złośliwych, które uległy transformacji w wyniku zakażenia EBV. Rytuksymab to chimeryczne mysio-ludzkie przeciwciało monoklonalne anti-CD20. Ponieważ białko CD20 ulega ekspresji nie tylko na komórkach złośliwych, dochodzi do niszczenia prawidłowych limfocytów B u pacjenta, który już ma obniżoną odporność, co może prowadzić do innych zakażeń wirusowych. Działanie rytuksymabu na kompartment limfocytów B może utrzymywać się do sześciu miesięcy po zakończeniu leczenia, dlatego też rytuksymab należy stosować z zachowaniem ostrożności i pod ścisłym nadzorem w ośrodkach specjalistycznych. Według doniesień odsetki odpowiedzi na leczenie

rytuksymabem w monoterapii wynoszą 60–80%.

Od kilku lat stosuje się terapię adoptywną z wykorzystaniem limfocytów T cytotoksycznych (cytotoxic T lymphocytes, CTL), która cechuje się zadowalającymi odsetkami odpowiedzi na poziomie około 60%. Obecnie trwają badania mające na celu dokładniejszą ocenę tej metody, takie jak III MATCH. W przypadku braku odpowiedzi na odstawienie immunosupresji i rytuksymab w monoterapii oraz niepowodzenia adoptywnej immunoterapii komórkowej pozostaje jeszcze opcja chemioterapii według schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizolon), choć w tej sytuacji wiąże się ona ze śmiertelnością na poziomie 27% (Hamad i wsp. 2020; Rasch i wsp. 2014).

8.2.3 HHV6

8.2.3.1 Wprowadzenie

Wyróżnia się dwa podtypy ludzkiego herpeswirusa HHV-6: A i B. Ludzki herpeswirus typu 6B (HHV-6B) jest wszechobecny i ponad 90% populacji w wieku powyżej 2 lat jest seropozytywna, ponieważ wirus ten łatwo przenosi się z człowieka na człowieka przez ślinę (Ward i wsp. 2019). W przeciwieństwie do innych wirusów, HHV-6B może ulegać integracji z chromosomami; jest to mechanizm latencji. Skutkuje to stanem określanym jako wrodzona integracja chromosomalna HHV-6 (inherited chromosomally integrated HHV-6, iciHHV-6). Za niemal wszystkie przypadki reaktywacji zakażenia HHV-6 po przeszczepieniu allogenicznym odpowiada podtyp B (Hill 2019).

8.2.3.2 Postać

HHV-6B może być związany z rozwojem zapalenia mózgu (Ward i wsp. 2019). Klinicznie po upływie 2–6 tygodni od przeszczepienia allogenicznego u pacjentów występują: majaczenie, amnezja, splątanie, ataksja i napady padaczkowe. Zerr i wsp. (2005) donosili, że w trakcie procesu przeszczepienia HHV-6 powoduje opóźnienie przyjęcia się przeszczepu i zwiększenie zapotrzebowania na płytki krwi nawet o 60% u osób, u których doszło do reaktywacji.

8.2.3.3 Rozpoznanie

Rozpoznanie dokonuje się na podstawie badań metodą PCR u pacjentów objawowych. W badaniu metodą rezonansu magnetycznego (RM) głowy obserwuje się zmiany hiperintensywne, które określa się jako potransplantacyjne ostre limbiczne zapalenie mózgu (post-transplant acute limbic encephalitis, PALE). W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR)

stwierdza się obecność DNA HHV-6 (Ward i wsp. 2019).

8.2.3.4 Leczenie

Zalecane leki to foskarnet i gancyklowir, a ich podawanie należy rozpocząć jak najszybciej po wystąpieniu objawów wskazujących na zakażenie HHV-6 (Hill 2019).

8.2.4 Wirus ospy wietrznej i półpaśca

8.2.4.1 Wprowadzenie

Zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca (varicella zoster virus, VZV), czyli ospa wietrzna, jest zwykłą chorobą wieku dziecięcego, a transmisja odbywa się przez wdychanie wydzieliny z dróg oddechowych albo bezpośredni kontakt fizyczny. Po ekspozycji wirus pozostaje utajony w zwojach rdzeniowych, a jego reaktywację określa się jako półpasiec. Półpasiec to skupisko bolesnych pęcherzykowych zmian, które u osób immunokompetentnych mogą zajmować kilka dermatomów. W sytuacji allogenicznego HSCT zakażenie VZV niesie ze sobą poważne ryzyko zachorowalności i zgonu, przy czym u 18–52% pacjentów występuje klinicznie jawne zakażenie związane z reaktywacją utajonego wirusa, jednak liczba ta spadła w wyniku stosowania acyklowiru (Thomson i wsp. 2005). Powikłania, takie jak nerwoból wywołany półpaścem, bliznowacenie skóry i nadkażenie bakteryjne, są związane z zachorowalnością (Steer i wsp. 2000; Boeckh i wsp. 2006).

8.2.4.2 Czynniki ryzyka

Wszyscy pacjenci poddawani HSCT powinni otrzymywać profilaktykę VZV z zastosowaniem doustnego acyklowiru albo walacyklowiru przez okres od sześciu miesięcy do jednego roku (zgodnie z miejscową polityką) albo do czasu odstawienia immunosupresji (Kanda i wsp. 2001). Transmisji VZV trudno zapobiegać, ponieważ okres przed wystąpieniem objawów, w którym dana osoba może zarażać, może wynosić nawet 48 godzin przed wystąpieniem wysypki. Okres inkubacji wynosi od 10 do 21 dni, a chory może zarażać, dopóki wszystkie pęcherzyki nie pokryją się strupami. Jeśli pacjent z obniżoną odpornością ma kontakt z osobą zakażoną VZV (z ospą wietrzną albo półpaścem), jest on narażony na istotne ryzyko rozwoju zachorowania na ospę wietrzną i będzie wymagać natychmiastowego działania ze strony zespołu transplantacyjnego (Styczyński i wsp. 2009).

HSCT prawdopodobnie niszczy wszelką wcześniejszą odporność na VZV. W celu zmniejszenia ryzyka zaleca się immunizację członków rodziny mających kontakt z pacjentem, zwłaszcza dzieci.

8.2.4.3 Postać

W przypadku zakończenia profilaktyki po upływie 6–12 miesięcy zakażenie VZV występuje u 40–50% pacjentów, przy czym szczyt zapadalności przypada po około pięciu miesiącach, z rozkładem w przedziale 2–10 miesięcy; zakażenie zwykle występuje w ciągu pięciu tygodni od zaprzestania profilaktyki doustnej (Steer i wsp. 2000). Do czynników ryzyka zalicza się niespokrewnionych dawców, kondycjonowanie mieloablacyjne, GvHD i stosowanie kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym. U chorych wysypka może rozprzestrzenić się na więcej niż 1–3 dermatomy, może dojść do rozsiewu na narządy wewnętrzne, a leczenie jest trudniejsze.

8.2.4.4 Rozpoznanie

Najlepszą metodą diagnostyki VZV jest badanie metodą PCR z krwi albo ze szkiełka, które przyłożono do pęcherzyka, ponieważ badanie DNA jest wysoce swoiste i czułe.

8.2.4.5 Leczenie

Można zastosować leczenie dużymi dawkami acyklowiru, walacyklowiru albo famcyklowiru (analogów nukleozydów, które zakłócają aktywność wirusowej kinazy tymidynowej).

Po zakończeniu leczenia zakażenia VZV zaleca się wznowienie profilaktycznego stosowania acyklowiru, jeśli zostało ono wcześniej przerwane. Czas, przez jaki należy kontynuować profilaktykę, jest zależny od miejscowej polityki i może wynosić od jednego roku do całego życia.

8.2.4.6 Szczepienie

U pacjentów immunokompetentnych po przeszczepieniu i w wieku powyżej 50 lat można stosować szczepionkę Shingrix. Jest to szczepionka niezawierająca żywych drobnoustrojów podawana w dwóch dawkach w odstępie dwóch miesięcy (Kamboj i Shah 2019). Dostępna jest rekombinowana, adjuwantowa, niezawierająca żywych drobnoustrojów szczepionka przeciwko półpaścowi (recombinant zoster vaccine, RZV), która została opracowana w celu zapobiegania półpaścowi, ale nie ma zaleceń dotyczących stosowania jej u pacjentów po przeszczepieniu allogenicznym (Baumrin i wsp. 2021). Wytyczne EBMT z 2005 r. i wytyczne CIBMTR z 2009 r. dopuszczają stosowanie żywej szczepionki przeciw ospie wietrznej w wybranych grupach pacjentów po upływie co najmniej 24 miesięcy od HCT (Chou i wsp. 2011).

8.2.5 Wirusowe zapalenie wątroby typu B

8.2.5.1 Informacje ogólne

Wirus zapalenia wątroby typu B (hepatitis B virus, HBV) jest wirusem DNA zaliczanym do rodziny hepadnavirusów. Pacjenci zakażeni HBV przed przeszczepieniem są narażeni na wyższe ryzyko (70–86%) reaktywacji zakażenia HBV w ciągu pięciu lat po HSCT. Aby uniknąć reaktywacji zakażenia HBV, sugeruje się immunizację czynną dawców i wczesne szczepienie biorców po przeszczepieniu. Dawcy powinni optymalnie otrzymać więcej niż jedną dawkę szczepionki, dość wysoką dawkę antygenu i silnie immunogenną szczepionkę (Lindemann i wsp. 2016).

Stosowanie chemioterapii i immunosupresji może spowodować reaktywację utajonego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B. Ponadto zakażenie albo reaktywacja zakażenia HBV przyczynia się do zachorowalności i śmiertelności związanej z wątrobą; występuje u 21–53% pacjentów. Przeszczepienie pacjentom niezakażonym HBV komórek macierzystych od zakażonego dawcy (z dodatnim wynikiem badania w kierunku HBsAg) wiąże się z wysokim ryzykiem transmisji; u niektórych pacjentów rozwija się przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B. Dawców z czynnym zakażeniem HBV (wykrycie DNA) należy w miarę możliwości poddać leczeniu przeciwwirusowemu (Ullmann i wsp. 2016).

8.2.5.2 Cechy kliniczne

Po przeszczepieniu, w momencie rekonstrukcji układu odpornościowego albo podczas zmniejszania dawki leków immunosupresyjnych, następuje wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST) i aminotransferazy alaninowej (ALT) w surowicy. Innymi objawami klinicznymi są żółtaczka i piorunująca niewydolność wątroby w wyniku zakażenia HBV (śmiertelność z przyczyn związanych z wątrobą) (Lau i wsp. 2003).

8.2.5.3 Leczenie

Lekiem przeciwwirusowym z wyboru jest lamiwudyna (100 mg/dobę) i należy ją stosować przez co najmniej sześć miesięcy po odstawieniu leków immunosupresyjnych (Tomblýn i wsp. 2009).

8.2.5.4 Profilaktyka

Pacjenci poddawani HCT z powodu nowotworu złośliwego układu krwiotwórczego stanowią populację „narażoną na ryzyko” ze względu na długotrwałą immunosupresję po chemioterapii kondycjonującej.

Leki przeciwwirusowe z grupy analogów nukleozydów – lamiwudyna, adefowir, telbivudyna, entekawir

i tenofowir – mogą mieć potencjalne zastosowanie w zapobieganiu reaktywacji zakażenia HBV u takich pacjentów. W większości doniesień opisywano stosowanie lamiwudyny albo entekawiru, przy czym wydaje się, że oba te leki zmniejszają częstość reaktywacji zakażenia HBV. Jednak entekawir (i potencjalnie tenofowir) może być skuteczniejszy od lamiwudyny, ze względu na silniejszą supresję wirusa i mniejsze ryzyko wykształcenia oporności na leki przeciwwirusowe.

Profilaktykę reaktywacji zakażenia HBV z zastosowaniem leków przeciwwirusowych z grupy analogów nukleozydów należy rozpocząć u osób wrażliwych przed rozpoczęciem chemioterapii (Pattullo 2016).

8.2.6 Wirusowe zapalenie wątroby typu C

8.2.6.1 Informacje ogólne

Wirus zapalenia wątroby typu C (hepatitis C virus, HCV) jest dwuniciowym wirusem RNA zaliczanym do rodziny Flaviviridae. Zidentyfikowano sześć głównych genotypów, od HCV1 do HCV6. Może on być odpowiedzialny za szereg powikłań ogólnoustrojowych. Objawy pozawątrobowe obejmują zapalenie naczyń, zmęczenie, kriegoglobulinemię i zaburzenia autoimmunologiczne. Replikacja HCV jest znacznie zwiększona w wyniku immunosupresji i może wywoływać bezpośredni efekt cytotatyczny w zakażonych komórkach. Wykrycie zakażenia HCV przed przeszczepieniem wydaje się być klinicznie istotne. Zakażenie HCV zostało wskazane jako niezależny czynnik ryzyka wystąpienia choroby zarostowej żył wątrobowych (veno-occlusive disease, VOD) po przeszczepieniu. Reaktywacja przewlekłego zakażenia HCV po zmniejszeniu dawki leków immunosupresyjnych może czasami powodować piorunującą niewydolność wątroby (Locasciulli i wsp. 2009).

8.2.6.2 Cechy kliniczne

Zakażenie HCV wywiera niekorzystny wpływ na regenerację płytek krwi, śmiertelność niezwiązaną z nawrotem choroby i całkowity czas przeżycia. U biorców zakażonych HCV wyższe jest prawdopodobieństwo ciężkiego przebiegu i zgonu z powodu zespołu niedrożności zatokowej wątroby (sinusoidal obstruction syndrome, SOS), GvHD z zajęciem wątroby i problemów z wątrobą. Zakażenie HCV przed przeszczepieniem wiąże się z wolniejszą regeneracją płytek krwi (Nakasone i wsp. 2013).

8.2.6.3 Leczenie

Wszystkich biorców HCT zakażonych HCV należy poddać ocenie pod kątem leczenia zakażenia HCV

przed rozpoczęciem leczenia kondycjonującego. W miarę możliwości kandydaci do HSCT zakażeni HCV powinni rozpocząć i zakończyć leczenie zakażenia HCV przed przeszczepieniem. Jeśli istnieje onkologiczna konieczność szybkiego wykonania przeszczepienia, leczenie z zastosowaniem leków o bezpośredniej aktywności przeciwwirusowej (direct-acting antiviral agents, DAA) powinno umożliwić wyeliminowanie pozawątrobowego HCV u dawców szybciej niż po zastosowaniu interferonu i rybawiryny.

Leczenie zakażenia HCV po przeszczepieniu należy pilnie rozważyć u pacjentów z cholestazyjnym włókniejącym zapaleniem wątroby, u pacjentów z marskością wątroby, których stan się pogarsza, oraz u pacjentów poddanych HSCT z powodu zaburzeń limfoproliferacyjnych związanych z HCV. Po rozpoczęciu leczenia zakażenia HCV nie zaleca się przerywania leczenia, ponieważ wiąże się to ze zwiększonym ryzykiem niepowodzenia leczenia.

8.2.6.4 Profilaktyka

Nie istnieje szczepionka przeciwko HCV. Jednak aby zapobiec powikłaniu w postaci współzakażenia, osoby z wirusowym zapaleniem wątroby typu C powinny zostać zaszczepione przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i B. W ramach opieki i leczenia wszystkich pacjentów zalecane są standardowe środki ostrożności (ASHM 2012).

Dawców zakażonych HCV należy poddać ocenie pod kątem leczenia zakażenia HCV i poddać leczeniu przed pobraniem komórek, aby zapobiec przeniesieniu HCV na niezakażonych biorców (Torres i wsp. 2015).

8.2.7 Wirusowe zapalenie wątroby typu E

8.2.7.1 Informacje ogólne

Wirus zapalenia wątroby typu E (HEV) jest wirusem bezotoczkowym z jednoniciowym RNA. Na obszarach, na których panują złe warunki sanitarne, HEV 1 i 2 przenoszą się między ludźmi drogą fekalno-oralną, zwykle przez skażoną wodę. W krajach rozwiniętych zachodzi transmisja HEV 3 i HEV 4 z rezerwuarów zwierzęcych. W Europie Zachodniej głównym źródłem zakażenia jest łańcuch pokarmowy (Marano i wsp. 2015).

Wyróżnia się dwa rodzaje zakażeń: ostre i przewlekłe.

Ostre

Ostre zakażenie HEV wywołują głównie genotypy 3 i 4. Żółtaczka występuje u około 75% pacjentów.

Tabela 8.1 Objawy pozawątrobowe ostrego i przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu E

Ogólnoustrojowe	Układ nerwowy	Układ krwiotwórczy	Inne narządy
Złe samopoczucie/letarg	Zespół Guillaina-Barrégo	Trombocytopenia	Ostre zapalenie trzustki
Nudności/wymioty	Zapalenie nerwu ramiennego	Limfopenia	Zapalenie stawów
Ból brzucha	Poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego	Immunoglobuliny monoklonalne	Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy
Utrata apetytu	Porażenie Bella		
Gorączka			
Utrata masy ciała			
Ból mięśni	Zapalenie nerwu przedsionkowego		

Przewlekłe

W żadnym z badań nie oceniano prevalencji ani zapadalności na zakażenie HEV wśród pacjentów hematologicznych poddawanych chemioterapii. U niewielkiej liczby pacjentów stwierdzono przewlekłe zakażenie HEV, w tym u pacjenta z nieleczoną białaczką włochatokomórkową, pacjenta z idiopatyczną limfopenią T CD4 oraz pacjentów leczonych z powodu chłoniaka, przewlekłej białaczki mielomonocytovej i przewlekłej białaczki limfocytovej z komórek B (Kamar i wsp. 2014).

8.2.7.2 Cechy kliniczne i kraje rozwijające się

Okres inkubacji trwa od 2 do 6 tygodni; najczęstszym objawem zakażenia HEV jest żółtaczka (częstość występowania 40%). Objawy pozawątrobowe ostrego i przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu E obejmują wymienione układy i narządy (Dalton i wsp. 2015) (Tabela 8.1).

8.2.7.3 Leczenie

U pacjentów hematologicznych stosowano pegylowany interferon w monoterapii i rybawirynę w monoterapii przez trzy miesiące (Kamar i wsp. 2014).

8.2.7.4 Profilaktyka

U pacjentów z obniżoną odpornością należy wykonywać badania przesiewowe na obecność przeciwciał przeciwko HEV i RNA HEV nie tylko przed przeszczepieniem, ale także po przeszczepieniu oraz podczas epizodów nieprawidłowej aktywności enzymów wątrobowych (De Keukeleire i Reynders 2015).

znanych jest ponad 100 serotypów podzielonych na siedem podgrup od A do G (Lion 2019). Adenowirus są bardziej rozpowszechnione u dzieci, ale ich częstość wzrasta także u dorosłych w populacji pacjentów po przeszczepieniu.

8.3.2 Czynniki ryzyka

Adenowirusy rozprzestrzeniają się drogą kropelkową albo drogą fekalno-oralną, przy czym seropozytywnych jest około 80% dzieci w wieku 1–5 lat. Do czynników ryzyka należą: niezgodny albo niespokrewniony dawca, ostra postać GvHD i izolacja ADV z wielu miejsc (Ljungman i wsp. 2003).

8.3.3 Postać

U osób zdrowych zakażenie jest samoograniczające; wirusy wywołują zapalenie spojówek i górnych dróg oddechowych, dróg moczowych albo przewodu pokarmowego, a po ekspozycji pozostają w postaci utajonej w limfocytach. Chakrabarti i wsp. (2002) podają częstość występowania ADV po allogenicznym HSCT w zakresie 5–29%. Wystąpienie zakażenia po przeszczepieniu może wiązać się z zagrażającymi życiu objawami klinicznymi, niewydolnością wielonarządową prowadzącą do zgonu (Lion 2019).

8.3.4 Rozpoznanie

Można badać próbki wydzieliny z nosogardła, odbytnicy i rogowki, próbki moczu oraz nieutrwalone próbki biopsyjne tkanki metodą PCR w celu oceny wirerii. Niska wiremia ADV nie jest związana z wysoką śmiertelnością. Jednak w grupie pacjentów, u których rozwinęła się choroba inwazyjna, taka jak zapalenie jelita grubego wywołane przez ADV, śmiertelność jest znaczna i wynosi 20–80% (Robin i wsp. 2007).

8.3 Adenowirusy

8.3.1 Wprowadzenie

Adenowirusy (ADV) to wszechobecne wirusy bezotczkowe o dwuniciowym DNA. Obecnie

8.3.5 Leczenie

W miarę możliwości w pierwszej kolejności należy stopniowo zmniejszyć dawkę leków immunosupresyjnych (Lion 2019). Lekiem pierwszego rzutu jest cydofowir – monofosforanowym analogiem nukleotydu cytozyny. Cydofowir hamuje aktywność wirusowej polimerazy DNA i cechuje się niską biodostępnością, przy czym 90% leku jest wydalane z moczem. Pacjenci wymagają intensywnego nawadniania i doustnego podania probenecydu przed rozpoczęciem, w trakcie i po zakończeniu podawania cydofowiru w celu ochrony nefronów.

8.4 Koronawirus

Koronawirusy (coronavirus, CoV) wywołują przede wszystkim zakażenia enzootyczne u ptaków i ssaków. Zakażenia u ludzi pojawiły się w ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat. W 2003 r. wystąpiła epidemia zespołu ciężkiej ostrej niewydolności oddechowej (severe acute respiratory syndrome, SARS), w toku której odnotowano 8000 zachorowań i 700 zgonów. Następnie w 2012 roku w Arabii Saudyjskiej doszło do wybuchu epidemii bliskowschodniego zespołu niewydolności oddechowej (Middle-East respiratory syndrome, MERS), który również spowodował śmierć 800 osób. Oba te zakażenia okazały się śmiertelne, gdy przekroczyły barierę gatunkową i zaczęły występować u ludzi (Schoeman i Fielding 2019).

Zakażenie u ludzi wywołuje chorobę o różnym nasileniu, od zakażenia górnych dróg oddechowych do zakażenia dolnych dróg oddechowych, której towarzyszą objawy przeziębienia, zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc, a nawet SARS (Schoeman i Fielding 2019).

8.4.1 Wirus SARS-CoV-2

8.4.1.1 Wprowadzenie

W dniu 1 grudnia 2019 r. pojawiły się pierwsze doniesienia z prowincji Wuhan w Chinach na temat nowego koronawirusa *SARS-CoV-2*, który później rozprzestrzenił się na cały świat. Ognisko epidemiczne było potencjalnie związane z transmisją odzwierzęcą na dużym targu owoców morza i jest również powiązane z pochodzącym od nietoperzy wirusem wywołującym zespół ciężkiej ostrej niewydolności oddechowej (Fei Zhou i wsp. 2020). Wirus ten jest czynnikiem powodującym chorobę koronawirusową z 2019 r. (Coronavirus Disease 2019, COVID-19) (Orchard i wsp. 2021). W dniu 11 marca 2020 r. Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization, WHO) ogłosiła pandemię SARS-CoV-2 (Dyrektor Generalny WHO 2020). Większość krajów nałożyła ograniczenia dotyczące życia codziennego (Ljungman i wsp. 2020).

8.4.1.2 Czynniki ryzyka

Do czynników ryzyka zalicza się starszy wiek, ubóstwo oraz przynależność do mniejszości rasy czarnej i pochodzenia azjatyckiego. Choroby współistniejące takie jak otyłość, cukrzyca, choroby nowotworowe i niedostatecznie kontrolowana astma były związane z podwyższonym ryzykiem zgonu (Zielona Księga NHS England 2021).

8.4.1.3 Postać

Transmisja z osoby na osobę odbywa się drogą kropelkową oraz przez kontakt bezpośredni i skażone przedmioty. Opisywano szeroki zakres obrazów klinicznych, od przebiegu bezobjawowego do zgonu (Fei Zhou i wsp. 2020). Początkowo szacowano, że podstawowy wskaźnik reprodukcji [R] mieści się w przedziale od 2 do 3, aczkolwiek według nowszych szacunków wynosi on aż 5,7 (Orchard i wsp. 2021). W ramach starań na rzecz ograniczenia zakażeń na całym świecie stosowano z mniejszym lub większym powodzeniem środki polegające na czynnym nadzorze epidemiologicznym, zachowywaniu dystansu fizycznego, wczesnej kwarantannie i śledzeniu kontaktów; najskuteczniejszą strategią okazało się być unikanie kontaktów w ogóle. Czas od ekspozycji do wystąpienia objawów mieścił się w zakresie 2–14 dni (Ljungman i wsp. 2020).

8.4.1.4 Rozpoznanie

Zazwyczaj objawy występują w ciągu 5–6 dni (okres inkubacji) od ekspozycji, chociaż około 20% pacjentów pozostaje bezobjawowych przez cały czas trwania zakażenia (Zielona Księga NHS England 2021). Osoby, u których występują objawy wskazujące na COVID-19, muszą być poddawane badaniom metodą PCR zgodnie z wytycznymi krajowymi. Do momentu, w którym znany będzie wynik badania, wymagane są izolacja i stosowanie środków ochrony indywidualnej (Orchard i wsp. 2021). U wielu osób w momencie rozpoznania mogą występować łagodne objawy, bądź mogą nie występować żadne objawy. Do objawów zalicza się: nowo występujący kaszel i gorączkę, ból głowy, utratę węchu, niedrożność nosa, letarg, ból mięśni, zaburzenia smaku, ból gardła, biegunkę, wymioty i splątanie.

8.4.1.5 Leczenie

Jak dotąd w wielu globalnych badaniach nie dowiedziono, aby jakikolwiek lek przeciwwirusowy miał wpływ na współczynnik zgonów. Wykazano niższą śmiertelność u pacjentów otrzymujących kortykosteroidy (Ljungman i wsp. 2020). Kluczowe znaczenie ma leczenie wspomagające prowadzone przez szerszy zespół wielospecjalistyczny.

Do stosowania dopuszczonych jest kilka szczepionek skierowanych przeciwko białku S; dwie z nich wykorzystują platformę mRNA (szczepionka mRNA przeciw COVID-19 BNT162b2 o nazwie Cominaty[®] firmy Pfizer BioNTech i szczepionka mRNA-1273 przeciw COVID-19 o nazwie Spikevax[®] firmy Moderna), a dwie wykorzystują wektor adenowirusowy (szczepionka przeciw COVID-19/Vaxzevria[®] firmy AstraZeneca i szczepionka przeciw COVID-19 Ad26.COV2-S [rekombinowana] firmy Janssen). W żadnym z badań nie uczestniczyli biorcy HSCT ani CAR-T (BSBMT 2021).

NHS England współpracuje z Brytyjskim Towarzystwem Przeszczepiania Krwi i Szpiku oraz Terapii Komórkowej (British Society of Blood and Marrow Transplantation and Cellular Therapy, BSBMTCT) i organizacją Anthony Nolan, aby zapewnić możliwość ponownego szczepienia przeciwko COVID-19 osobom, które zostały poddane HCT albo leczeniu z zastosowaniem CAR-T. U pacjentów poddawanych HSCT albo leczeniu z zastosowaniem CAR-T może dojść do utraty wszelkich przeciwciał ochronnych wytworzonych w następstwie ekspozycji albo szczepienia przed przeszczepieniem i nie jest jasne, czy biorca nabywa odporność dawcy. Wszelkie wcześniejsze szczepienia przeciwko COVID-19 należy uznać za nieważne i zaleca się, aby dana osoba została ponownie zaszczepiona, tak jakby nigdy nie otrzymała szczepionki przeciwko COVID-19. Osoby, które powinny otrzymać trzecią dawkę szczepienia podstawowego, to pacjenci, którzy przebyli przeszczepienie nie więcej niż 24 miesiące przed podaniem pierwszej albo drugiej dawki; trzecią dawkę najlepiej podać po upływie co najmniej ośmiu tygodni od podania drugiej dawki. Pacjenci, w przypadku których upłynęło więcej niż 24 miesiące, powinni otrzymać dawkę przypominającą nie wcześniej niż sześć miesięcy po zakończeniu szczepienia podstawowego (EBMT 2021; Zielona Księga NHS England 2021).

W grudniu 2021 r. wprowadzono do obrotu dwa nowe leki przeznaczone do stosowania w leczeniu niehospitalizowanych pacjentów dorosłych i dzieci w wieku >12 lat: neutralizujące przeciwciała monoklonalne i lek przeciwwirusowy. Dane wykazały, że sotrowimab podawany pacjentom niehospitalizowanym z chorobą o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego i z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka powodował obniżenie ryzyka względnego hospitalizacji albo zgonu o 85% (Gupta i wsp. 2021). W badaniu fazy III MOVE-OUT prowadzonym przez firmy Merck i Ridgeback (2021) również wykazano obniżenie o 30% ryzyka względnego wystąpienia złożonego głównego punktu końcowego w postaci hospitalizacji albo zgonu do 29. dnia. Sotrowimab to neutralizujące przeciwciała monoklonalne, które blokuje wnikanie wirusa do zdrowych komórek i usuwa zakażone komórki, i które jest podawane dożylnie (500 mg jednokrotnie),

a molnupirawir (800 mg co 12 godzin przez pięć dni) to lek przeciwwirusowy podawany doustnie, jeśli sotrowimab jest przeciwwskazany albo jego podanie jest niemożliwe. Kryteria włączenia to zakażenie SARS-CoV-2 potwierdzone metodą PCR w ciągu pięciu dni, wystąpienie objawów COVID-19 w ciągu ostatnich pięciu dni oraz przynależność do grupy najwyższego ryzyka. Do tej grupy ryzyka zaliczani są pacjenci po przeszczepieniu autologicznym, przeszczepieniu allogenicznym i leczeniu z zastosowaniem CAR-T. Kryteria wyłączenia to konieczność hospitalizacji pacjenta z powodu zakażenia albo konieczność rozpoczęcia podawania dodatkowego tlenu konkretnie w celu leczenia objawów COVID-19. Wykluczone są również dzieci w wieku poniżej 12 lat i o masie ciała poniżej 40 kg (Zielona Księga NHS England 2021).

8.4.1.6 Znaczenie dla personelu pielęgniarskiego

Na całym świecie jest 43,5 miliona pracowników ochrony zdrowia, z czego 2 miliony stanowią pielęgniarki (Światowa Organizacja Zdrowia 2020).

W okresie pandemii pracownicy ochrony zdrowia doznawali stresu fizycznego i emocjonalnego. Rozpoznanie obejmowały: stres moralny (Turale i wsp. 2020), lęk, depresję i zaburzenie stresowe pourazowe (post-traumatic stress disorder, PTSD) (Morley i wsp. 2020). Stany te wymagały wsparcia psychologicznego, emocjonalnego i fizycznego. Ponadto przenoszenie personelu nasilało stan niepokoju, potencjalnie z powodu braku obeznania z nową rolą (Centra Kontroli i Prewencji Chorób 2020). Czynniki te mogą skutkować zahamowaniem naturalnego procesu przeżywania żałoby i straty, a w dłuższej perspektywie mogą prowadzić do szybszego wypalenia zawodowego (Ayanian 2020).

W tym okresie podkreślano, że zgodnie z Międzynarodowym Kodeksem Etyki (ICN 2012) w opiece pielęgniarskiej:

istnieje poszanowanie praw człowieka, w tym praw kulturowych, prawa do życia i wyboru, do poszanowania godności i bycia traktowanym z szacunkiem (Turale i wsp. 2020).

Pracownicy ochrony zdrowia starają się równoważyć swoje obowiązki w zakresie działania w dobrej wierze i obowiązek opieki nad pacjentami z prawami i obowiązkami w zakresie przeciwdziałania niedociągnięciom w systemach opieki zdrowotnej w sposób zgodny z prawami i obowiązkami w zakresie chronienia siebie samych i swoich bliskich (Morley i wsp. 2020).

Podczas pandemii krytyczne znaczenie ma również liczebność personelu pielęgniarskiego. Chociaż ze względu na brak możliwości dokładnego przewidzenia,

ile pielęgniarek może zachorować albo wymagać kwarantanny, istnieje potrzeba dostosowania do kontekstu i płynności, to dostępnych jest bardzo niewiele wytycznych dotyczących optymalnej albo minimalnej liczby personelu na potrzeby faz przygotowawczych, rozpoczęcia triażu czy zapewniania odpowiedniej opieki kryzysowej (Morley i wsp. 2020). Wyniki leczenia pacjentów są bezpośrednio związane z liczebnością personelu pielęgniarskiego (Aiken 2011, 2017).

Reakcje systemów opieki zdrowotnej i polityczne na COVID-19 szybko się zmieniają; personel pielęgniarski i inni pracownicy ochrony zdrowia odgrywają ważną rolę, przyjmując proaktywne podejście do udziału w planowaniu działań związanych z pandemią w swoich organizacjach opieki zdrowotnej w ramach zespołów wielospecjalistycznych. Bardzo ważne jest, aby personel pielęgniarski regularnie odświeżał sobie zalecenia instytucji, kolegów specjalistycznych, stanowe i rządowe oraz postępował zgodnie z nimi. Działania powinny być poddawane ciągłej weryfikacji, która będzie odzwierciedlać polityki organizacji, miejscowe, stanowe i krajowe (z uwzględnieniem kryteriów wykonywania badań w kierunku COVID-19, samoizolacji, dystansu społecznego, kwarantanny i środków ochrony indywidualnej [ŚOI]) (Paterson i wsp. 2020; Tabela 8.2).

Nadejście pandemii ujawniło niejednokrotnie brak przygotowania na poziomie organizacyjnym, ale mimo to w wyniku reorganizacji działań i zarządzania dostępnymi zasobami udało się zapewnić optymalne leczenie pacjentów w tym okresie.

Z tej pandemii można wyciągnąć wiele nauk, począwszy od potrzeby poprawy praktyki pielęgniarskiej i przyczynienia się do kształtowania polityk poprzez badania oparte na dowodach oraz strategię upodmiotowienia. Ponadto „konieczne jest osiągnięcie lepszego zrozumienia uzasadnionych etycznie oczekiwań dotyczących tego, czego społeczeństwo, pracodawcy i współpracownicy mogą racjonalnie oczekiwać od personelu pielęgniarskiego w sytuacjach zagrożenia dla zdrowia publicznego”. Personel pielęgniarski będzie wciąż potrzebować znacznej odwagi moralnej i odporności do pracy podczas pandemii COVID-19 w szpitalach, przychodniach, domach opieki i społecznościach na całym świecie oraz ponad granicami i w różnych kulturach (Turale i wsp. 2020).

W momencie tworzenia niniejszego dokumentu SARS-CoV-2 wciąż pozostaje istotnym problemem. Wszyscy pacjenci są poddawani badaniom przesiewowym przed przyjęciem do szpitala, przy czym miejscowe praktyki mogą się różnić pod względem

dokładnych ram czasowych. Jeśli pacjent uzyska dodatni wynik badania metodą PCR, przeszczepienie zostanie wstrzymane, nawet w przypadku braku objawów. W populacji ogólnej uznaje się, że osoby zakażone przestają zarażać po 10 dniach. Zalecenia CDC w Stanach Zjednoczonych sugerują, że pacjenci mogą nadal wytwarzać cząstki wirusa SARS-CoV-2 zdolne do replikacji po upływie ponad 20 dni i zalecają strategię postępowania opartą na badaniach, w tym wymóg uzyskania dwóch ujemnych wyników badań w odstępie co najmniej 24 godzin po ustąpieniu objawów przez co najmniej 24 godziny i złagodzeniu innych objawów, a jeśli pacjent nadal uzyskuje dodatni wynik badania metodą PCR po upływie 30 dni, należy rozważyć przeprowadzenie dodatkowych badań (EBMT 2021).

8.5 Powikłania ze strony układu oddechowego

Powikłania płucne są główną przyczyną powikłań po przeszczepieniu i zgonów u biorców HSCT (Alsharif 2009; Roychowdhury i wsp. 2005). Powikłania płucne po przeszczepieniu są klasyfikowane jako zakaźne albo niezakaźne. Odsetek powikłań jest istotnie niższy w grupie biorców przeszczepów autologicznych niż w grupie biorców przeszczepów allogenicznych. Wynika to z braku ryzyka wystąpienia GvHD w przypadku przeszczepów autologicznych, rzadkiego stosowania leków immunosupresyjnych takich jak cyklosporyna czy takrolimus, a także braku radioterapii w schemacie kondycjonowania wstępnego (Ho i wsp. 2001; Kotloff i wsp. 2004). Metody, które pracownicy ochrony zdrowia mogą stosować w celu poprawy wyników leczenia w grupie biorców przeszczepów autologicznych i allogenicznych, obejmują podnoszenie świadomości klinicznej, poprawę diagnostyki, skrócenie czasu do interwencji medycznej i kontynuację badań interdyscyplinarnych (Stephens 2013). Spektrum powikłań płucnych u biorców przeszczepów będzie się nadal zmieniać, częściowo ze względu na szybkie postępy w leczeniu wspomagającym, rosnący wiek biorców przeszczepów, nowe leki przeciwwirusowe i przeciwgrzybicze oraz coraz częstsze profilaktyczne stosowanie antybiotyków o szerokim spektrum działania po przeszczepieniu (Sharma i wsp. 2005). Prawdziwym kluczem do zmniejszenia zachorowalności i śmiertelności w populacjach pacjentów dorosłych i pediatrycznych poddawanych HSCT pozostają jednak skuteczne techniki diagnostyczne (Stephens 2013).

Tabela 8.2 Zalecenia dotyczące ŚOI na podstawie publikacji Paterson i wsp. (2020)

Zalecenia tymczasowe Stowarzyszenia Pielęgniarek Onkologicznych (Oncology Nursing Society, ONS) dotyczące stosowania ŚOI podczas świadczenia opieki i podawania niebezpiecznych leków przeciwnowotworowych

ŚOI	Zalecenia ONS	Zalecenia tymczasowe związane z COVID-19
Fartuchy	Jednorazowe powlekane polietylenem	Zwykłe fartuchy jednorazowe (wodoodporne) Fartuchy z tkaniny (prane w placówce)*
Maski	Maska z osłoną twarzy i oczu wymagana tylko w przypadku prawdopodobieństwa rozprysku i do usuwania rozlanych płynów	Maski N95 powinny być zarezerwowane dla pacjentów objawowych albo z dodatnim wynikiem badania w kierunku COVID-19, niebezpiecznych wycieków i ich usuwania Aparaty oddechowe z wymuszonym przepływem powietrza (powered air purifying respirators, PAPR)
Ochrona oczu	Maska z osłoną oczu albo okularami ochronnymi w przypadku prawdopodobieństwa rozprysku i do usuwania rozlanych płynów	Aparaty oddechowe z maskami pełnotwarzowymi albo PAPR
Rękawice	Podwójne rękawice przebadane pod kątem stosowania z chemioterapeutykami	Pojedyncze rękawice przebadane pod kątem stosowania z chemioterapeutykami, podwójne standardowe rękawice diagnostyczne albo pojedyncze standardowe rękawice diagnostyczne
Ochroniacze na buty Bezpieczne obchodzenie się z lekami z listy NIOSH	Używać wyłącznie w obszarach przygotowywania leków Fartuch powlekany polietylenem i podwójne rękawice przebadane pod kątem stosowania z chemioterapeutykami (jednorazowo na potrzeby rozpoczęcia albo zakończenia wlewu chemioterapeutyku)	Obuwie nadające się do prania używane tylko w pracy Używać jednego fartucha na każdego pacjenta – między użyciami wieszać fartuch wywrócony na lewą stronę w pobliżu pacjenta i z dala od powierzchni Jedna pielęgniarka wykonuje wszystkie czynności związane z zakończeniem wlewu chemioterapeutyku Używać tylko rękawic (nie fartucha) w przypadku mniej niebezpiecznych leków

* Do celów kontroli zakażeń i w przypadku bezpiecznych leków.

Przedrukowano z czasopisma: Seminars in Oncology Nursing, tom 36, wydanie 3, C. Paterson, i wsp. Oncology Nursing During a Pandemic: Critical Reflections in the Context of COVID-19 [Pielęgniarstwo onkologiczne w czasie pandemii: krytyczna refleksja w kontekście COVID-19], 151028, Copyright 2020, za zgodą Elsevier

Zakażenia płuc są najczęstszą przyczyną chorób zakaźnych po HSCT i były zgłaszane u większości biorców, a ich śmiertelność wynosi 20% (Cooke i wsp. 2008; Zuccotti i wsp. 2005). Główną przyczyną zakażenia jest stan ciężkich zaburzeń odporności u pacjentów wynikający z procesu chorobowego (złośliwego albo niezłośliwego), schematów kondycjonowania (niemieloablacyjnych i mieloablacyjnych) oraz profilaktyki immunosupresyjnej mającej na celu zapobieganie i leczenie GvHD. W badaniu autorstwa Escuissato i wsp. (2005) dokonano przeglądu wyników badań TK u pacjentów po przeszczepieniu i stwierdzono, że u biorców po przeszczepieniu najczęściej występowały zakażenia wirusowe (51%), a w dalszej kolejności zakażenia bakteryjne (23%), grzybicze (19%) i pierwotniakowe (mniej niż 1%). W 5%

przebadanych przypadków u pacjentów stwierdzono jednoczesną obecność dwóch lub większej liczby czynników zakaźnych.

8.5.1 Typowy początek powikłań płucnych po przeszczepieniu komórek macierzystych

Typowy początek powikłań płucnych po HSCT podzielono na trzy etapy w oparciu o informacje przedstawione w następujących publikacjach: Antin i Raley (2009) Camus i Costabel (2005), Coomes i wsp. (2010), Polovich i wsp. (2009) oraz Soubani i Pandya (2010).

Od dnia 0 do dnia 30	
Zakażenia i powikłania związane ze schematem kondycjonowania i neutropenią	Obrzęk płuc Wysięk opłucnowy Poprzeloczeniowa ostra niewydolność oddechowa Zespół związany z idiopatycznym zapaleniem płuc Zespół wszczepienia Rozlane krwawienie pęcherzykowe Aspergiloza Kandydemia (sepsa wywołana przez grzyby z rodzaju <i>Candida</i>) i kandydoza (zakażenia uogólnione wywołane przez grzyby z rodzaju <i>Candida</i>) Wirusy układu oddechowego – wirus syncytium nabłonka oddechowego, wirus paragrypy, wirus grypy Bakterie pochodzenia żołądkowo-jelitowego Zakażenia związane z centralnym cewnikiem żylnym Zespół ostrej niewydolności oddechowej (acute respiratory distress syndrome, ARDS) Toksyczność płucna związana z chemioterapią
Od dnia 31 do dnia 100	
Klasyczne zakażenia oportunistyczne i powikłania	Choroba zarostowa żył płucnych (z powodu zespołu niedrożności zatokowej wątroby) Rozlane krwawienie pęcherzykowe Cytomegalowirus Aspergiloza Zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis carinii</i> Wirusy układu oddechowego – wirus syncytium nabłonka oddechowego, wirus paragrypy, wirus grypy Toksooplazmoza ARDS Zespół związany z idiopatycznym zapaleniem płuc Toksyczność płucna związana z chemioterapią
Po dniu 100	
Zakażenia wywołane przez organizmy otoczkowe	Aspergiloza Wirusy układu oddechowego – wirus syncytium nabłonka oddechowego, wirus paragrypy, wirus grypy Wirus ospy wietrznej i półpaśca Cytomegalowirus Zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis carinii</i> Potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna Zapalenie płuc ARDS Zarostowe zapalenie oskrzelików Zarostowe zapalenie oskrzelików z organizującym się zapaleniem płuc Toksyczność płucna związana z chemioterapią

8.5.2 Diagnostyka

Techniki diagnostyki chorób płuc u pacjentów poddawanych HCT są podobne do technik stosowanych u pacjentów niepoddawanych przeszczepieniu. Najpopularniejszymi mniej inwazyjnymi opcjami są zdjęcia rentgenowskie (RTG) klatki piersiowej i badanie klatki piersiowej metodą tomografii komputerowej (TK). Badania TK są szczególnie przydatne w porównaniu z dwuwymiarowymi zdjęciami RTG, ponieważ mogą uwidocznić zmiany ostre i przewlekłe w miąższu płuc. Badania TK układu oddechowego polegają na wykonywaniu zdjęć tkanki płuc w przekroju poprzecznym przy użyciu rekonstrukcji o wysokiej częstotliwości przestrzennej podczas wdechu i wydechu (Stephens 2013).

Zmiany takie jak guzki, „zaciemnienia” i „szklisty” wygląd sygnalizują lekarzowi i personelowi radiologicznemu konieczność rozważenia dodatkowej diagnostyki (Truong i wsp. 2010). Może ona obejmować pobieranie próbek płwociny, bronchoskopię z płukaniem oskrzelowo-płucnym (bronchoalveolar lavage, BAL) albo bez niego, otwartą biopsję płuca i biopsję igłową (Kaplan i wsp. 2011; Truong i wsp. 2010).

Próbki płwociny mogą być pobierane przez personel pielęgniarski, lekarzy albo terapeutów oddechowych zgodnie z protokołami programów przeszczepiania. Możliwość wykrycia wirusów układu oddechowego jest w dużym stopniu zależna od rodzaju pobranej próbki, czasu pobrania po wystąpieniu objawów klinicznych, wieku pacjenta oraz transportu i przechowywania próbki przed wykonaniem badań. Do badań nadaje się szereg różnych rodzajów próbek z górnych dróg oddechowych, w tym popłuczyny z nosogardła, aspiraty z nosogardła i wymazy z nosogardła, które umieszcza się w pożywkach transportowych do wirusów (Specter 2009; Storch 2000). Odkrztuszanie we wczesnych godzinach porannych albo po zabiegu w obrębie układu oddechowego może być najłatwiejsze dla pacjenta ze względu na naturalne nagromadzenie wydzieliny w tym czasie. Zwykle do odpowiedniej analizy laboratoryjnej wymagane jest około 15 ml płwociny (Murray i wsp. 2010). Płwocinę można również pobrać podczas bronchoskopii. W niektórych przypadkach podczas bronchoskopii wykonuje się płukanie oskrzelowo-płucne (BAL). BAL polega na podaniu płynu (zwykle jałowego fizjologicznego roztworu soli) do konkretnego obszaru dolnych dróg oddechowych, a następnie natychmiastowym odesianiu płynu przez bronchoskop do jałowego pojemnika na próbkę. BAL umożliwia wykrycie i scharakteryzowanie szeregu patogenów układu oddechowego, w tym wirusów, grzybów i bakterii, i jest uznawane za główny mechanizm diagnostyczny zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis carinii*

Tabela 8.3 Inne wirusy wywołujące zakażenia u pacjentów poddawanych allo-HCT

Rinowirus	Rola leczenia jest ograniczona ze względu na brak leków i randomizowanych badań z grupą kontrolną
Grypa	Oseltamiwir +/- zanamiwir (w badaniach i w niektórych ograniczonych obszarach Europy stosuje się dożylnie peramiwir, fawipirawir)
Wirus syncytium nabłonka oddechowego	Rybawiryna (w badaniach i w Europie stosuje się paliwizumab)
Wirus paragrypy	Rybawiryna +/- IVIg w niektórych ośrodkach
Metapneumowirus	Rybawiryna +/- IVIg w niektórych ośrodkach
Koronawirus	Rola leczenia jest ograniczona ze względu na brak leków i randomizowanych badań z grupą kontrolną
Bokawirus	Rola leczenia jest ograniczona ze względu na brak leków i randomizowanych badań z grupą kontrolną

(obecna nazwa: *Pneumocystis jirovecii*) (Forslöv i wsp. 2010). U pacjentów ze zmianami ogniskowymi w płucach, aspergilozą albo GvHD z zajęciem płuc za metodę diagnostyczną pierwszego rzutu uznaje się biopsję aspiracyjną cienkoigłową (Gupta i wsp. 2021).

U pacjentów po allo-HCT również inne powszechnie występujące wirusy wywołują zakażenia (wymienione w Tabeli 8.3), które mogą skutkować poważną chorobą i ostatecznie hospitalizacją. W wielu ośrodkach wykonuje się badania przesiewowe w ich kierunku w ramach panelu PCR podczas oceny chorych z objawami nieżytu nosa czy objawami ze strony lub układu oddechowego. Dostępne możliwości leczenia są często ograniczone i brakuje rzetelnych danych na poparcie ich stosowania.

8.6 Zakażenia bakteryjne

8.6.1 Bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne

W pierwszej fazie po allo-HCT zakażenia bakteryjne mają dwa główne źródła: endogenna flora przewodu pokarmowego (przeważnie organizmy Gram-dodatnie) i cewniki naczyniowe (przeważnie organizmy Gram-ujemne).

Na wczesnych etapach bardzo ważną rolę odgrywa profilaktyka przeciwbakteryjna, a także mycie rąk i higiena jamy ustnej.

Zalecane strategie zapobiegania transmisji bakterii związanej z opieką zdrowotną to szybka identyfikacja laboratoryjna, przestrzeganie środków ostrożności w zakresie kontaktu i rygorystyczna higiena rąk. Droższe strategie uwzględniają wydzielenie osobnego

sprzętu i personelu.

Zakażenia bakteryjne występują najczęściej w pierwszym miesiącu, ale mogą wystąpić w dowolnym momencie. Zarówno organizmy Gram-ujemne, jak i organizmy Gram-dodatnie mogą wywoływać zapalenie płuc oraz wiązać się z istotną zachorowalnością i śmiertelnością u biorców HCT (Tripathi i Sapra 2021). Do najczęstszych drobnoustrojów należą: *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Acinetobacter*, *Staphylococcus aureus*, gronkowiec koagulazoujemny, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans* i *Enterococcus*. Należy również zdawać sobie sprawę z ryzyka zakażeń *Mycoplasma* i Chlamydia; często stosowane fluorochinolony stanowią leczenie empiryczne zakażeń tymi organizmami. Inne przyczyny późno występującego zapalenia płuc, których nie należy pomijać, to m.in. *Nocardia*, *Listeria* i *Actinomyces*.

Grupa enterokoków to Gram-dodatnie tlenowce; zaliczają się tu enterokoki oporne na wankomycynę (vancomycin-resistant Enterococci, VRE), gronkowiec koagulazoujemny (coagulase-negative Staphylococcus, CNS), *Staphylococcus aureus*, gronkowiec złocisty oporny na metycylinę (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA), *Streptococcus viridans* i *Streptococcus pneumoniae*. Są to beztlenowce fakultatywne, które są widoczne pod mikroskopem w postaci pojedynczych par i krótkich łańcuchów, i są elementem prawidłowej flory przewodu pokarmowego. U biorców przeszczepów zakażenia enterokokowe są zwykle zakażeniami szpitalnymi i na ogół mają postać zakażeń inwazyjnych w okresie bezpośrednio po przeszczepieniu, głównie w wyniku przemieszczenia endogennych bakterii Gram-dodatnich.

Organizmy wielolekooporne (Multi-drug Resistant Organism, MDRO) to organizmy oporne na związki przeciwbakteryjne, które stanowią narastający problem w dziedzinie zdrowia publicznego. W populacjach pacjentów hematologicznych często występuje bakteriemia wywołana przez oporne szczepy *Escherichia coli* i *Klebsiella pneumoniae*, a także stwierdza się szczepy *K. pneumoniae* wytwarzające karbapenemazy (*K. pneumoniae* carbapenemase, KPC). Obserwuje się wzrost częstości występowania enterokoków opornych na wankomycynę, które są odpowiedzialne za nawet 41% wszystkich przypadków bakteriemii wywołanej przez bakterie Gram-dodatnie (Trubiano i wsp. 2013).

W 2020 roku Światowa Organizacja Zdrowia ogłosiła, że oporność na środki przeciwdrobnoustrojowe jest globalnym zagrożeniem wymagającym podjęcia pilnych działań.

W Tabeli 8.4 opisano główne cechy każdej z wymienionych bakterii oraz określono, czy dany organizm jest Gram-dodatni czy Gram-ujemny i czy jest klasyfikowany jako MDRO.

Tabela 8.4 Charakterystyka bakterii

	Gram-dodatnie/ Gram-ujemne	MDRO (T/N)	Główne cechy charakterystyczne
Enterokoki	G ⁺	T	Element prawidłowej flory przewodu pokarmowego. Zakażenia są zwykle zakażeniami szpitalnymi i na ogół mają postać zakażeń inwazyjnych w okresie bezpośrednio po przeszczepieniu.
Enterokoki oporne na wankomycynę (VRE)	G ⁺	T	VRE są głównymi organizmami wywołującymi bakteriemie przed przeszczepieniem u biorców HSCT. Działania w zakresie kontroli zakażeń powinny obejmować środki ostrożności dotyczące kontaktu oraz wymóg badań w ramach czynnego nadzoru epidemiologicznego (Kamar i wsp. 2014). Izolacja kontaktowa może wiązać się z lękiem i depresją u pacjentów (Alanio i wsp. 2016).
Gronkowce koagulazoujemne (CNS)	G ⁺	N	Członkowie rodziny Micrococcaceae; na zakażenia CNS szczególnie narażeni są pacjenci z CVC.
<i>Staphylococcus aureus</i>	G ⁺	T	Gronkowiec złocisty wrażliwy na metycylinę (Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> , MSSA) i gronkowiec złocisty oporny na metycylinę (MRSA) są głównymi przyczynami zakażeń po przeszczepieniu (Garzoni 2009).
Gronkowiec złocisty oporny na metycylinę (MRSA)	G ⁺	T	Szczep <i>S. aureus</i> oporny na metycylinę. Powoduje zmiany skórne, zapalenie kości i szpiku, zapalenie wsierdza i czyracznosc. Ośrodki wykonujące HSCT powinny przestrzegać rygorystycznych praktyk kontroli zakażeń, mycia rąk, środków ostrożności w zakresie kontaktu. MRSA jest przenoszony przez zakażonych albo skolonizowanych pacjentów, bądź skolonizowanych pracowników ochrony zdrowia.
<i>Streptococcus viridans</i>	G ⁺	N	Element prawidłowej mikroflory, występuje głównie w jamie ustnej, ale także w górnych drogach oddechowych, przewodzie pokarmowym i żeńskim układzie rozrodczym. Najczęstszym objawem u biorców przeszczepu szpiku kostnego jest sepsa (Ihendyane i wsp. 2004).
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	G ⁺	N	Powoduje istotną zachorowalność i śmiertelność we wszystkich grupach wiekowych. Jest to zakażenie pozaszpitalne, występujące po upływie kilku miesięcy albo kilku lat od przeszczepienia w postaci zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych albo piorunującej sepsy.
Enterobacteriaceae	G ⁻		Drobnoustroje kolonizujące jelita, które dzielą się na dwie grupy: fermentujące laktozę i niefermentujące laktozy.
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	G ⁻	N	Kolonizuje przewód pokarmowy, skórę i nosogardło. <i>K. pneumoniae</i> jest znana z bycia „kolekcjonerem” mechanizmów oporności wielolekowej, takich jak „karbapenemazy” (Tzouveleakis i wsp. 2012).
Szczepy <i>Klebsiella pneumoniae</i> wytwarzające karbapenemazy (carbapenemase-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> , CP-Kp)	G ⁻	T	Występują u pacjentów z immunosupresją, stanowią wyzwanie pod względem wyników leczenia i postępowania (Girmentia i wsp. 2019). Więcej informacji znajduje się w wytycznych CDC https://www.cdc.gov/hai/organisms/crc/crc-facilities.html .
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	G ⁻	T	Globalnie ma zdolność do nabywania odporności na wszystkie tradycyjnie skuteczne leki. Pacjenci z ciężką kolonizacją przewodu pokarmowego stanowią ważny rezerwuar zakażeń endogennych, a także źródło transmisji poziomej na innych pacjentów; u pacjentów z nowotworami hematologicznymi po chemioterapii następuje zazwyczaj kolonizacja jelit przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .
<i>Acinetobacter baumannii</i>	G ⁻	N	Cechuje się zdolnością do przetrwania na suchych, nieożywionych powierzchniach przez długi czas. Może wykazywać oporność na wiele leków przeciwbakteryjnych. Aby zapobiegać zakażeniom tymi bakteriami, należy koniecznie zidentyfikować i wyeliminować częste źródła skażenia oraz zoptymalizować izolację kontaktową i higienę rąk (Lin i wsp. 2014).
<i>Clostridium difficile</i>	G ⁻	T	Głównym objawem zakażenia <i>C. difficile</i> (<i>C. difficile</i> infection, CDI) jest biegunka. Czynnikiem ryzyka CDI są: ekspozycja na leki przeciwbakteryjne o szerokim spektrum działania, napromienianie całego ciała, długotrwała hospitalizacja, stan obniżonej odporności, podeszły wiek i podrażnienie błony śluzowej jelit przez chemioterapeutyki (Gu i wsp. 2015). Leczenie zakażeń wywołanych przez te bakterie wymaga szczególnej uwagi, co opisano w punkcie „Kontrola i leczenie zakażeń”. W leczeniu pierwszego rzutu stosuje się doustnie metronidazol lub wankomycynę (Kamboj i Shah 2019).

8.7 Kontrola i leczenie zakażeń

Clostridium difficile i MDRO.

Opracowano na podstawie: Weston (2013).

8.7.1 Izolacja

- W przypadku potwierdzenia wyniku dodatniego badania na obecność toksyn *Clostridium difficile* (CD) i MDRO u pacjenta z biegunką, który nie został jeszcze odizolowany, pacjenta należy przenieść do sali jednoosobowej z własną łazienką albo przenośnym krzesłem toaletowym z basenem sanitarnym.
- Na drzwiach należy umieścić informację o izolacji.
- Personel pielęgniarski opiekujący się pacjentem powinien poinformować zespół ds. profilaktyki i kontroli zakażeń.
- Izolację można przerwać, gdy pacjent pozostaje bezobjawowy przez 48 godzin i oddaje „prawidłowe” stolce.

8.7.2 Sprzęt i sprzątanie

- Należy używać sprzętu wydzielonego dla danego pacjenta, w tym jednorazowych mankietów do pomiaru ciśnienia krwi i stazy.
- Podłogi, baseny sanitarne, toalety i ramy łóżka są narażone na największe zanieczyszczenie odchodami; ważne jest, aby oddział nie był zagrażony, aby ułatwić dokładne i skuteczne sprzątanie oddziału.
- Przy wypisie albo przeniesieniu pacjenta należy koniecznie dokładnie wyczyścić pomieszczenie przy użyciu środka zawierającego dostępny chlor w stężeniu 1000 ppm lub środka sporobójczego.

8.7.3 Higiena rąk

- Pacjentowi należy pomagać w higienie rąk po skorzystaniu z toalety albo basenu sanitarnego oraz przed jedzeniem, jeśli nie jest on w stanie samodzielnie umyć rąk.
- Pracownicy ochrony zdrowia muszą myć ręce wodą z mydłem po kontakcie z pacjentem albo jego otoczeniem. Płyny ani żele do dezynfekcji rąk na bazie alkoholu nie są skuteczne przeciwko sporom

8.7.4 Środki ochrony indywidualnej (ŚOI)

- Przed wejściem do sali pacjenta należy założyć rękawice i fartuch.
- Przed opuszczeniem sali pacjenta należy zdjąć fartuch i rękawice.
- Przed założeniem i po zdjęciu rękawic należy odkażić ręce.
- Należy dopilnować, aby wszyscy pracownicy ochrony zdrowia i odwiedzający nosili i utylizowali ŚOI w odpowiedni sposób.

8.7.5 Odpady i tekstylia

- Wszelkie odpady kliniczne i tekstylia, w tym pościel i zasłony (jeśli są używane), należy uznawać za skażone i odpowiednio z nimi postępować.

8.7.6 Przenoszenie pacjentów

- Pacjentów zakażonych CD i MDRO nie należy przenosić na inne oddziały w szpitalu, chyba że w celu izolacji albo w przypadku konieczności zapewnienia specjalistycznej opieki na innym oddziale.
- Gdy pacjenci muszą udać się na inny oddział w celu przeprowadzenia niezbędnych badań, pielęgniarka opiekująca się pacjentem ma obowiązek poinformować oddział przyjmujący z wyprzedzeniem o statusie zakażenia CD danego pacjenta; jeżeli to możliwe, pacjenci objawowi powinni być przyjmowani pod koniec sesji diagnostycznej i kierowani do badania dopiero w momencie, gdy jednostka jest gotowa ich przyjąć. Należy unikać sytuacji, w której pacjent oczekuje razem z innymi pacjentami w poczekalni.
- Wiadomo, że spory CD skażają środowisko, są odporne na standardowe środki dezynfekujące i są zdolne do przetrwania przez długi czas na suchych powierzchniach. Roztwory wybielacza o stężeniu 10% mają działanie sporobójcze i należy je stosować do odkażania otoczenia w przypadku ognisk epidemicznych.

Połączenie rygorystycznej higieny rąk i środków ostrożności w zakresie kontaktu (rękawice i fartuch) istotnie zmniejsza częstość występowania zakażeń CD (Dubberke i Riddle 2009).

W leczeniu nawracających CDI stosuje się ponadto fidaksomycynę, probiotyki, dożylnie immunoglobuliny i przeszczep mikrobioty jelitowej.

8.8 Przeszczep mikrobioty jelitowej

Mikrobiota jelitowa to złożona społeczność drobnoustrojów, które żyją w przewodzie pokarmowym; w ciągu ostatnich dziesięciu lat popularność zyskują przeszczepy mikrobioty jelitowej (Gomaa 2020).

Leczenie z zastosowaniem mikrobioty jelitowej to technika polegająca na przeniesieniu do przewodu pokarmowego świeżego kału od zdrowego dawcy.

Przeszczepienie mikrobioty jelitowej (faecal microbiota transplantation, FMT) okazało się w szczególności niezwykle skutecznym sposobem leczenia nawracających zakażeń *Clostridioides difficile*, których nie udaje się wyleczyć samymi antybiotykami (Khoruts i wsp. 2021).

8.9 Zakażenia grzybicze

Inwazyjne choroby grzybicze są główną przeszkodą dla pacjentów po przeszczepieniu i są główną przyczyną śmiertelności związanej z chorobami płuc (Ji i wsp. 2011). Pacjenci są narażeni na ryzyko w kilku momentach: w okresie przed przeszczepieniem charakteryzującym się neutropenią, zwłaszcza jeśli występuje u nich zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i przerwana jest ciągłość bariery śluzówkowej; w okresie przyjmowania się przeszczepu, gdy nie powróciła jeszcze odporność zależna od limfocytów T, a także później w przypadku występowania przewlekłej postaci GvHD, która powoduje opóźnienie rekonstrukcji układu odpornościowego. *Aspergillus* jest najczęstszą i najbardziej zjadliwą przyczyną grzybiczego zapalenia płuc po HCT (Blaes i wsp. 2009; Wilson i wsp. 2009). Inne zakażenia grzybicze dróg oddechowych u pacjentów po HCT, szczególnie tych poddawanych kondycjonowaniu mieloablacyjnemu, są wywoływane m.in. przez gatunki z rodzajów *Malassezia*, *Zygomycetes* i *Candida* (Wilson i wsp. 2009). Objawy mogą obejmować gorączkę, dyskomfort pochodzenia opłucnowego w klatce piersiowej i duszność.

8.9.1 Rozpoznanie

- W badaniach obrazowych widoczne są guzki albo nacieki o wyglądzie jam.
- W badaniu TK klatki piersiowej może być widoczny klasyczny „objaw halo”, ale badania obrazowe mogą nie być pomocne.
- Użyteczne może być BAL.
- Pomocne mogą być badania na obecność galaktomannanu i beta-glukanu, ale nie zawsze przynoszą one jednoznaczne informacje.

8.10 Prątki

Badanie przy użyciu oczyszczonej pochodnej białkowej (purified protein derivative, PPD) często nie jest pomocne po allogenicznym przeszczepieniu komórek macierzystych z powodu osłabionej reakcji nadwrażliwości typu opóźnionego. Dlatego po zastosowaniu PPD prawdopodobnie nie wystąpi reakcja skóra.

8.10.1 Rozpoznanie

W diagnostyce pomocne są posiewy z próbki płwociny/BAL i różne testy pośrednie, takie jak Quantiferon Gold.

8.11 *Pneumocystis jirovecii*

8.11.1 Wprowadzenie

Pneumocystis jirovecii jest nietypowym grzybem, który powoduje ciężkie zapalenie płuc (*Pneumocystis jirovecii* pneumonia, PJP) u pacjentów z obniżoną odpornością. *Pneumocystis*, początkowo klasyfikowany jako pierwotniak, a w 1988 roku uznany za grzyba, nie może być namnażany w hodowli, a dla osób z PJP dostępnych jest niewiele możliwości leczenia. Jest on wszechobecny i niemal cała populacja staje się seropozytywna przed ukończeniem 2. roku życia (Thomas i Limper 2004).

8.11.2 Czynniki ryzyka

Zaleca się, aby wszyscy pacjenci poddawani przeszczepieniu allogenicznemu byli odpowiednio objęci profilaktyką PJP przez okres od sześciu miesięcy do jednego roku (albo dłużej w przypadku immunosupresji) z zastosowaniem skojarzenia trimetoprimu z sulfametoksazolem (TMP-SMX), ponieważ obniża to częstość występowania zakażeń do około 5% (Castro i wsp. 2005). Profilaktykę zwykle rozpoczyna się w momencie przyjęcia się przeszczepu albo przy wypisie, ponieważ TMP-SMX może powodować opóźnienie przyjęcia się przeszczepu.

Jeśli u pacjenta wystąpi nadwrażliwość na TMP-SMX, alternatywą jest pentamidyna w nebulizacji, atowakwon i dapson podawany doustnie (Gea-Banacloch i wsp. 2009).

8.11.3 Postać

U osób z PJP występują objawy takie jak duszności o subtelnym początku, nieznacznie podwyższona temperatura i suchy kaszel, a w badaniu klatka piersiowa jest osłuchowo czysta. Obraz ten może jednak ulec gwałtownej zmianie w przypadku wystąpienia hipoksji wymagającej przyjęcia na oddział intensywnej terapii. W badaniu RTG klatki piersiowej widoczne są obustronne okołonękowe nacieki śródmiąższowe, które w miarę postępu choroby stają się coraz bardziej jednorodne i rozlane. W badaniach metodą tomografii komputerowej (TK) widoczne są rozległe zaciemnienia typu mlecznego szkła albo zmiany torbielowate (Thomas i Limper 2004).

8.11.4 Rozpoznanie

Dzięki przestrzeganiu zasad profilaktyki możliwe jest szybkie rozpoczęcie diagnostyki i leczenia. Rozpoznanie nie powinno opierać się wyłącznie na kryteriach klinicznych albo badaniach obrazowych. Ze względu na trudności w wyhodowaniu tego drobnoustroju z próbek rozpoznanie PJP stawia się w oparciu o badanie mikroskopowe płwociny albo popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych albo badanie metodą PCR (Alanio i wsp. 2016).

8.11.5 Leczenie

W leczeniu stosuje się skojarzenie trimetoprim-sulfametoksazol i dodatkowo steroidy o działaniu ogólnoustrojowym w celu złagodzenia procesów zapalnych w płucach. W przypadku pacjentów, którzy nie tolerują skojarzenia trimetoprim-sulfametoksazol, do stosowania dopuszczone są atowakwon albo skojarzenie klindamycyny z prymachiną (Chen i wsp. 2003; Alanio i wsp. 2016).

8.12 Zakażenia i kontrola zakażeń w kontekście przeszczepienia szpiku kostnego

8.12.1 Wprowadzenie

HCT z zastosowaniem chemioterapii i radioterapii powoduje obniżenie i upośledzenie odporności. Podawanie leków immunosupresyjnych w celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepu również

przyczynia się do wysokiego ryzyka zakażeń w tej grupie pacjentów (Brown 2010).

W ostatnich latach poprawa w zakresie leczenia wspomagającego w HCT spowodowała obniżenie zapadalności na choroby zakaźne i ich śmiertelności. Jednak nadal jest miejsce na poprawę, ponieważ zakażenia wciąż są wiodącą przyczyną zachorowalności i śmiertelności w grupie pacjentów poddawanych HCT (Gratwohl i wsp. 2005).

8.12.2 Izolacja ochronna

Wykwalifikowany zespół pielęgniarstwa ma kluczowe znaczenie dla oceny, profilaktyki, wykrywania i leczenia zakażeń. Opóźnienia w rozpoznaniu zakażenia, które wynika z osłabienia odpowiedzi zapalnej, mogą prowadzić do zwiększonej podatności na zakażenia wywoływane przez szeroką gamę organizmów potencjalnie zagrażających życiu. Z tego powodu oprócz profilaktyki przeciwdrobnoustrojowej możliwe są również inne ważne strategie zapobiegania zakażeniom, na przykład stworzenie wielospecjalistycznego zespołu sieciowego specjalizującego się w środkach kontroli zakażeń (Masszi i Mank 2012).

8.12.2.1 Izolacja ochronna i sprzątnie

Ze względu na dużą liczbę pacjentów zaliczanych do grupy ryzyka wymagana jest ocena wszystkich propozycji systemów ochronnych pod względem ich skuteczności, możliwości stosowania i oszczędności kosztów (Pizzo 1981).

Centra Kontroli i Prewencji Chorób (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) wydały w 2009 r. bardzo szczegółowe zalecenia dotyczące środków ostrożności, jakie należy stosować w warunkach HCT. Obejmowały one środki takie jak izolacja ochronna, korzystanie z sal jednoosobowych i filtrowanie doprowadzanego powietrza przez centralny albo przenośny filtr wysokosprawny (High Efficiency Particulate Air, HEPA) zdolny do usuwania 99,97% cząstek o średnicy $\geq 0,3$ μm .

W przypadku autologicznego HCT nie istnieją żadne szczególne wskazania poza odniesieniem do „standardowych” środków ostrożności (przedstawionych w Tabeli 8.5) podczas każdej interakcji z pacjentem. Ochrona przy użyciu fartucha laboratoryjnego, rękawic i maski nie jest wskazana przy braku podejrzanego albo potwierdzonego zakażenia u pacjentów (Tomblyn i wsp. 2009). Skuteczność poszczególnych środków ostrożności w zapobieganiu zakażeniom u pacjentów poddawanych autologicznemu HCT nie została oceniona, ale należy przestrzegać standardowych środków ostrożności

Tabela 8.5 Standardowe środki ostrożności w zakresie kontroli zakażeń (<https://www.dhs.wisconsin.gov/ica/precautions.htm>)

Standardowe środki ostrożności	Standardowe środki ostrożności to zestaw praktyk z zakresu kontroli zakażeń stosowanych w celu zapobiegania przenoszeniu chorób, które mogą być przenoszone w wyniku kontaktu z krwią, płynami ustrojowymi, nienaruszoną skórą (w tym wysypkami) i błonami śluzowymi. Środki te należy stosować podczas opieki nad wszystkimi osobami, niezależnie od tego, czy wydają się one zakażone albo występują u nich objawy.
Higiena rąk	Higiena rąk oznacza zarówno mycie wodą z mydłem (zwykłym albo przeciwbakteryjnym), jak i stosowania żelu na bazie alkoholu do odkażania rąk. Gdy dłonie nie są wyraźnie zabrudzone, żel na bazie alkoholu jest preferowaną metodą higieny rąk podczas świadczenia opieki zdrowotnej klientom.
Środki ochrony indywidualnej (ŚOI)	ŚOI obejmują artykuły takie jak rękawice, fartuchy, maski, aparaty oddechowe i okulary ochronne stosowane do tworzenia barier chroniących skórę, odzież, błony śluzowe i drogi oddechowe przed czynnikami zakaźnymi. ŚOI są stosowane w ostateczności, gdy same praktyki pracy i techniczne środki kontroli nie są w stanie wyeliminować narażenia pracowników. Wybór artykułów do użytku zależy od rodzaju interakcji pracownika ochrony zdrowia z klientem i prawdopodobnych dróg szerzenia się chorób. Podczas dotykania krwi, płynów ustrojowych, nienaruszonej skóry, błon śluzowych i skażonych przedmiotów należy nosić rękawice. Należy zawsze nosić rękawice podczas czynności związanych z dostępem naczyniowym, takich jak wykonywanie nakłucia żyły. Należy nosić maskę chirurgiczną i okulary ochronne albo przyłbicę, jeśli istnieje rozsądna szansa, że może zdarzyć się rozpryskiwanie krwi albo płynów ustrojowych w kierunku oczu, ust czy nosa. Należy nosić fartuch, jeśli istnieje prawdopodobieństwo, że skóra albo odzież będą narażone na kontakt z krwią albo płynami ustrojowymi. Należy zdjąć ŚOI natychmiast po użyciu i umyć ręce. Ważne jest, aby zdejmować ŚOI w odpowiedniej kolejności, aby zapobiec skażeniu skóry albo odzieży.
Zapobieganie zakłuciom igłą i zranieniom ostrymi narzędziami	Bezpieczne obchodzenie się z igłami i innymi ostrymi wyrobami jest elementem standardowych środków ostrożności, które są wdrażane w celu zapobiegania ekspozycji pracowników ochrony zdrowia na patogeny przenoszone drogą krwi. Ustawa o bezpieczeństwie i profilaktyce zakłuc igłą (łącznie zewnętrzne) nakazuje stosowanie ostrych narzędzi z wbudowanymi zabezpieczeniami, gdy tylko są dostępne odpowiednie wyroby.
Czyszczenie i dezynfekcja	Miejsca opieki nad klientami, wspólne poczekalnie i inne miejsca, w których klienci mogą potencjalnie powodować skażenie powierzchni albo przedmiotów, które są często dotykane przez personel i klientów (klamki, umywalki, toalety albo inne powierzchnie i przedmioty znajdujące się w pobliżu klientów), należy regularnie czyścić przy użyciu środków dezynfekujących dopuszczonych do stosowania EPA, postępując zgodnie z instrukcjami producenta dotyczącymi ilości, rozcieńczenia i czasu kontaktu.
Higiena dróg oddechowych (etykieta kaszlu)	Klienci w poczekalniach albo innych pomieszczeniach wspólnych mogą przyczyniać się do szerzenia się zakażeń na inne osoby przebywające w tych samych pomieszczeniach albo na personel miejscowej placówki opieki zdrowotnej. W celu zapobiegania szerzeniu się chorób układu oddechowego należy promować środki mające na celu zapobieganie rozprzestrzenianiu się wydzieliny z dróg oddechowych. Do elementów higieny dróg oddechowych i etykiety kaszlu należą: Zakrywanie nosa/ust chusteczką podczas kaszlu albo kichania, bądź zasłonięcie się zgiętym łokciem, w celu do powstrzymania rozprzestrzeniania się kropelek z dróg oddechowych. Używanie chusteczek do powstrzymania rozprzestrzeniania się wydzieliny z dróg oddechowych i wyrzucanie ich do najbliższego pojemnika na odpady po użyciu. Wykonywanie higieny rąk (mycie rąk wodą z mydłem innym niż przeciwdrobnoustrojowe, stosowanie środków do dezynfekcji rąk na bazie alkoholu albo antyseptycznego płynu do mycia rąk) natychmiast po kontakcie z wydzielinami z dróg oddechowych i skażonymi przedmiotami/materiałami. Nakazywanie klientom z objawami chorób układu oddechowego zakładania maski chirurgicznej podczas oczekiwania w pomieszczeniach wspólnych, bądź natychmiastowe umieszczanie ich w gabinetach badań albo z dala od innych osób. Zapewnienie chusteczek i bezzdriwkowych pojemników do utylizacji zużytych chusteczek. Rozmieszczenie siedzisk w poczekalniach w odległości co najmniej trzech stóp od siebie, aby zminimalizować bliski kontakt pomiędzy osobami przebywającymi w tych miejscach. W poczekalniach i innych pomieszczeniach wspólnych w miejscowych placówkach opieki zdrowotnej należy zapewnić zasoby takie jak chusteczki, kosze na śmieci, żel na bazie alkoholu i maski chirurgiczne. Należy umieścić tablice dotyczące etykiety kaszlu (łącznie zewnętrzne) w miejscach widocznych dla odbiorców.
Utylizacja odpadów	
Bezpieczne praktyki wykonywania wstrzyknięć	Ogniska zakażeń wirusami zapalenia wątroby typu B i C w placówkach opieki ambulatoryjnej w Stanach Zjednoczonych sprawiły, że konieczne było ponowne zwrócenie uwagi na bezpieczne praktyki wykonywania wstrzyknięć. Wszyscy pracownicy ochrony zdrowia, którzy podają wstrzyknięcia, powinni ściśle przestrzegać zaleceń CDC.

podczas każdego kontaktu z pacjentem.

Niektóre ośrodki stosują dodatkową ochronę w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia, ale nie ma wystarczających danych, aby móc rekomendować takie działania (Tomblyn i wsp. 2009). Zgodnie z organizacją oddziału wskazana byłaby hospitalizacja pacjenta w sali jednoosobowej z własną łazienką. System wentylacji powinien zapewniać wymianę powietrza co najmniej 12 razy na godzinę i najlepiej powinien być wyposażony w filtry HEPA w celu zapobiegania zakażeniom grzybiczym przenoszonym drogą powietrzną, zwłaszcza wywołanym przez grzyby z rodzaju *Aspergillus* (Ifversen i wsp. 2021). W pomieszczeniach, w których przebywają pacjenci ze znacznie obniżoną odpornością, musi panować dodatnie ciśnienie, aby zapobiegać przedostawaniu się do pomieszczenia patogenów przenoszonych drogą powietrzną z korytarza albo z sąsiednich przestrzeni. W pomieszczeniach nie wolno przetrzymywać świeżych lub suszonych kwiatów ani roślin doniczkowych (Tomblyn i wsp. 2009). Chociaż jest mało prawdopodobne, aby kontakt z roślinami powodował inwazyjne zakażenia grzybicze u pacjentów poddawanych HCT, zaleca się, aby nie wnosić roślin i suszonych albo świeżych kwiatów do pomieszczenia podczas hospitalizacji (w tym w fazie kondycjonowania), ponieważ z ziemi roślin ozdobnych i kwiatów izolowano grzyby z rodzaju *Aspergillus*. Ponadto w wodzie z wazonów z kwiatami ciętymi stwierdzono wysoką zawartość bakterii Gram-ujemnych (*Pseudomonas*) (Tomblyn i wsp. 2009).

W przypadku pacjenta hospitalizowanego w środowisku ochronnym należy ograniczyć opuszczanie sali tylko do badań diagnostycznych i na krótki czas. Jeśli w pobliżu szpitala znajduje się plac budowy, zaleca się stosowanie maski z filtrem (N95), aby zapobiegać wdychaniu spor. Nie sformułowano zaleceń dotyczących stosowania maski z filtrem w przypadku braku prac budowlanych (Tomblyn i wsp. 2009).

8.12.2.2 Mycie rąk

Najważniejszym punktem w profilaktyce zakażeń u pacjentów hospitalizowanych pozostających w izolacji ochronnej pozostaje mycie rąk. Higiena rąk jest kluczowym elementem standardowych środków ostrożności w przypadku wszystkich rodzajów pacjentów (Tomblyn i wsp. 2009).

Wszyscy pracownicy i osoby odwiedzające muszą myć ręce przed wejściem do sali pacjenta, aby zmniejszyć ryzyko zakażenia krzyżowego.

Należy postępować zgodnie z wytycznymi dotyczącymi higieny rąk obowiązującymi w danej instrukcji. Pięć momentów higieny rąk określonych

przez Światową Organizację Zdrowia (2020) to:

1. przed dotknięciem pacjenta,
2. przed procedurą czystą/aseptyczną,
3. po narażeniu na kontakt z płynami ustrojowymi (krew, płyny ustrojowe albo wydaliny, błony śluzowe, uszkodzona skóra albo opatrunek),
4. po dotknięciu pacjenta,
5. po dotknięciu otoczenia pacjenta.

Zaleca się również, aby podczas bezpośredniego kontaktu z pacjentem nie nosić sztucznych paznokci ani przedłużanych paznokci oraz dbać o to, aby naturalne paznokcie były zawsze krótkie. Ponadto nie da się wykonać higieny rąk w sposób doskonały, jeśli nosi się duże pierścionki. Ekspertki zdecydowanie odradzają noszenie pierścionków podczas świadczenia opieki (Światowa Organizacja Zdrowia 2020).

Personel pielęgniarstwa odgrywa ważną rolę w edukowaniu rodziny, pacjenta i osób odwiedzających w zakresie skutecznego mycia rąk oraz w udzielaniu wszystkich istotnych informacji, aby zmniejszyć ryzyko zakażenia.

8.12.2.3 Sprzątanie otoczenia

Sprzątanie otoczenia odgrywa ważną rolę w profilaktyce zakażeń szpitalnych, szczególnie u pacjentów z nowotworami i innymi chorobami hematologicznymi poddawanych HCT. Personel sprząający musi być dobrze przygotowany oraz musi otrzymać odpowiednie informacje i zostać przeszkolony, ze szczególnym uwzględnieniem problemów pacjentów w stanie immunosupresji. Preferowane jest przydzielenie stałego personelu do danego oddziału w celu zapewnienia ciągłości obsługi. Pomieszczenie szpitalne należy sprzątać więcej niż raz na dobę, zwracając szczególną uwagę na kurz, który należy usuwać na mokro.

Oprawy oświetleniowe i zewnętrzne kratki wentylacyjne, otwory wentylacyjne i wszystkie powierzchnie poziome należy czyścić jednorazowymi ściereczkami zwilżonymi środkiem dezynfekującym dopuszczonym do stosowania przez Agencję ds. Żywności i Leków oraz Agencję Ochrony Środowiska. Konstrukcja i ustawienie mebli w ośrodku transplantacyjnym powinny przede wszystkim umożliwiać stworzenie i utrzymywanie środowiska wolnego od kurzu; podłogi i wykończenia powinny być zmywalne, wodoodporne, łatwe do dezynfekcji i antystatyczne (Tomblyn i wsp. 2009).

Aby umożliwić weryfikację skutecznego zmniejszenia zanieczyszczenia otoczenia w pomieszczeniach szpitalnych, należy zagwarantować okresowe monitorowanie otoczenia.

8.12.2.4 Postępowanie z pościelą

Należy codziennie wymieniać całą pościel, a poduszki i materace powinny mieć pokrowce ochronne. W trakcie pobytu w szpitalu pacjenta poddawanego HCT wystarczy prać odzież i pościel w pralce w wysokiej temperaturze (Tomblyn i wsp. 2009).

8.12.2.5 Dostęp do oddziału o niskim stopniu zanieczyszczenia otoczenia

Każdy ośrodek opracował własną politykę dotyczącą dopuszczalnej liczby osób odwiedzających i częstotliwości wizyt. Jednak wszystkie ośrodki są zgodne co do tego, że z pacjentem nie mogą mieć kontaktu osoby, u których występują zakażenia, wysypki, nudności lub wymioty, albo które niedawno były narażone na choroby przebiegające z wykwitami, takie jak ospa wietrzna czy odra (Tomblyn i wsp. 2009).

8.12.2.6 Higiena osobista

Higiena osobista jest kluczowym aspektem w przypadku pacjenta poddawanego HCT. Stanowi ona najskuteczniejszy sposób ograniczania liczby zakażeń wywołanych przez organizmy endogenne. Ważne jest, aby wyjaśnić znaczenie higieny osobistej i jej rolę w zapobieganiu zakażeniom, jak przedstawiono w Tabeli 8.6.

8.12.2.7 Zapalenie błon śluzowych jamy ustnej i przewodu pokarmowego

Zapalenie błon śluzowych jamy ustnej i przewodu pokarmowego wywołane przez chemioterapię wysokodawkową lub radioterapię nadal stanowi istotny problem kliniczny.

Pielęgnacja jamy ustnej jest ważnym aspektem w kontroli zakażeń u pacjentów po przeszczepieniu (Quinn i wsp. 2008) (patrz rozdział 10).

8.12.2.8 Wyroby do uzyskiwania centralnego dostępu żylnego

Stosowanie centralnych cewników żylnych (central venous catheters, CVC) jest związane z koniecznością długotrwałego podawania wlewów w ramach leczenia złożonego i wynika z potrzeby zapewnienia prawidłowo działającego, bezpiecznego dostępu. Cele opieki w zakresie utrzymania CVC muszą obejmować zapobieganie zakażeniom i zachowanie drożności (patrz rozdział 4).

8.12.2.9 Dieta ubogobakteryjna

Dieta ubogobakteryjna (low bacterial diet, LBD), zwana również dietą neutropeniczną czy dietą ubogodrobnoustrojową, to dieta mająca na celu zmniejszenie spożycia zanieczyszczeń bakteryjnych

Tabela 8.6 Zalecenia dotyczące higieny osobistej (Centra Kontroli i Prewencji Chorób 2020)

Kiedy	Jak	Co
Należy codziennie brać prysznic, używając łagodnego mydła w płynie z dozwolników. Po każdym wypróżnieniu należy wykonać dokładną higienę intymną, szczególnie w przypadku biegunki.	Pacjentom zaleca się, aby delikatnie pocierali skórę i starannie ją osuszyli, szczególnie w okolicy pach i pachwin, gdzie drobnoustroje bytujące na ciele mogą się namnażać, jeśli znajdują wilgotne środowisko.	Nie wolno używać gąbek ani myjek (chyba że jednorazowego użytku). Do czyszczenia zębów zaleca się używanie szczoteczek syntetycznych z miękkim włosiem.
Należy codziennie wymieniać ręczniki.	Przybory toaletowe muszą być nowe i znajdować się w zamkniętych opakowaniach. W przypadku skóry suchej i łuszczącej się pomocne może być stosowanie kremu nawilżającego na całe ciało.	W okresie hospitalizacji nie należy stosować następujących produktów: mydeł, perfum, dezodorantów i płynów po goleniu zawierających alkohol, patyczków kosmetycznych do czyszczenia uszu (pacjent powinien myć małżowiny zewnętrzne tylko wodą z mydłem), szminek.
Pacjentom należy zalecić obcięcie paznokci u rąk i stóp przed przyjęciem, ponieważ w fazie aplazji są oni bardziej podatni na zakażenia i krwawienie. Utrzymywanie krótkich paznokci ułatwia również prawidłową higienę rąk. Należy usunąć lakier do paznokci i sztuczne paznokcie.	Dokładna higiena osobista umożliwia pacjentowi codzienną ocenę stanu skóry oraz niezwłoczne powiadomienie lekarza i personelu pielęgniarskiego o wszelkich zmianach, takich jak rumień, łuszczenie się, krwiaki.	Mężczyznom zaleca się korzystanie z elektrycznej maszynki do golenia; zabronione jest używanie brzytwy i nożyczek ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia.

i grzybiczych poprzez wykluczenie pokarmów takich jak świeże owoce i warzywa, surowe jaja, surowe mięso i ryby, niepasteryzowane produkty mleczne, lód i jogurty–

Tabela 8.7 Obchodzenie się z produktami spożywczymi w trakcie procesu allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Kroki	Obchodzenie się z produktami spożywczymi i ich przygotowywanie	Wybieranie produktów spożywczych obciążonych niższym ryzykiem	
		Niskie ryzyko	Wysokie ryzyko
Czystość	Często myć ręce i powierzchnie. Opłukać owoce i warzywa oraz wyszorować owoce i warzywa o twardej skórce pod bieżącą wodą wodociągową.	Myte świeże warzywa, w tym sałaty/mieszanki sałat; gotowane warzywa	Niemyte świeże warzywa, w tym sałata/mieszanki sałat
Oddzielenie	Oddzielić surowe mięso, drób, owoce morza i jaja od innych pokarmów, aby uniknąć zanieczyszczenia krzyżowego (np. w lodówce, poprzez używanie osobnych desek do krojenia surowej żywności i żywności gotowej do spożycia).		
Gotowanie	Gotować do osiągnięcia bezpiecznej temperatury, rozważyć korzystanie z termometru do pomiaru temperatury wewnętrznej (np. wołowina, jagnięcina, wieprzowina, cielęcina i ryby do co najmniej 63°C, mięso mielone do co najmniej 70°C, jaja do całkowitego ścięcia żółtka i białka). Parówki i mielonki podgrzewać, aż zaczną parować albo do osiągnięcia temperatury 75°C.	Należycie ugotowane mięso, drób, owoce morza i jaja; ryby i owoce morza w puszkach; pasteryzowane mleko, produkty mleczne, jaja i produkty jajeczne	Surowe albo niedogotowane mięso, drób, owoce morza; niepasteryzowane (surowe) mleko i produkty mleczne Parówki i mielonki, które nie zostały podgrzane
Chłodzenie	Niezwłocznie schłodzić i postępować zgodnie z tabelami dotyczącymi przechowywania w lodówce (poniżej 4°C) i zamrażarce (<-16°C). Nigdy nie rozmrażać żywności w temperaturze pokojowej.		

które są wykluczane w każdego rodzaju diecie – czy surowej żywności zawierającej probiotyki. Spożywanie owoców o grubej skórce po obraniu i umyciu zgodnie z dobrymi praktykami higienicznymi jest obciążone niskim prawdopodobieństwem skażenia (Todd i wsp. 1999).

Przez dziesięciolecia dieta LBD oznaczała rygorystyczne ograniczenie pokarmów dopuszczonych do spożycia. Uzasadnieniem było ograniczenie wprowadzania potencjalnie szkodliwych bakterii do przewodu pokarmowego poprzez ograniczenie spożycia niektórych pokarmów, które mogą zawierać te organizmy (Fox i Freifeld 2012).

Jednak nie ma jednoznacznych dowodów na to, że faktycznie zmniejsza to liczbę zakażeń. Wiele badań jest obciążonych ograniczeniami, a w ich wnioskach stwierdzono, że porównanie zwykłej diety z dietą neutropeniczną nie wykazuje żadnych różnic pod względem liczby epizodów zakażeń i przeżywalności (Van Tiel i wsp. 2007; Gardner i wsp. 2008; Trifilio i wsp. 2012).

Bardziej liberalna dieta mogłaby przynieść korzyści pod względem akceptowalności, obniżenia stężenia cholesterolu, stosowania żywienia pozajelitowego i poprawy jakości życia. Coraz częściej ośrodki zastępują rygorystyczną dietę LBD wytycznymi dotyczącymi bezpiecznego obchodzenia się z żywnością (<https://www.fda.gov/food/buy-store-serve-safe-food/safe-food-handling>). Wyróżniono cztery podstawowe elementy: „czystość, oddzielenie, gotowanie i chłodzenie” oraz podano szczegółowe zalecenia dotyczące mycia rąk i powierzchni („czystość”), zapobiegania zanieczyszczeniu krzyżowemu pomiędzy

produktami spożywczymi („oddzielenie”), gotowania różnych produktów spożywczych w bezpiecznych temperaturach („gotowanie”) oraz prawidłowego chłodzenia („chłodzenie”). W artykule opublikowanym niedawno przez Grupę Roboczą ds. Chorób Wieku Dziecięcego EBMT stwierdzono, że zastąpienie restrykcyjnej diety neutropenicznej u biorców HCT bardziej akceptowalną dietą nie powinno skutkować wzrostem ryzyka zakażenia, za to przyczyniłoby się do podniesienia jakości życia, a także do zwiększenia spożycia kalorii i białka, co pomogłoby zapobiegać niepożądanemu utracie masy ciała (Ifversen i wsp. 2021). Przykładowy sposób postępowania z żywnością w HCT przedstawiono w Tabeli 8.7.

8.13 Wsparcie psychologiczne

Izolacja ochronna może mieć istotny wpływ psychologiczny na pacjenta. Pacjentów zachęca się do ozdobienia ich sal zdjęciami rodziny. Niektórzy pacjenci mogą mieć dostęp do komputera i w ten sposób są w stanie utrzymywać kontakt z członkami rodziny i przyjaciółmi. Jednak czas spędzony w izolacji sprawia, że wielu pacjentów odczuwa lęk, obawy o przyszłość, o rodzinę i o to, czy przeszczep się przyjmie (Brown 2010). Pielęgniarki powinny być świadome potencjalnego wpływu, jaki na pacjentów mogą wywierać zarówno przeszczepienie, jak i izolacja. Więcej informacji można znaleźć w rozdziale 11.

Coraz częstsze prowadzenie leczenia w warunkach ambulatoryjnych może przyczynić się do zmniejszenia ekspozycji pacjentów na MDRO w szpitalu, zapewnić pacjentom możliwość spędzenia fazy neutropenii w domu oraz ułatwić przyjmowanie większej liczby pacjentów na oddział hematologiczny (Mank i wsp. 2015).

8.14 Edukacja zdrowotna przy wypisie ze szpitala

Powrót do domu jest „najtrudniejszym okresem” w trakcie leczenia. Pacjent i członkowie jego rodziny będą musieli mierzyć się z codziennością z dala od bezpiecznego środowiska szpitalnego. W szpitalu ciągle wsparcie ze strony zespołu wielospecjalistycznego sprawia, że pacjenci czują się chronieni; w szpitalu zawsze są obecni lekarze, pielęgniarki i inni specjaliści, którzy rozwiewają wątpliwości, udzielają porad, a także starają się łagodzić lęk i obawy. Świadomość zagrożeń związanych z zakażeniami oznacza, że powrót do domu może być stresujący (Brown 2010).

Pielęgniarki powinny spędzać czas z pacjentem oraz zidentyfikować i omówić wszelkie obawy przed wypisem. W niektórych przypadkach pacjent może stać się nadmiernie zależny od personelu pielęgniarskiego i może zaistnieć potrzeba rozwiązania tego problemu. Pacjenci po przeszczepieniu allogenicznym są narażeni na wysokie ryzyko ponownego przyjęcia do szpitala z powodu zakażenia i niezwykle ważne jest, aby przy planowaniu wypisu przekazać im informacje na temat najlepszych sposobów minimalizacji ryzyka zakażenia oraz upewnić się, że je rozumieją (Grant i wsp. 2005).

Przed wypisem i w momencie wypisu pacjent potrzebuje ogromnych ilości informacji, w tym informacji na temat dalszego leczenia. Patrz również rozdział 11.

8.15 Znaczenie w kontekście opieki pielęgniarskiej

Wszyscy pacjenci poddawani HCT są narażeni na ryzyko wystąpienia powikłań płucnych. Pielęgniarki przyłóżkowe z największym prawdopodobieństwem zauważą subtelne zmiany stanu pacjenta, w związku z czym niezwykle ważne jest, aby personel pielęgniarski pracujący z populacją poddawaną HCT był wysoko wykwalifikowany w zakresie onkologii i interwencji z obszaru intensywnej terapii. Szybkie zgłaszanie objawów może zapewnić odpowiednią i terminową

interwencję medyczną oraz umożliwić poprawę wyników leczenia pacjentów. Dotyczy to szczególnie rozpoznawania GvHD, gdy pielęgniarki kliniczne jako pierwsze identyfikują i zgłaszają podejrzone objawy zespołowi opieki zdrowotnej (Mattson 2007). Personel pielęgniarski odgrywa centralną rolę w edukacji pacjentów i ich rodzin w zakresie przebiegu leczenia, powikłań i innych kluczowych elementów procesu HCT, w tym pielęgnacji cewnika centralnego (Stephens 2013). Poprzez edukację pacjentów na temat tego, czego należy się spodziewać po przeszczepieniu w kwestii niepokojących objawów, pielęgniarki zapewniają zaangażowanie pacjenta we wczesne wykrywanie rozwijających się powikłań i poprawę wyników HCT. Dokładna ocena może pomóc personelowi pielęgniarskiemu w wykrywaniu zmian wskazujących na rozwój powikłań. Pomiar parametrów życiowych, w tym częstości i jakości oddechów oraz pulsoksymetria, należy wykonywać zgodnie z protokołami programu, zwykle co cztery godziny, częściej u pacjentów zagrożonych niewydolnością płuc. Pomiar temperatury ciała pacjenta co cztery godziny albo stosownie do potrzeb jest kolejną interwencją oddechową o krytycznym znaczeniu, ponieważ większość powikłań po HCT ma charakter zakaźny (Stephens 2013). Personel pielęgniarski odgrywa kluczową rolę w ocenie pacjentów pod kątem objawów zakażenia bakteryjnego i w razie potrzeby powinien wykonywać rutynowe badania laboratoryjne.

Jeśli chodzi o zakażenia płuc, pielęgniarki powinny uważnie monitorować pacjentów pod kątem objawów postępującej choroby układu oddechowego, takich jak stłumienie szmerów oddechowych przy osłuchiwaniu płuc, nasilanie się gorączki i pojawienie się kaszlu z odkrztuszaniem zabarwionej płwociny. U tych pacjentów należy jak najszybciej rozpocząć podawanie antybiotyków. Badanie dotyczące opieki pielęgniarskiej nad pacjentami z neutropenią na wczesnym etapie procesu HCT wykazało, że włączenie antybiotyków w ciągu 1 godziny od wystąpienia objawów zakażenia może powodować istotne zmniejszenie częstości występowania powikłań zakaźnych, w tym sepsy (Hyman 2005).

Ważne jest, aby zachęcać pacjentów w okresie po przeszczepieniu do dostosowania aktywności do ich możliwości. Nauka kaszlu i ćwiczenia głębokiego oddychania towarzyszące regularnemu korzystaniu ze spirometru bodźcowego są kluczowymi sposobami na rozluźnienie głębokich tkanek pęcherzyków płucnych i ułatwienie toalety drzewa oskrzelowego u pacjentów podatnych na zmęczenie i złe samopoczucie, u których liczba krwinek jest bardzo niska (Stephens 2013).

8.16 Zakażenia i kontrola zakażeń w kontekście przeszczepienia szpiku kostnego u pacjentów pediatrycznych – o czym należy wiedzieć

8.16.1 Pacjenci z wrodzonymi zaburzeniami odporności

Immunizacja żywymi szczepionkami wirusowymi albo bakteryjnymi jest znanym zagrożeniem dla pacjentów z poważnymi niedoborami odporności (Shearer i wsp. 2014). Pacjenci ci nie wykazują ochronnej odpowiedzi immunologicznej, dlatego też są narażeni na rozwój choroby (Marciano i wsp. 2014).

Należy unikać immunizacji żywą szczepionką Bacillus Calmette-Guerin (BCG), szczepionką rotawirusową albo żywą szczepionką przeciw poliovirusowi, ponieważ mogą one powodować długotrwałe rozsiane zakażenie (Shearer i wsp. 2014; Rivers i Gaspar 2015; Lankester i wsp. 2021). Pacjenci z ciężkim złożonym niedoborem odporności (severe combined immunodeficiency, SCID), którzy otrzymali szczepionkę BCG przed rozpoznaniem, będą musieli rozpocząć leczenie profilaktyczne z zastosowaniem dwóch leków przeciwpłatkowych przy braku objawów (Rivers i Gaspar 2015; Lankester i wsp. 2021).

Pacjenci, których matki są nosicielkami CMV, nie powinni być karmieni piersią (Lankester i wsp. 2021).

8.16.2 Choroba wywołana przez prątki szczepionkowe (BCGitis)

U niemowląt z ciężkimi pierwotnymi niedoborami odporności, którym podano szczepionkę BCG, dochodzi do rozwoju choroby wywołanej przez prątki szczepionkowe (BCGitis). Charakteryzuje się miejscowym rumieniem i ropnym powiększeniem regionalnych węzłów chłonnych.

Cieęższą postacią jest zakażenie rozsiane, które może prowadzić do zgonu (BCGosis). Przebiega ono z zajęciem odległych węzłów chłonnych, kośćca, wątroby i śledziony (Shroff i wsp. 2016). W przypadku wystąpienia BCGitis zaleca się podawanie czterech leków przeciwpłatkowych (Lankester i wsp. 2021).

Bibliografia

- Aiken L. Effects of nurse staffing and nurse education on patient deaths in hospitals with different nurse work. *Environ Crit Med*. 2011;49(2):1047–53.
- Aiken L. Nursing skill mix in european hospitals: cross-sectional study of the association with mortality, patient ratings, and quality of care. *BMJ Qual Saf*. 2017;26:559–68.
- Alanio A, Hauser PM, Lagrou K, WJG M, Helweg-Larsen J, Matos O, Cesaro S, Maschmeyer G, Einsele H, Donnelly JP, Cordonnier C, Maertens J, Bretagne S, 5th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-5), a joint venture of The European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the Immunocompromised Host Society (ICHS) and The European LeukemiaNet (ELN). ECIL guidelines for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(9):2386–96.
- Alsharif M. Time trends in fungal infections as a cause of death in hematopoietic stem cell transplant recipients: an autopsy study. *Am J Clin Pathol*. 2009;132: 746–55.
- Antin JH, Raley DY. Manual of stem cell and bone marrow transplantation. New York: Cambridge University Press; 2009.
- ASHM. Nurses and hepatitis C. Darlington: ASHM; 2012. <http://www.aph.gov.au/DocumentStore.ashx?id=4799afa2-cddb-46cd-a393-f23719622ef8&ubId=303939>.
- Ayanian JZ. Mental health needs of health care workers providing frontline COVID 19 care. NAMA Network. 2020. Available at <https://jamanetwork.com/channels/healthforum/fullarticle/2764228>. Accessed 25 April 2020.
- Baumrin E, Izaguirre NE, Bausk B, Feeley MM, Bay CP, Yang Q, Ho VT, Baden LR, Issa NC. Safety and reactogenicity of the recombinant zoster vaccine after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv*. 2021;5(6):1585–93.
- Blaes A, Cavert W, Morrison V. Malassezia: is it a pulmonary pathogen in the stem cell transplant population? *Transpl Infect Dis*. 2009;11:313–7.
- Boeckh M, Kim HW, Flowers MF, Meyers JD, Bowden RA. Long-term acyclovir for prevention of varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation—a randomized double-blind placebo-controlled study. *Blood*. 2006;107(5):1800–5.
- Brown M. Nursing care of patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Nurs Stand*. 2010;25(11):47–56.
- BSBMT. 2021. <https://bsbmtct.org/wp-content/uploads/2021/05/BSBMTCT-SARS-CoV-2-vaccination-statement-27-5-21-FINAL.pdf>. Accessed 18 October 2021.
- Camus P, Costabel U. Drug-induced respiratory disease in patients with hematological diseases. *Semin Respir Crit Care Med*. 2005;26:458–81.

- Castro ND, Neuville S, Sarfati C, Ribaud P, Derouin F, Gluckman E, Socié G, Molina JM. Occurrence of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia after allogeneic stem cell transplantation: a 6-year retrospective study. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36:879–83.
- Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus (COVID-19). 2020. Available at <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>. Accessed 24 April 2020.
- Chakrabarti S, Mautner V, Osman H, Collingham KE, Fegan CD, Klapper PE, Moss PAH, Milligan D. Adenovirus infections following allogeneic stem cell transplantation: incidence and outcome in relation to graft manipulation, immunosuppression, and immune recovery. *Blood*. 2002;100(5):1619–27.
- Chen CS, Boeckh M, Seidel K, Clark JG, Kansu E, Madtes DK, Wagner JL, Witherspoon RP, Anasetti C, Appelbaum FR, Bensinger WI, Deeg HJ, Martin PJ, Sanders JE, Storb R, Storek J, Wade J, Siadak M, Flowers MED, Sullivan KM. Incidence, risk factors, and mortality from pneumonia developing late after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2003;32:515–22.
- Chou J, Nancy MS, Kernan A, Prockop S, Heller G, Scaradavou A, Kobos R, Knowles MA, Papadopoulos EB, Copeland C, TorokCastanza J, Zakak N, Ruggiero J, Small TN. Safety and immunogenicity of the live attenuated varicella vaccine following T replete or T cell depleted related and unrelated allogeneic hematopoietic cell transplantation (alloHCT). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(11):1708–13.
- Cooke KR, Jannin A, Ho V. The contribution of endothelial activation and injury to end-organ toxicity following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(Suppl 1):23–32.
- Coomes SM, Hubbard LL, Moore BB. Impaired pulmonary immunity post-bone marrow transplant. *Immunologic Research*. Advance online publication. 2010.
- Dalton HR, Saunders M, Woolson KL. Hepatitis E virus in developed countries: one of the most successful zoonotic viral diseases in human history? *J Virus Erad*. 2015;1(1):23–9.
- De Keukeleire S, Reyniers M. Hepatitis E: an underdiagnosed, emerging infection in nonendemic regions. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3:288–91.
- Deeg J, Socié G. Malignancies after haematopoietic stem cell transplantation: many questions, some answers. *Blood*. 1998;91(6):1833–44.
- Dubberke ER, Riddle DJ. *Clostridium difficile* in solid organ transplantation recipients. *Am J Transplant*. 2009;9(4):S35–40.
- EBMT. COVID-19 task force guidance. 2021. <https://www.ebmt.org/covid-19-and-bmt>. Accessed 22 November 2021.
- Enrico Maffini E, Giaccone L, Festuccia M, Brunello L, Busca A, Benedetto BB. Treatment of CMV infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev Hematol*. 2016;9(6):585–96.
- Escuissato D, Emerson G, Marchiori E, de Melo RG, Inoue C, Pasquini R, Muller N. Pulmonary infections after bone marrow transplantation: high- resolution CT findings in 111 patients. *Am J Roentgenol*. 2005;185:608–15.
- Fei Zhou MD, Ting Yu MD, Ronghui Du MD, Guohui Fan MS, Ying Liu MD, Zhibo Liu MD, Jie Xiang MS, Bin Song MS, Xiaoying Gu PD, Lulu Guan MD, Yuan Wei MS, Hui Li MD, Xudong Wu MS, Jiuyang Xu MD, Shengjin Tu MD, Yi Zhang MD, Hua Chen MD, Cao PB, MD. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–62.
- Forslöw UU, Remberger M, Nordlander AA, Mattsson JJ. The clinical importance of bronchoalveolar lavage in allogeneic SCT patients with pneumonia. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45:945–50.
- Fox N, Freifeld AG. The neutropenic diet reviewed: moving toward a safe food handling approach. *Oncology*. 2012;26(572–575):580–2.
- Gardner A, Mattiuzzi G, Faderl S, Borthakur G, Garcia-Manero G, Pierce S, Brandt M, Estey E. Randomized comparison of cooked and noncooked diets in patients undergoing remission induction therapy for acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2008;26:5684–8.
- Garzoni C. Multiply resistant gram-positive bacteria Methicillin-Resistant, Vancomycin-Intermediate and Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA, VISA, VRSA) in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9(4):S41–9.
- Gea-Banacloche J, Masur H, Arns da Cunha C, Chiller T, Kirchhoff L, Shaw P, Tomblyn M, Cordonnier C. Regionally limited or rare infections: prevention after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44:489–94.
- Girmenia C, Lazzarotto T, Bonifazi F, Patriarca F, Irrera G, Ciceri F, Aversa F, Citterio F, Cillo U, Cozzi E, Gringeri E, Baldanti F, Cavallo R, Clerici P, Barosi G, Grossi P. Assessment and prevention of cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant and in solid organ transplant: a multidisciplinary consensus conference by the Italian GITMO, SITO, and AMCLI societies. *Clin Transpl*. 2019;33(10):e13666.
- Gomaa EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2020;113:2019–40.
- Grant M, Cooke L, Bhatia S, Forman S. Discharge and unscheduled readmissions of adult patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: implications for developing nursing interventions. *Oncol Nurs Forum*. 2005;32(1):E1–8.
- Gratwohl A, Brand R, Frasson F, Rocha V, Niederwieser D, Reusser P, Einsele H, Cordonnier C. Cause of death after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in early leukaemias: an EBMT analysis of lethal infectious complications and changes over calendar time. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36:757–69.
- Gu SL, Chen YB, Lv T, Zhang XW, Wei ZQ, Shen P,

- Li LJ. Risk factors, outcomes and epidemiology associated with *Clostridium difficile* infection in patients with haematological malignancies in a tertiary care hospital in China. *J Med Microbiol.* 2015;64:209–216.
- Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, et al. Early treatment for Covid-19 with SARSCoV-2 neutralizing antibody sotrovimab. *N Engl J Med.* 2021;385(21):1941–50.
- Hamad R, Bazarbachi AH, Mohty M. Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disease (EBV-PTLD) in the setting of allogeneic stem cell transplantation: a comprehensive review from pathogenesis to forthcoming treatment modalities. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55:25–39.
- Heslop H. How I treat EBV lymphoproliferation. *Blood.* 2009;114:4002–8.
- Hill J. Human herpesvirus 6 in transplant recipients: an update on diagnostic and treatment strategies. *Curr Opin Infect Dis.* 2019;32(6):584–90.
- Ho V, Weller E, Lee S. Prognostic factors for early severe pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2001;7:223–9.
- Hyman J. Neutropenic patients-Are they receiving their antibiotics on time? *Nurs Monogr.* 2005;2005:15–8.
- Ibrahim HAH, Naresh KN. Posttransplant lymphoproliferative disorders. *Adv Hematol.* 2012;2012:230173.
- Ifversen M, Meisel R, Sedlacek P, Kalwak K, Sisinni L, Hutt D, et al. Supportive care during pediatric hematopoietic stem cell transplantation: prevention of infections. A report from workshops on supportive care of the paediatric diseases working party (PDWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Front Pediatr.* 2021;9:705179.
- International Council of Nurses. The ICN Code of Ethics. Geneva, Switzerland. 2012.
- Paterson C, Gobel B, Gosselin T, Haylock PJ, Papadopoulos C, Slusser K, Rodriguez A, Pituskin E. Oncology nursing during a pandemic: Critical reflections in the context of COVID-19. *Semin Oncol Nurs.* 2020;36(3):151028–S0749208120300437 151028. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2020.151028>.
- Ihendyane N, Sparrelid E, Wretling B, Remberger M, Andersson J, Ljungman P, Ringden O, Henriques Normark B, Allen U, Low DE, Norrby-Teglund A. Viridans streptococcal septicemia in neutropaenic patients: role of proinflammatory cytokines. *Bone Marrow Transplant.* 2004;33(1):79–95.
- Ji Y, Xu LP, Liu DH, Chen YH, Han W, Zhang XH, Huang XJ. Positive results of serum galactomannan assays and pulmonary computed tomography predict the higher response rate of empirical antifungal therapy in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17:759–64.
- Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J. Hepatitis E virus infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014;1(27):116–38.
- Kamboj M, Shah M. Vaccination of the stem cell transplant (SCT) recipient and the hematologic malignancy patient. *Infect Dis Clin N Am.* 2019;33(2):593–609.
- Kanda Y, Mineishi S, Saito T, Saito A, Yamada S, Ohnishi M, Chizuka A, Niiya H, Suenaga K, Nakai K, Takeuchi T, Makimoto A, Tanosaki R, Kami M, Tanaka Y, Fujita S, Watanabe T, Kobayashi Y, Tobinai K, Takaue Y. Long-term low-dose acyclovir against varicella-zoster virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001;28:689–92.
- Kaplan R, Bashoura L, Shannon VR, Dickey BF, Stover DE. Noninfectious lung infiltrates that may be confused with pneumonia in the cancer patient. In: Safdar A, editor. *Principles and practice of cancer infectious diseases.* London: Churchill Livingstone; 2011. p. 153–65.
- Khoruts A, Staley C, Sadowsky MJ. Faecal microbiota transplantation for *Clostridioides difficile*: mechanisms and pharmacology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18:67–80. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0350-4>.
- Kotloff R, Ahya V, Crawford S. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care.* 2004;170:22–48.
- Lankester AC, Albert MH, Booth C, Gennery AR, Güngör T, Hönig M, et al. EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(9):2052–62.
- Lau GKK, Strasser SI, McDonald GB. Hepatitis virus infections in patients with cancer. In: Wingard JR, Bowden RA, editors. *Management of infection in oncology patients.* London: Martin Dunitz; 2003. p. 322–3.
- Lin M, Weinstein R, Hayden MK. Multidrug-resistant organisms: epidemiology and control. In: Jarvis WR, editor. *Bennett & Brachman's hospital infections.* 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p. 198–9.
- Lindemann M, Koldehoff M, Fiedler M, Schumann A, Ottinger HD, Heinemann FM, Roggendorf M, Horn PA, Belen DW. Control of hepatitis B virus infection in hematopoietic stem cell (HSC) recipients after receiving grafts from vaccinated donors. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51:428–31.
- Lion T. Adenovirus persistence, reactivation, and clinical management. *FEBS Lett.* 2019;593(24):3571–82.
- Ljungman P, Ribaud P, Eyrich M, Matthes-Martin S, Einsele H, Bleakley M, Machaczka M, Bierings M, Bosi A, Gratecos N, Cordonnier C. Cidofovir for adenovirus infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a survey by the infectious diseases working Party of the European Group for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2003;31:481–6.
- Ljungman P, Mikulska M, de la Camara R, Basak GW, Chabannon C, Corbacioglu S, Duarte R, Dolstra H, Lankester AC, Mohty M, Montoto S, Murray J, de Latour P, Snowden JA, Yakoub-Agha I, Verhoeven B, Kröger N, Styczynski J. The challenge of COVID-19 and hematopoietic cell transplantation; EBMT recommendations for management of hematopoietic cell transplant recipients, their donors, and patients undergoing CAR T-cell therapy. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55:2071–6.

- Locasciulli A, Montante B, Morelli E, Gulino V, Proia A, Pinazzi MB. Hepatitis B and C in hematopoietic stem cell transplant. *Med J Hemat Infect Dis*. 2009;1:3.
- Mackall C, Fry T, Gress R, Peggs K, Storek J, Toubert A. Background to hematopoietic cell transplantation, including post transplant immune recovery. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44:457–62.
- Maffini E, Giaccone L, Festuccia M, Brunello L, Busca A, Bruno B. Treatment of CMV infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev Hematol*. 2016;9(6):585–96.
- Mank APM, Schoonenberg C, Bleeker K, Heijmenberg S, de Heer K, Marinus H, van Oers J, Kersten MJ. Early discharge after high dose chemotherapy is safe and feasible: a prospective evaluation of 6 years of home care. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(7):2098–104.
- Marano G, Vaglio S, Pupella S, Facco G, Bianchi M, Calizzani G, Candura F, Catalano L, Farina B, Lanzoni M, Piccinini V, Liumbruno GM, Grazzini G. Hepatitis E: an old infection with new implications. *Blood Transfus*. 2015;13:6–20.
- Marciano BE, Huang CY, Joshi G, Rezaei N, Carvalho BC, Allwood Z, Ikinciogullari A, Reda SM, Gennery A, Thon V, Espinosa-Rosales F, Al-Herz W, Porras O, Shcherbina A, Szaflarska A, Kiliç Ş, Franco JL, Gómez Raccio AC, Roxo P Jr, Esteves I, Galal N, Grumach AS, Al-Tamemi S, Yildiran A, Orellana JC, Yamada M, Morio T, Liberatore D, Ohtsuka Y, Lau YL, Nishikomori R, Torres-Lozano C, Mazzucchelli JT, Vilela MM, Tavares FS, Cunha L, Pinto JA, Espinosa-Padilla SE, Hernandez-Nieto L, Elfeky RA, Ariga T, Toshio H, Dogu F, Cipe F, Formankova R, Nuñez-Nuñez ME, Bezrodnik L, Marques JG, Pereira MI, Listello V, Slatter MA, Nademi Z, Kowalczyk D, Fleisher TA, Davies G, Neven B, Rosenzweig SD. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(4):1134–41.
- Marty F. A phase 3 randomized study of maribavir (MBV) versus investigator-assigned antiviral therapy (IAT) for the treatment (Tx) of refractory/resistant (R/R) cytomegalovirus (CMV) infection in hematopoietic cell transplant (HCT) or solid organ transplant (SOT) recipients. In: The 2021 TCT meetings digital experience. 2021. Abstract LBA2.
- Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, Haider S, Ullmann AJ, Katayama Y, Brown J, Mullane KM, Boeckh M, Blumberg EA, Einsele H, Snyderman DR, Kanda Y, DiNubile MJ, Teal VL, Wan H, Murata Y, Kartsonis NA, Leavitt RY, Badshah C. Cetermovir prophylaxis for cytomegalovirus in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2017;377:2433–44.
- Masszi T, Mank AP. Chapter 10. Haematopoietic stem cell transplantation. In: *Handbook EBMT supportive care* page. Cham: Springer; 2012. p. 157–9.
- Mattson M. Graft-versus-host disease: review and nursing implications. *Clin J Oncol Nurs*. 2007;11:325–8.
- Meijer E, Bolland GJ, Verdonck LF. Prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem cell transplants. *Clin Microbiol Rev*. 2003;16:647–57.
- Merck A and Ridgeback A. Biotherapeutics provide update on results from MOVE-OUT study of molnupiravir, an investigational oral antiviral medicine, in at risk adults with mild-to-moderate COVID-19. *Business Wire*. 2021. Accessed 24 December 2021.
- Morley G, Grady C, McCarthy J, Ulrich CM. *Hastings Cent Rep*. 2020. <https://doi.org/10.1002/hast.1110>.
- Murray MP, Doherty CJ, Govan JR, Hill AT. Do processing time and storage of sputum influence quantitative bacteriology in bronchiectasis? *J Med Microbiol*. 2010;59:829–33.
- Nakasone H, Kurosawa S, Yakushijin K, Taniguchi S, Murata M, Ikegame K, Kobayashi T, Eto T, Miyamura K, Sakamaki H, Morishima Y, Nagamura T, Suzuki R, Fukuda T. Impact of hepatitis C virus infection on clinical outcome in recipients after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Am J Hematol*. 2013;88:477–84.
- NHS England Green Book. 2021. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1018444/Greenbook_chapter_14a_16Sept21.pdf. Accessed 18 October 2021.
- Orchard K, Dignan FL, Lee J, Pearce R, Desai M, McFarlane E, Patkin A, Shearn P, Snowden JA. The NICE COVID-19 rapid guideline on haematopoietic stem cell transplantation: development, implementation and impact. *Br J Haematol*. 2021;192:467–73.
- Pattullo V. Prevention of hepatitis B reactivation in the setting of immunosuppression. *Clin Mol Hepatol*. 2016;22:219–37.
- Pizzo PA. The value of protective isolation in preventing nosocomial infections in high risk patients. *Am J Med*. 1981;70(3):631–7.
- Polovich M, Whitford JM, Olsen M. *Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice*. 3rd ed. Pittsburgh: Oncology Nursing Society; 2009.
- Quinn B, Potting C, Stone R, Blijlevens NM, Flidner M, Marquies A, Sharp L. Guidance for the assessment of oral mucositis in adult chemotherapy, radiotherapy and haematopoietic stem cell transplant patients. *Eur J Cancer*. 2008;44(1):61–72.
- Rasch L, Kapp M, Einsele H, Mielke S. EBV-induced post-transplant lymphoproliferative disorders: a persisting challenge in allogeneic haematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49:163–7.
- Rivers L, Gaspar HB. Severe combined immunodeficiency: recent developments and guidance on clinical management. *Arch Dis Child*. 2015;100:667–72.
- Robin M, Marque-Juillet S, Scieux C, Peffault de Latour R, Ferry C, Rocha V, Molina J, Bergeron A, Devergie A, Gluckman E, Ribaud P, Socié G. Disseminated adenovirus infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk factors and outcome. *Haematologica*. 2007;92:1254–7.
- Roychowdhury M, Pambuccian S, Aslan D, Jessurun J, Rose A, Manivel J. Pulmonary complications after bone marrow transplantation: an autopsy study from a large transplantation center. *Arch Pathol Lab Med*. 2005;129:366–71.

- Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology*. 2019;16:69. <https://doi.org/10.1186/s12985-019-1182-0>.
- Sharma S, Nadrous H, Peters S, Tefferi A, Litzow M, Aubry M, Afessa B. Complications in adult blood and marrow transplant recipients. *Chest*. 2005;128:1385–92.
- Shearer WT, Fleischer TA, Buckley RH, Ballas Z, Ballow M, Blease M, Bonilla F, Comley M, Cunningham C, Filipovich A, Fuleihan R, Gelfand E, Hernandez-Trujillo V, Holland S, Hong R, Lederman H, Malech MS, Notarangelo L, Ochs H, Orange J, Puck J, Routes J, Stiehm E, Sullivan K, Torgerson T, Winkelstein J. Recommendations for live viral and bacterial vaccines in immunodeficient patients and their close contacts medical advisory Committee of the Immune Deficiency Foundation. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:961–6.
- Shrot S, Barkai G, Ben-Shlush A, Soudack M. BCGitis and BCGosis in children with primary immunodeficiency—imaging characteristics. *Pediatr Radiol*. 2016;46:237. <https://doi.org/10.1007/s00247-015-3464-z>.
- Soubani AO, Pandya CM. The spectrum of noninfectious pulmonary complications following hematopoietic stem cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2010;3:143–57.
- Specter S. *Clinical virology manual*. 4th ed. Hoboken: Wiley; 2009.
- Steer CB, Szer J, Sasadeusz J, Matthews JP, Beresford JA, Grig A. Varicella-zoster infection after allogeneic bone marrow transplantation: incidence, risk factors and prevention with low-dose aciclovir and ganciclovir. *Bone Marrow Transplant*. 2000;25:657–64.
- Stephens JML. *Hematopoietic stem cell transplantation. A manual for nursing practice*. 2nd ed. Pittsburgh: Oncology Nursing Society; 2013.
- Storch GA. *Essentials of diagnostic virology*. 1st ed. New York: Academic; 2000.
- Styczynski J, Einsele H, Gil L, Ljungman P. Outcome of treatment of Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorder in haematopoietic stem cell recipients: a comprehensive review of reported cases. *Transpl Infect Dis*. 2009;11:383–92.
- Styczynski J, van der Velden W, Fox CP, Engelhard D, de la Camara R, Cordonnier C. Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: sixth European conference on infections in leukemia (ECIL- 6) guidelines. *Haematologica*. 2016;101:803–11.
- Swerdlow AJ, Webber SA, Chadburn A, Ferry JA. *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. 4th ed. Lyon: World Health Organisation Press; 2008.
- Thomas CFJ, Limper AH. *Pneumocystis pneumonia*. *N Engl J Med*. 2004;350:2487–98.
- Thomson KJ, Har DP, Banerjee L, Ward KN, Peggs KS, Mackinnon S. The effect of low-dose aciclovir on reactivation of varicella zoster virus after allogeneic haemopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35:1065–9.
- Todd J, Schmidt M, Christian J, Williams R. The low-bacteria diet for immunocompromised patients: reasonable prudence or clinical superstition? *Cancer Pract*. 1999;7(4):205–7.
- Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, Wingard JR, Young JH, Boeckh M. Guidelines for preventing infectious complications among Haematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15:1143–238.
- Torres HA, Chong PP, Lima M, Friedman MS, Giralt S, Hammond SP, Kiel PJ, Masur H, McDonald GB, Wingard JR, Gambarin-Gelwen M. Hepatitis C virus infection among hematopoietic cell transplant donors and recipients: American Society for Blood and Marrow Transplantation Task Force Recommendations. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21:1870–82.
- Trifilio S, Helenowski I, Giel M, Gobel B, Greenberg D, Mehta J. Questioning the role of a neutropenic diet following Hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(9):1385–90.
- Tripathi N, Sapra A. Gram staining. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2021.
- Trubiano JA, Worth LJ, Thursky KA, Slavin MA. The prevention and management of infections due to multidrug resistant organisms in haematology patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;79(2):195–207.
- Truong MT, Sabloff BS, Ko JP. Multidetector CT of solitary pulmonary nodules. *Radiol Clin N Am*. 2010;48:141–55.
- Turale S, Meechamnan C, Kunaviktikul W. Challenging times: ethics, nursing and the COVID-19 pandemic. *Int Nurs Rev*. 2020;67:164–7.
- Tzouveleakis LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios PT, Daikos GL. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other *Enterobacteriaceae*: an evolving crisis of global dimensions. *Clin Microbiol*. 2012;25(4):682–707.
- Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H, Heinz WJ, Kiehl M, Kruger W, Mousset S, Neuburger S, Neumann S, Penack O, Silling G, Vehreschild JJ, Einsele H, Maschmeyer G. Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Ann Hematol*. 2016;95:1435–55.
- Van Tiel F, Harbers MM, Terporten PH, van Boxtel RT, Kessels AG, Voss GB, Schouten HC. Normal hospital and low-bacterial diet in patients with cytopenia after intensive chemotherapy for hematological malignancy: a study of safety. *Ann Oncol*. 2007;18(6):1080–4.
- Ward KN, Hill JA, Hubacek P, Camara R, Crocchiolo R, Einsele H, Navarro D, Robin C, Cordonnier C, Ljungman P. Guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia for management of HHV-6 infection in patients with hematologic malignancies and after hematopoietic

- stem cell transplantation. *Haematologica*. 2019;104(11): 2155–63.
- Weston D. *Clostridium difficile*. In: *Fundamentals of infection prevention and control. Theory and practice*. 2nd ed. Chichester: Wiley; 2013. p. 332–9.
- WHO Director General. 2020. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19>. Accessed 27 October 2021.
- Wilson D, Drew R, Perfect J. Antifungal therapy for invasive fungal diseases in allogeneic stem cell transplant recipients: an update. *Mycopathologia*. 2009;168:313–27.
- World Health Organisation. Health workforce nursing and midwifery. 2020. Available at https://www.who.int/hrh/nursing_midwifery/en/. Accessed 23 April 2020
- Zaia J, Baden L, Boeckh MJ, Chakrabarti S, Einsele H, Ljungman P, McDonald GB, Hirsch H. Viral disease prevention after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44:471–82.
- Zerr DM, Corey L, Kim HW, Huang M, Nguy L, Boeckh M. Clinical outcomes of human herpesvirus 6 reactivation after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2005;40(7):932–40.
- Zuccotti G, Strasfeld L, Weinstock DM. New agents for the prevention of opportunistic infections in haematopoietic stem cell transplant recipients. *Expert Opin Pharmacother*. 2005;6:1669–79.

Otwarty dostęp Niniejszy rozdział jest udostępniany na warunkach licencji Creative Commons Attribution 4.0 International (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), która zezwala na wykorzystywanie, udostępnianie, dostosowywanie, rozpowszechnianie i powielanie na dowolnym nośniku i w dowolnym formacie, pod warunkiem odpowiedniego wskazania oryginalnych autorów i źródła, podania łącznie do licencji Creative Commons i wskazania, czy wprowadzono jakieś zmiany.

Obrazy czy inne materiały podmiotów zewnętrznych zawarte w tym rozdziale są objęte licencją Creative Commons dotyczącą rozdziału, o ile nie wskazano inaczej w przypadku konkretnego materiału. Jeżeli materiały nie są objęte licencją Creative Commons dotyczącą rozdziału, a ich zamierzone zastosowanie nie jest dozwolone na mocy przepisów ustawowych albo przekracza dozwolone wykorzystanie, należy uzyskać zgodę bezpośrednio od posiadacza praw autorskich.



Przeszczepienie a wiek

9

Alberto Castagna, Hilda Mekelenkamp,
Lisa Mcmonagle, Michelle Kenyon,
Corien Eeltink i Sarah Jayne Liptrott

Streszczenie

Chociaż podstawowe zasady HSCT pozostają takie same, bez względu na wiek pacjenta, istnieje szereg ważnych dodatkowych kwestii związanych z przeszczepami u naszych młodszych i starszych pacjentów oraz u pacjentów nastoletnich. Zasady przedstawione w tym rozdziale stanowią cenne przypomnienie o zasadach wspomagających świadczenie opieki skoncentrowanej na pacjencie w odpowiednim wieku. Na początku tego rozdziału skupiono się na przeszczepieniach u pacjentów pediatrycznych i ich aspektach psychologicznych i psychospołecznych. Następnie omówiono wyzwania pielęgniarstwa w populacji nastolatków i młodych dorosłych. Na końcu tego rozdziału przedstawiono metody leczenia i opieki nad starszymi osobami dorosłymi.

Słowa kluczowe

HSCT · Pediatria Młodzież i młodzi dorośli · Nastolatki i młodzi dorośli · Pacjenci w podeszłym wieku · Zespół kruchości · Problemy geriatryczne · Ocena geriatryczna · Informacje o pacjencie · Podejmowanie decyzji

9.1 Przeszczepienia u pacjentów pediatrycznych

HSCT oferuje możliwość leczenia pacjentów pediatrycznych z chorobami komórek krwi. W Europie co roku wykonuje się przeszczepienia u około 5000 dzieci. Dzieciństwo obejmuje różne stadia wzrostu i rozwoju. HSCT ma znaczny wpływ na dzieci, ich rodziców oraz rodzeństwo, zwłaszcza gdy odgrywają podwójną rolę: członka rodziny i dawcy spokrewnionego. W ciągu ostatnich dekad możliwości

A. Castagna
Oddział Hematoonkologii Dziecięcej i HSCT,
Ospedale Donna e Bambino – Azienda Ospedaliera
Universitaria Integrata (AOUI) Verona, Verona, Włochy
Adres e-mail: alberto.castagna@aovr.veneto.it

H. Mekelenkamp (✉)
Szpital Dziecięcy Willema-Alexandra, Oddział Pediatryczny,
Centrum Medyczne Uniwersytetu w Lejdzie, Lejda,
Holandia
Adres e-mail: h.mekelenkamp@lumc.nl

L. Mcmonagle
Children and Young Peoples Cancer Service, University
College London Hospital, Londyn, Wielka Brytania
Adres e-mail: lisa-marie.mcmonagle@nhs.net

M. Kenyon
Oddział Hematologii, King's College Hospital
NHS Foundation Trust, Londyn, Wielka Brytania
Adres e-mail: michelle.kenyon@nhs.net

C. Eeltink
Centrum voor Oncologie, Dijklander Ziekenhuis,
Hoorn, Holandia
Adres e-mail: c.m.eeltink@dijklander.nl

S. J. Liptrott
Ospedale Regionale Bellinzona e Valli and Istituto Oncologico
della Svizzera Italiana. Ente Ospedaliere Cantonale, Bellinzona,
Szwajcaria
Adres e-mail: SarahJayne.Liptrott@eoc.ch

leczenia dzieci z nabytymi albo dziedzicznymi zaburzeniami układu krwiotwórczego uległy radykalnej poprawie. Obecnie ponad 80% dzieci z chorobami nowotworowymi udaje się wyleczyć (Gatta i wsp. 2014). To niezwykle osiągnięcie jest jednym z największych sukcesów w historii medycyny, na który składa się wiele czynników, w tym postępy w przeszczepianiu krwiotwórczych komórek macierzystych (haematopoietic stem cell transplantation, HSCT) u pacjentów pediatrycznych. Postępy w leczeniu chorych dzieci zostały osiągnięte w obrębie różnych metod leczenia, w tym w chemioterapii, chirurgii, radioterapii, HSCT i leczeniu z zastosowaniem limfocytów T z chimerycznym receptorem antygenowym. Choć te metody znacznie poprawiły wyniki leczenia chorób wieku dziecięcego, nadal istnieje możliwość dalszej poprawy.

9.1.1 Rola EBMT w HSCT u pacjentów pediatrycznych

Zmiany w podejściach do HSCT przyczyniły się do postępów w tym konkretnym obszarze. Rola i status przeszczepiania uległy zmianie. Nie jest już uważane za leczenie ratunkowe dla pacjentów w dramatycznym stanie, ale stanowi obecnie leczenie z wyboru w przypadku wielu chorób. Historia HSCT u pacjentów pediatrycznych w Europie rozpoczęła się w Polsce w 1949 r. (Raszek-Rosenbusch), od terapeutycznego przeszczepienia szpiku kostnego u dzieci z białaczką i innymi chorobami krwi. Utworzenie w 1974 r. Europejskiego Towarzystwa Transplantacji Krwi i Szpiku (European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT) przyczyniło się do dalszych postępów w HSCT u pacjentów pediatrycznych. Celem Towarzystwa jest niezmiennie promowanie wszystkich aspektów HSCT. Od momentu utworzenia Towarzystwa EBMT w 1974 r. powstał szereg grup roboczych, a w 1995 r. Zarząd EBMT założył Grupę Roboczą ds. Chorób Wiek Dziecięcego (Paediatric Diseases Working Party, PDWP). Niedługo potem w badaniach rejestrowych EBMT zaczęto analizować wyniki przeszczepów u dzieci i młodzieży, poszerzając naszą wiedzę, zrozumienie, co z kolei wpłynęło na zmiany i rozwój w tej dziedzinie. Ciągły postęp i ewolucja HSCT u pacjentów pediatrycznych w Europie zaowocowały ustanowieniem HSCT jako standardowej procedury terapeutycznej w hematologii oraz immunologii u pacjentów pediatrycznych.

Liczba dzieci i młodzieży poddawanych HSCT stale wzrasta od lat 80. XX w. Widać wyraźnie, że ścisła współpraca na poziomie krajowym i międzynarodowym między ośrodkami przeprowadzającymi HSCT pomaga rozwiązać typowe trudności związane z tym złożonym leczeniem. Skala współpracy członków EBMT opiera się na corocznych badaniach działalności w zakresie przeszczepiania przeprowadzanych przez EBMT.

W ciągu ostatnich 30 lat zgłoszono ponad 800 000 HSCT na 715 000 pacjentów (Passweg i wsp. 2021). W latach 2016–2020 roczna ilość HSCT przeprowadzonych u pacjentów pediatrycznych wahała się od 4690 do 5368, z czego około 25% było autologicznych (Passweg i wsp. 2018, 2019, 2020, 2021, 2022).

Głównymi wskazaniami do HSCT u pacjentów pediatrycznych są nowotwory złośliwe szpiku i limfoidalne oraz choroby nienowotworowe (Passweg i wsp. 2021, 2022). Wysoki odsetek przeszczepów allogenicznych u pacjentów pediatrycznych wynika w dużej mierze z cech chorób pediatrycznych, które można leczyć przeszczepieniem, takich jak hemoglobinopatie, niedobory odporności, rozregulowanie układu odpornościowego i choroby metaboliczne.

9.1.2 Wzrost i rozwój dziecka

Ważne jest, aby znać i rozumieć etapy rozwoju niemowląt i dzieci, ponieważ uwzględnienie wieku, etapów, typowych kamieni milowych i umiejętności pozwala personelowi pielęgniarskiemu odpowiednio odnosić się do dzieci oraz ich bliskich. Wiedza w zakresie prawidłowego wzrostu i rozwoju umożliwia pielęgniarkom identyfikację wszelkich opóźnień rozwoju. Wzrost i rozwój to jeden proces, który rozpoczyna się w okresie ciąży i trwa przez całe dzieciństwo i okres dojrzewania. Wzrost to zmiana wielkości i struktury ciała, podczas gdy rozwój to zmiana funkcji organizmu.

Wzrost dziecka odnosi się do postępujących zmian strukturalnych i fizjologicznych w wielkości ciała dziecka. Wzrost fizyczny obejmuje osiągnięcie pełnego wzrostu i odpowiedniej masy ciała oraz zwiększenie wielkości wszystkich narządów. Pomiar masy ciała, długości, obwodu głowy, budowy ciała i wyrzynania zębów pomagają w ocenie prawidłowego i standardowego wzrostu fizycznego (Mona 2015).

Rozwój dziecka dotyczy zdolności dziecka do podejmowania bardziej złożonych czynności w miarę jego dojrzewania. Rozwój dziecka dzieli się na konkretne obszary, takie jak motoryczny, językowy, poznawczy, behawioralny i emocjonalny.

9.1.3 Dziecko i doświadczenie choroby

Dziecko jest świadome swojej choroby, a często również jej nasilenia, niezależnie od wieku (Badon i Cesaro 2015). Świadomość ta wynika przede wszystkim z postrzegania przez nie zmian ciała i samopoczucia. Ponadto o świadomości choroby przez dziecko decyduje jego własny poziom funkcji poznawczych, wcześniejsze doświadczenia, struktura psychoemocjonalna oraz jakość relacji nawiązanych z osobami stanowiących punkt odniesienia. Czynniki te wpływają na zdolność dziecka do rozumienia znaczenia oraz istotności tego, co się dzieje i jak na to reaguje.

9.1.3.1 Hospitalizacja

Dziecko jest wrażliwe na doświadczenie rozłąki, które narzuca choroba. Choroba to przełomowe zdarzenie w życiu dziecka i zmienia sposób, w jaki organizm jest traktowany i postrzegany. Hospitalizacja zmienia środowisko fizyczne i relacyjne oraz modyfikuje klimat emocjonalny i zwykły sposób kształcenia.

Podczas hospitalizacji świat dziecka ulega zmianie; zostaje ono na przykład zwolnione z odpowiedzialności, a wiele zasad znika albo zostaje zastąpionych innymi. Jest poddawane czynnościom terapeutycznym, czasami z niewielkim poszanowaniem prywatności albo poufności, oddzielone od swojego świata. Jeśli ta rozłąka mieści się w granicach tolerancji dziecka, staje się częścią jego normalnego rozwoju. Jeśli jednak rozłąka przekroczy próg tolerancji, staje się traumatycznym przeżyciem oraz źródłem lęku i niepokoju (Badon i Cesaro 2015).

Dziecko często nie posiada umiejętności zrozumienia przyczyn i logiki zdarzeń, które prowadzą nagle do wykluczenia ze środowiska rodzinnego, odseparowania od ważnych dla niego

osób i powierzenia opieki nad nim nieznanym. Hospitalizacja będzie dla dziecka wiązać się z poczuciem zagrożenia, które wynika przede wszystkim z niezdolności do zrozumienia i kontrolowania nieobecności rodzica (Badon i Cesaro 2015).

9.1.4 Doświadczenia związane z HSCT

HSCT jest zazwyczaj planowanym leczeniem. Dzieci cierpiące na chorobę nowotworową i poddawane przeszczepieniom często przechodziły wcześniejsze leczenie i hospitalizacje w celu leczenia powikłań, takich jak gorączka, ból, zapalenie błon śluzowych, mdłości i wymioty, a także okresy izolacji. To doświadczenie chorobowe wygląda inaczej u pacjentów z chorobami niezłośliwymi. Dzieci z chorobami niezłośliwymi oraz ich opiekunowie czasami na krótko przed przeprowadzeniem HSCT stają w obliczu ciężkiej choroby bez żadnego doświadczenia w leczeniu. Jednak wiele chorób niezłośliwych jest dziedzicznych, co oznacza, że pacjenci od wczesnego dzieciństwa zmagali się z ciężarem choroby. Hospitalizowane dziecko otrzymuje znaczące wsparcie ze strony rodziny. Opiekunowie są zachęcani do aktywnego udziału w opiece nad dzieckiem, a w okresie przeprowadzania przeszczepienia opiekun zwykle przebywa z dzieckiem przez czas trwania hospitalizacji. Doświadczenia związane z HSCT nie powinny utrudniać rozwoju psychospołecznego dziecka, a wręcz mogą wspierać rozwój i samoocenę. Pielęgniarki odgrywają główną rolę w zapewnianiu wsparcia emocjonalnego dziecku i opiekunowi rodziny oraz mogą pomóc dziecku w zrozumieniu jego stanu i przezwyciężeniu negatywnych emocji.

9.1.4.1 Doświadczenia pacjentów pediatrycznych związane z HSCT

HSCT jest procesem intensywnego leczenia i daje szansę na wyleczenie, ale jednocześnie może generować szereg uczuć, w tym lęk i przygnębienie, a także problemy behawioralne, problemy psychospołeczne i reakcje związane z zespołem stresu pourazowego (Packman i wsp. 2010).

Wiele z nich wynika z długotrwałych hospitalizacji poza domem, szkołą i z dala od przyjaciół, izolacji i niepewnej przyszłości. Czynniki te przyczyniają się do wysokiego poziomu emocji przy przyjęciu; odnotowano, że nasilają się do pierwszego tygodnia po HSCT (Phipps i wsp. 2002). Pacjenci pediatryczni poddawani HSCT może być hospitalizowani wielokrotnie; hospitalizacje takie czasami mogą trwać do jednego roku albo dłużej, w zależności od nasilenia powikłań. HSCT oraz jego bezpośrednie i późne konsekwencje mają istotny wpływ na samopoczucie fizyczne, emocjonalne, poznawcze i społeczne dziecka, a w konsekwencji poważnie pogarszają jego jakość życia (quality of life, QoL).

Jakość życia

Jakość życia ulega potencjalnej zmianie na wszystkich etapach HSCT, w tym przed przeszczepieniem, w trakcie intensywnej terapii po HSCT oraz podczas izolacji i reintegracji do życia poza szpitalem. Czynniki predykcyjne jakości życia przed przeszczepieniem obejmują funkcjonowanie rodziny i zasoby indywidualne. Odnotowano, że podczas hospitalizacji u dzieci poddawanych HSCT występowały niskie wyjściowe poziomy jakości życia. Jednak jakość życia poprawia się już po kilku miesiącach od HSCT, powraca do stanu początkowego w ciągu kilku lat po HSCT (Tremolada i wsp. 2009) i u większości dzieci jest porównywalna ze zdrowymi rówieśnikami (Di Giuseppe i wsp. 2020).

Wpływ na funkcje poznawcze

Wpływ HSCT na zdolności poznawcze może się różnić w zależności od wieku w którym dziecko zostało poddane HSCT i schematów kondycjonowania, schematów obejmujących napromienianie całego ciała (Total Body Irradiation, TBI) w porównaniu ze schematami bez TBI. Im młodszy wiek dziecka poddawano HSCT, tym wyższe ryzyko wystąpienia deficytów w zakresie ilorazu inteligencji, wyników nauczania, motoryki małej i pamięci. Dziecko z dobrym poziomem rozwoju poznawczego w trakcie HSCT może być mniej narażone na pogorszenie funkcji poznawczych (Barrera i wsp. 2007).

Zdrowie psychiczne i problemy emocjonalne

Wielu pacjentów pediatrycznych poddawanych HSCT wykazuje stabilne dostosowanie psychospołeczne albo wraca do wyjściowego poziomu funkcjonowania po upływie od jednego roku do dwóch lat od HSCT. Jednak zachorowalność psychiatryczna u osób, które

zostały poddane HSCT jest zgłaszana w niektórych badaniach jako wyższa niż w populacji ogólnej i wydaje się korelować z niższym poziomem wykształcenia i krótszym okresem po HSCT. Ponadto krótszy czas po HSCT, większa liczba poważnych zakażeń, wysoki wynik objawowości i niski poziom wykształcenia są czynnikami predykcyjnymi wyższego niepokoju psychospołecznego (Tremolada i wsp. 2009).

Taki niepokój psychospołeczny nie występuje wyłącznie w okresie bezpośrednio po przeszczepieniu. Obawy występują również w późniejszym okresie po HSCT. Po upływie roku od HSCT, kiedy wielu pacjentów wraca do szkoły, funkcjonują oni na niższym poziomie edukacyjnym niż oczekiwany dla ich wieku. Rówieśnicy mogą ich opisywać jako częściej nieobecnych w szkole, rzadziej wybieranych jako najlepsi przyjaciele, mniej wysportowanych i mniej atrakcyjnych, a osoby, które doświadczały długich okresów izolacji mogą wykazywać spadek rozwoju w zakresie socjalizacji i komunikacji (Packman i wsp. 2010). Istnieje ponadto możliwość wystąpienia długotrwałych problemów emocjonalnych i społecznych.

Depresja i stany lękowe

Dzieci poddawane HSCT stanowią grupę wysokiego ryzyka rozwoju depresji i lęku (Chang i wsp. 2012; Manookian i wsp. 2014). Przyczyniają się do tego między innymi następujące czynniki:

- intensywne zabiegi medyczne,
- izolacja w pokoju jednoosobowym (Packman i wsp. 2010),
- obawy rodziców (Asadi i wsp. 2011),
- niepewność i utrata kontroli (Manookian i wsp. 2014).

Wspieranie i promowanie zdrowych strategii radzenia sobie

Przeszczep należy postrzegać jako szansę na zdrową przyszłość i długotrwałe szczęście dla dziecka. Jeśli dziecko utrzyma to pozytywne podejście i nadzieję na powrót do zdrowia, daje to szansę na pozytywną odpowiedź na leczenie i przezwyciężenie powikłań (Manookian i wsp. 2014).

Zgodnie z oczekiwaniami większość dzieci odczuwa strach podczas procesu HSCT. Uczucie to może być związane z brakiem informacji albo zrozumienia stanu zdrowia dziecka i procesu przeszczepu. Udzielenie jasnych i zrozumiałych odpowiedzi na pytania dziecka dotyczące choroby,

leczenia i rokowań może pomóc mu uspokoić się i lepiej zrelaksować. Poszukiwanie informacji jest ważną strategią radzenia sobie dla dzieci poddawanych HSCT. Należy wziąć pod uwagę stan rozwoju i stan psychiczny, aby umożliwić odpowiednią komunikację i przekazywanie informacji.

Strategie radzenia sobie stosowane w odniesieniu do postrzeganego medycznego albo psychospołecznego czynnika stresowego mogą z czasem ulegać zmianom w zależności od czynników osobistych i kontekstu. Dziecko może stosować kilka różnych strategii radzenia sobie, które często są podzielone na następujące kategorie:

- angażowanie się (tj. poszukiwanie informacji),
- unikanie (tj. rozproszenie uwagi albo dystansowanie się),
- koncentracja na problemie (np. rozwiązywanie problemów),
- koncentracja na emocjach (tj. poszukiwanie wsparcia emocjonalnego).

Ponadto Bingen i wsp. (2012) zaobserwowali, że myślenie życzeniowe, rozproszenie uwagi, restrukturyzacja poznawcza i wsparcie społeczne są wykorzystywane zarówno przed, jak i po HSCT. Muzykoterapia może wspierać dzieci podczas pobytu w szpitalu i mieć pozytywny wpływ na odczuwaną jakość życia (Uggla i wsp. 2018, 2019; Yates i wsp. 2018).

Wsparcie społeczne

Wsparcie społeczne to odczuwanie przez jednostkę pozytywnych emocji w relacjach z innymi, uczucia bycia kochanym, bycia częścią grupy, poczucia własnej wartości i niezawodnego wsparcia ze strony innych (Barrera i wsp. 2007). Odnotowano, że wsparcie społeczne jest najskuteczniejsze dla dziecka poddanego HSCT, niezależnie od tego, czy pochodzi od rodziny, przyjaciół, nauczycieli, koleżanek i kolegów z klasy albo pracowników ochrony zdrowia, personelu pielęgniarskiego czy świadczeniodawców usług psychospołecznych. Ma to charakter zarówno praktyczny, jak i emocjonalny i może być zapewniane dziecku bezpośrednio w formie wizyt w szpitalu albo za pośrednictwem telekomunikacji (np. rozmów wideo, rozmów telefonicznych albo SMS-ów, mediów społecznościowych i wiadomości e-mail). Stwierdzono, że większe albo bardziej pozytywnie postrzegane wsparcie społeczne wiąże się z pozytywnym dostosowaniem, niższym stresem i wyższą samooceną u pacjentów pediatrycznych poddawanych HSCT (Barrera i wsp. 2007).

Ważne jest, aby dziecko korzystało ze wsparcia ze strony rodzeństwa. Może to zwiększyć tolerancję na trudne warunki napotymane podczas HSCT oraz wspomóc postępy i powrót do zdrowia. W tym czasie mogą rozwijać głębokie przyjaźnie z rodzeństwem, karmione pragnieniem bycia bardziej pomocnym, zwłaszcza gdy chore rodzeństwo czuje się samotne. Gdy komórki macierzyste są oddawane przez jedno z rodzeństwa, chore dziecko odczuwa wobec niego więcej pozytywnych uczuć (Manookian i wsp. 2014).

9.1.4.2 Doświadczenia rodziców związane z HSCT

HSCT to nieznane, przerażające, niepokojące i stresujące doświadczenie dla rodziców dziecka poddanego temu leczeniu (Asadi i wsp. 2011).

Trudności wynikające z sytuacji pacjenta to m.in.:

- presja rodzinna i finansowa,
- poczucie winy,
- samotność,
- brak nadziei,
- strach przed nawrotem choroby,
- relokacja ośrodka transplantacyjnego,
- mieszkanie w dwóch oddzielnych gospodarstwach domowych,
- dojazdy z domu do ośrodka transplantacyjnego,
- inne obowiązki członków rodziny i opiekunów,
- zmiany związane z pracą,
- przedłużony pobyt w szpitalu,
- świadoma zgoda rodziców na zabieg HSCT,
- przestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia,
- powikłania związane z HSCT.

Podczas HSCT rodzice mają duże oczekiwania co do pomyślnego rezultatu i obawiają się ewentualnego niepowodzenia. Stan dziecka może powodować u rodziców niepokój, lęk i depresję. Wyczerpanie fizyczne, emocjonalne i poznawcze albo wypalenie rodziców może negatywnie wpływać na ich zdolność do zaspokajania potrzeb dziecka. Mogą być w skrajnym kryzysie i nie być w stanie opiekować się swoimi dziećmi albo pełnić tradycyjnych ról rodzicielskich, a w konsekwencji mieć poczucie beznadziei, niepokoju i winy. Reakcje psychologiczne rodzica mogą z kolei negatywnie wpływać na dziecko. Obciążenie psychiczne rodziców utrzymuje się po wypisaniu dziecka z oddziału. Wypalenie u matek i ojców wiąże

się z liczbą i nasileniem późnych skutków ubocznych u dziecka do pięciu lat po HSCT (Norberg i wsp. 2014). Zaleca się, aby rodzice dziecka, które zostało poddane HSCT, byli obserwowani i otrzymywali specjalistyczne wsparcie psychologiczne; dotyczy to szczególnie rodziców dzieci, u których występują późne skutki uboczne.

Powszechną wśród rodzin strategią radzenia sobie jest wykorzystanie wsparcia społecznego. Interakcje rodziców z ich siecią wsparcia mogą złagodzić stres i umożliwić rodzicom dostosowanie się. Niektórzy rodzice uważają, że komunikacja z członkami rodzin innych pacjentów pomaga w zdobywaniu informacji i dzieleniu się doświadczeniami oraz pomaga przejąć kontrolę nad emocjami, aby zmniejszyć strach i móc się dostosowywać (Badon i Cesaro 2015). Opiekunowie starają się również radzić sobie poprzez aktywne uczestnictwo, angażowanie się i zadawanie pytań dotyczących choroby ich dziecka i procedur związanych z udzielaniem im pomocy. U rodziców, którzy przeszli grupowe szkolenie z zakresu radzenia sobie ze stresem poznawczo-behawioralnym odnotowano niższe wskaźniki lęku i wyższe wyniki pozytywnej samooceny (Packman i wsp. 2010).

Coraz częściej rodzice są dawcami haploidentycznymi dla swoich chorych dzieci. Bycie rodzicem i dawcą tworzy podwójną rolę. W zależności od wyników HSCT można tego doświadczać w różny sposób. Podwójna rola rodzicielska wymaga konkretnych wskazówek i obserwacji (van Walraven i wsp. 2012; Aguilera i wsp. 2022; Schaefer i wsp. 2022).

Budowanie sojuszu terapeutycznego

Rodzice i zespół opieki zdrowotnej muszą się zjednoczyć, aby zawrzeć sojusz terapeutyczny. Rodzice powinni być odpowiednio włączeni do wielospecjalistycznego zespołu opieki zdrowotnej. Wyjaśnienia zespołu medycznego dotyczące procesu przeszczepiania mogą pomóc w lepszym zrozumieniu ich stanu, a w konsekwencji mogą złagodzić lęk rodziców i strach przed niepewnością oraz pomóc w dalszym zmniejszeniu ich obciążenia emocjonalnego. Rodzice mogą być wspierani przez specjalistów w omawianiu ich przekonań co do znaczenia bycia „dobrym rodzicem”. Przekonania te obejmują osobiste definicje rodziców dotyczące tego, jak być „dobrym rodzicem” podczas procesu leczenia, na przykład przy podejmowaniu decyzji (Neumann i wsp. 2021).

9.1.4.3 Doświadczenie dawców z rodzeństwa z procedurą HSCT

Zgodni dawcy z rodzeństwa są często preferowani w porównaniu z dawcami niespokrewnionymi ze względu na zmniejszone ryzyko powikłań. Większość członków rodziny uważa doświadczenie dawstwa za korzystne, pomimo pewnych obaw dotyczących samego procesu dawstwa (Pentz i wsp. 2014). Dawcy z rodzeństwa aktywnie uczestniczą w wysiłkach mających na celu wyleczenie ich chorego rodzeństwa. Pełnią podwójną rolę; jako członkowie rodziny doświadczają trudności związanych z zagrażającej życiu chorobą jednego z rodzeństwa. Jako dawcy są narażeni na inwazyjny zabieg medyczny, która budzi w nich lęk, stres i niepewność oraz stawia ich w skomplikowanej sytuacji (Munzenberger i wsp. 1999; Williams i wsp. 2003). W przypadku bliskiej relacji między rodzeństwem można bezpieczniej założyć, że dawstwo przyniesie korzyść psychologiczną dawcy (Vogel 2011). Jednak dawcy będący rodzeństwem są narażeni na wystąpienie zaburzeń emocjonalnych, takich jak zespół stresu pourazowego, lęk oraz niska samoocena, co może potencjalnie prowadzić do rozwoju długoterminowych reakcji stresowych (Packman i wsp. 2010). Należy zwrócić uwagę na możliwość wystąpienia tych problemów. Podczas badań wykonywanych przed przeszczepieniem potencjalni dawcy mogą odczuwać niepokój i strach przed procesami stosowanymi do określania kwalifikowalności dawcy, a także podczas samego procesu dawstwa (Bauk i Andrews 2013). Chociaż dopasowane rodzeństwo może czuć się zadowolone i dumne, że jest w stanie być dawcą, niedopasowane rodzeństwo może czuć się gorsze albo odrzucone i niezaangażowane w proces przeszczepu. Gdy typowanie HLA potwierdzi zgodność rodzeństwa, badania w przypadku większości dawców krwiotwórczych komórek macierzystych obejmują określenie zarówno ryzyka dla biorcy, jak i ryzyka dla dawcy. Ważne jest również, aby wziąć pod uwagę, że te różne badania mogą być przytłaczające dla dawcy pediatrycznego, dlatego niezwykle ważne jest wyjaśnienie ich konieczności. Proces badań może mieć znaczący wpływ na rodzinę. W 2010 r. Amerykańska Akademia Pediatryczna opublikowała oświadczenie w sprawie polityki dotyczącej dzieci jako dawców krwiotwórczych komórek macierzystych. Z etycznego punktu widzenia dzieci mogą być dawcami, jeśli spełnionych jest pięć kryteriów:

1. Nie ma dorosłego histokompatybilnego krewnego, który byłby gotowy i zdolny do bycia dawcą.
2. Między dawcą a biorcą istnieje silna osobista i pozytywna emocjonalnie relacja.
3. Istnieje uzasadnione prawdopodobieństwo, że biorca odniesie korzyści.
4. Ryzyko kliniczne, emocjonalne i psychospołeczne dla dawcy jest zminimalizowane i uzasadnione w stosunku do spodziewanych korzyści dla dawcy i biorcy.
5. Uzyskano zgodę rodziców oraz, w stosownych przypadkach, zgodę dziecka. Zaleca się również, aby dziecko będące dawcą miało rzecznika dawcy albo podobną osobę, z doświadczeniem w rozwoju pediatrycznym; osobę taką należy wyznaczyć dla wszystkich osób, które nie osiągnęły wieku pełnoletności (Komisja Bioetyczna 2010).

Proces HSCT może zwiększyć bliskość rodziny, poprawić relacje z chorym rodzeństwem i stworzyć poczucie dumy i radości z dawstwa (Vogel 2011; Hutt i wsp. 2015). Wiener i wsp. (2007) stwierdzili, że młodszy dawcy koncentrują się bardziej na bólu związanym z dawstwem i mają tendencję do odczuwania niskiej samooceny, niepokoju i depresji. Z kolei dawcy ze starszego rodzeństwa zgłaszają niższy poziom lęku, prawdopodobnie dlatego, że są w stanie myśleć bardziej całościowo o procesie dawstwa.

Badania aspektów fizycznych i bezpieczeństwa pobierania komórek macierzystych u rodzeństwa pacjentów pediatrycznych wykazały, że jest to bezpieczna procedura nawet w przypadku małych dzieci (Pulsipher i wsp. 2005; Styczynski i wsp. 2012). Istnieją potencjalne zagrożenia fizjologiczne i skutki uboczne dawstwa, z których najczęstsze to ból, zmęczenie i przejściowe zmiany liczby białych krwinek, stężenia hemoglobiny i liczby płytek krwi. Bezpośrednio po dawstwie personel musi dokładnie ocenić dawcę pod kątem krwawienia, zakażenia i innych ostrych powikłań związanych z procedurą dawstwa. Poczucie odpowiedzialności za wynik przeszczepu jest przedmiotem szczególnej troski dawców z rodzeństwa. Niedostosowanie i słabe radzenie sobie u dawców z rodzeństwa można częściowo przypisać brakowi informacji o procesie przeszczepiania (Wiener i wsp. 2007).

Pielęgniarka może odegrać znaczącą rolę w zmniejszeniu stresu i niepokoju związanego ze zbliżającym się dawstwem odczuwanego przez rodzeństwo. Podając dokładne i odpowiednie do

wieku informacje na temat zabiegu, pielęgniarka może również pomóc dziecku przygotować się do tego doświadczenia i szybciej się do niego dostosować. Informacje te zwiększają przewidywalność niepokojących procedur medycznych, a tym samym zwiększają prawdopodobieństwo mniej stresującego doświadczenia i szybszego powrotu do zdrowia. Pielęgniarka może również umożliwić wyrażanie emocji, obaw i pytań w celu radzenia sobie z lękiem i poczuciem winy, angażować rodziców w przygotowanie dawcy i obserwację kontrolną w celu zapewnienia komunikacji rodzinnej podczas HSCT oraz oprowadzić po szpitalu i przedstawić personel.

9.1.5 Scentrowana opieka pielęgniarska nad pacjentami poddawanymi HSCT oraz ich opiekunami

Psychologiczne i emocjonalne aspekty doświadczeń pediatrycznych są złożone i zawiłe. Pracownicy ochrony zdrowia, którzy opiekują się chorym dzieckiem, powinni być podstawowymi słuchaczami dziecka i być otwarci na punkt widzenia dziecka, stwarzając możliwości rozmowy.

9.1.5.1 Relacja między pielęgniarką, opiekunem i dzieckiem

Na podejście zespołu pediatrycznego mają znaczny wpływ metody interpersonalne i komunikacyjne, które koncentrują się na empatycznym zrozumieniu, uśmiechu, cierpliwości i łagodności. Relacja między pielęgniarkami a dziećmi, a jeszcze bardziej między pielęgniarkami a rodzicami, jest trudna do podsumowania. Wiąże się z wieloma mechanizmami, rolami i funkcjami oraz wpływa na różne aspekty osobowości i charakteru.

9.1.5.2 Zaangażowanie personelu pielęgniarskiego w opiekę nad dziećmi poddawanymi HSCT

Aby umożliwić skuteczną komunikację, specjaliści muszą poprawiać swoje umiejętności słuchania i obserwacji oraz ćwiczyć umiejętność przekazywania koncepcji i uczuć innym osobom.

Przekazywanie informacji i wspieranie

To właśnie dzięki dialogowi dostosowanemu do wieku pracownicy ochrony zdrowia mogą wyjaśnić choremu dziecku co się dzieje, potrzebę niepokojących interwencji, rozpoznanie i znaczenie lęków. Dziecko musi wiedzieć, że nigdy nie zostanie pozostawione samo sobie i nie wydarzy się nic, co nie zostałoby najpierw sprawdzone albo uzgodnione przez kogoś, komu ufają (Manookian i wsp. 2014).

Możliwość uzyskania przez dziecko odpowiednich informacji pozwala mu uświadomić sobie, co dzieje się w jego życiu oraz umożliwia mu lepsze zaznajomienie się z nieprzyjaznym otoczeniem szpitalnym i wspólną pracę na swojej ścieżce leczenia. Komunikacja na temat procesu przeszczepiania między personelem opiekuńczym, dzieckiem i rodziną może być dodatkowo skomplikowana z powodu różnych opinii na temat tego, co należy wyjaśnić choremu dziecku. Zasadniczo preferowane jest przyjęcie postawy, która szanuje wolę rodziców, ale może to prowadzić do trudności, gdy samo dziecko prosi albo szuka innych informacji. Uzyskane informacje pozwalają jednak na zmniejszenie odczuwania bólu, zwiększenie przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia przez dziecko oraz ogólną poprawę jakości życia w szpitalu (Badon i Cesaro 2015). Dziecko, które zgłasza większą swobodę wyrażania emocji w rodzinie, doświadcza z kolei niższego poziomu stresu przez cały okres przeszczepu. Otwartość i szczerość w komunikacji w środowisku rodzinnym może sprzyjać dobremu samopoczuciu emocjonalnemu dziecka i dodatkowo wzmacniać jego odporność po zakończeniu procedury HSCT (Packman i wsp. 2010).

Sluchanie

Umiejętność słuchania pozwala nam nawiązywać konstruktywne relacje. Autentyczne podejście do słuchania obejmuje skupienie uwagi, zainteresowanie, tolerancję, zrozumienie oraz wzajemną akceptację. Są to niezbędne warunki wstępne do nawiązania otwartej relacji, w której dziecku łatwiej jest wyrażać i przekazywać informacje o sobie. Warto zachęcić pacjenta do swobodnego wypowiadania się, ponieważ oprócz opanowania niepokoju pielęgniarka może lepiej zrozumieć jego osobowość i mechanizmy obronne służące radzeniu sobie z sytuacją (Badon i Cesaro 2015).

Świadczenia wsparcia psychologicznego

Świadczenia wsparcia psychologicznego są dobrze rozwinięte i uważane za standard opieki w przypadku HSCT u pacjentów pediatrycznych. Wsparcie psychologiczne definiuje się zatem jako relację towarzyszenia całej rodzinie na wszystkich etapach przeszczepiania. Towarzyszenie przez psychologa dziecku poddawanemu HSCT:

- umożliwia rozwój znaczących relacji;
- ułatwia zrozumienie choroby dziecka w całej jej złożoności;
- pozwala na przekazanie prośby o pomoc, wyraźnej albo dorozumianej, ze względu na trudności praktyczne, organizacyjne, relacyjne i emocjonalne, które mogą się pojawić.

Interwencja musi być dostosowana do wieku i nawet jeśli rodzic jest zawsze obecny w izolatce, można spróbować znaleźć czas na prywatne chwile między pacjentem a psychologiem. Skoncentrowanie na aspektach psychologicznych i psychopatologicznych nie może być ograniczane wyłącznie do specjalistycznych interwencji, jest to codzienny obowiązek wszystkich pracowników. Nawet personel pielęgniarstwa, po przeszkoleniu, może pełnić rolę doradcy (Barrera i wsp. 2007).

9.1.5.3 Podejmowanie decyzji

Zasadniczą częścią leczenia i opieki nad dziećmi poddawanych HSCT oraz ich opiekunami jest podejmowanie decyzji. Podejmuje się szereg decyzji dotyczących leczenia i opieki, począwszy od decyzji dotyczącej HSCT. Rodzice mogą mieć poczucie, że proces podejmowania decyzji dotyczących HSCT jest planem kierowanym przez lekarza, którego przestrzegają (Pentz i wsp. 2012; Mekelenkamp i wsp. 2020). Inni podchodzą do podejmowania decyzji w sposób bardziej partnerski, na przykład w przypadku niedokrwistości sierpowatokrwinkowej (Bakshi i wsp. 2017; Khemani i wsp. 2018; Mekelenkamp i wsp. 2021). Ponieważ HSCT jest intensywnym leczeniem wiążącym się z potencjalnymi poważnymi zagrożeniami, ważne jest, aby omówić osobiste preferencje dotyczące obecnej i przyszłej opieki z dziećmi oraz ich opiekunami. Należy koniecznie poświęcić odpowiednią ilość czasu na omówienie

wszystkich opcji, w tym ich zalet i wad, a następnie przeprowadzić rozmowę o preferencjach i wartościach, aby uwzględnić je w decyzji.

9.2 Przeszczepianie a wiek: młodzież i młodzi dorośli:

9.2.1 Wprowadzenie

W latach, które następują po rozpoczęciu dojrzewania, młody człowiek przechodzi być może najszybsze i najbardziej kształtujące zmiany w swoim życiu. Przejście od dziecka do osoby dorosłej może mieć poważny wpływ na przebieg leczenia szpitalnego w związku z HSCT. Młodzież i młodzi dorośli stanowią wyjątkowe wyzwanie dla pracowników ochrony zdrowia i ważne jest, aby placówki opieki były zaprojektowane tak, aby zaspokajać i reagować na szczególne potrzeby młodych ludzi oraz ich rodzin. Definicja młodzieży/nastolatka albo młodego dorosłego w kontekście opieki zdrowotnej różni się na całym świecie. W Wielkiej Brytanii za młodzież i młodych dorosłych (adolescent and young adults, AYA) albo nastolatków i młodych dorosłych (teenage and young adults, TYA) uznaje się osoby w wieku od 13 do 24 lat albo od 16 do 24 lat; jednak w niektórych krajach może to uwzględniać osoby w wieku 30–39 lat. Rozpoznanie choroby nowotworowej u młodych osób jest rzadkie, stanowi niecały 1% wszystkich nowych przypadków nowotworów w Wielkiej Brytanii, ale jest to druga główna przyczyna zgonu w tej grupie wiekowej (TCT 2016). Liczba przypadków wzrosła o 10% od 1990 r., ale pozostała stabilna w ciągu ostatniej dekady (Cancer Research 2022). Nowotwory w tej grupie wiekowej prezentują się inaczej niż u dzieci i starszych osób dorosłych i mogą być trudniejsze do leczenia. Niezbyt częste zgłaszanie się pacjentów zaliczających się do młodzieży i młodych dorosłych z chorobą nowotworową do świadczeniodawców powoduje opóźnienia w rozpoznaniu – pracownicy ochrony zdrowia nie rozpoznają sygnałów ostrzegawczych (NHS England 2013). Młodzież i młodzi dorośli wymagają wsparcia dostosowanego do tej grupy wiekowej; leczenie ich w ramach świadczeń dla pacjentów pediatrycznych albo dorosłych nie uwzględnia ich specyficznych potrzeb. W odpowiedzi na to opracowano wytyczne takie jak te opublikowane przez Krajowy Instytut Doskonałości w Służbie Zdrowia i Opiece Medycznej (National Institute for Health and Care Excellence, NICE), mające na celu kształtowanie świadczeń i opieki wedle

potrzeb pacjentów będących nastolatkami i młodymi dorosłymi, w wieku 13–24 lat (National Institute for Health and Clinical Excellence 2014). Pacjenci poddawani HSCT wymagają długoterminowej opieki klinicznej po ostrej fazie przeszczepu i będą w regularnym kontakcie z klinicystami zajmującymi się przeszczepami i zespołem wielospecjalistycznym (MDT) przez znaczny okres czasu po odbudowie szpiku kostnego i wypisaniu z opieki szpitalnej. Opieka musi być świadczona w warunkach odpowiednich dla wieku pacjenta przez pracowników ochrony zdrowia posiadających doświadczenie w opiece nad młodzieżą i młodymi dorosłymi.

9.2.2 Specjalne wskazania w zakresie HSCT w przypadku młodzieży i młodych dorosłych

Najczęstszym wskazaniem do HSCT jest leczenie hematologicznych chorób nowotworowych, chłoniaka i ostrej białaczki (Sureda i wsp. 2015). W przypadku pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym, ostrą białaczką limfoblastyczną albo ostrą białaczką szpikową należy rozważyć przeprowadzenie HSCT, jeśli występuje u nich choroba wysokiego ryzyka, oporna na leczenie albo nawrotowa. W przypadku chłoniaka Hodgkina wytyczne dla nastolatków sugerują unikanie HSCT, jeśli pacjentowi uda się osiągnąć całkowitą remisję (complete remission, CR) po chemioterapii pierwszego rzutu, ponieważ chemioterapia sama albo w skojarzeniu z radioterapią zwykle daje pomyślne długoterminowe wyniki. Jednak gdy pacjent wymaga leczenia drugiego albo trzeciego rzutu, konieczność przeprowadzenia HSCT staje się pilniejsza (Sureda i wsp. 2015). Standardowe zalecenia dotyczą przeszczepu autologicznego po uzyskaniu odpowiedzi całkowitej po leczeniu drugiego rzutu. Brak remisji na tym etapie otwiera możliwość alloprzeszczepu, ale wymagałoby to dalszego omówienia na spotkaniach lokalnego zespołu wielospecjalistycznego. Przeszczepy alogeniczne o pełnej intensywności są rutynowo stosowane u młodych dorosłych w przeciwieństwie do populacji osób starszych, ponieważ zwykle nie występują u nich choroby współistniejące związane ze starzeniem się, np. choroby serca, w związku z czym mogą tolerować silniejsze kondycjonowanie.

Każdego roku wykonuje się niewielką liczbę HSCT w związku z guzami litymi. Według danych Brytyjskiego Towarzystwa Przeszczepiania Szpiku Kostnego (British Society for Bone Marrow Transplant,

BSBMT) w 2020 r. w Wielkiej Brytanii i Irlandii przeprowadzono 117 przeszczepów u pacjentów z guzami litymi w dowolnym wieku, z których wszystkie były autoprzeszczepami (BSBMT 2020). Najczęstsze guzy lite, w przypadku których wskazane jest HSCT, obejmują nerwiaka zarodkowego, nowotwory zarodkowe i mięsaka Ewinga; klinicyści stosują przeszczepienie w celu zwiększenia intensywności dawki, chociaż podejście to staje się coraz mniej popularne w miarę jak dla tych chorób pojawiają się inne linie leczenia (Gratwohl i wsp. 2004).

9.2.3 Kwestie dotyczące opieki

9.2.3.1 Ryzykowne zachowanie i nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia

Bycie nastolatkiem może się wiązać z ryzykownymi zachowaniami, poprzez które nastolatki przesuwają granice swojej rosnącej niezależności. W okresie gdy rówieśnicy uzyskują większe swobody, rozpoznanie choroby nowotworowej często przywraca zależność między młodym człowiekiem a jego rodziną. Palenie tytoniu, spożywanie alkoholu, zażywanie narkotyków i niebezpieczne zachowania seksualne mogą pozwolić młodej osobie odzyskać pewien stopień kontroli, a także określić do jakiego stopnia zdecyduje się przestrzegać zaleceń dotyczących leczenia. W kontekście HSCT niebezpieczne zachowania mogą zwiększać ryzyko toksyczności narządowej i zakażeń. Niestosowanie się do zaleceń dotyczących przyjmowania leków wspomagających, takich jak leki przeciwwłókniste oraz immunosupresyjne, zwiększa zachorowalność i śmiertelność w przypadku HSCT. Ponieważ nastolatki często koncentrują się na wynikach krótkoterminowych, a skutki niestosowania się do zaleceń dotyczących leczenia nie są od razu odczuwalne, może to skutkować utwierdzeniem się przez nich w tym zachowaniu. Podobnie w przypadku wystąpienia natychmiastowych skutków ubocznych związanych z leczeniem, np. nudności i przyrostu masy ciała, pacjent może być mniej skłonny do stosowania się do zaleceń lekarza. Będzie to miało wpływ na powodzenie leczenia; pacjenci, którzy przestrzegają zaleceń dotyczących leczenia mają niemal trzykrotnie większe szanse na uzyskanie lepszych wyników niż ci, którzy tego nie robią (Taddeo i wsp. 2008).

Płeć, status społeczno-ekonomiczny i pochodzenie etniczne nie mają wpływu na to, czy pacjent przestrzega zaleceń dotyczących leczenia (Kondryn i wsp. 2011), chociaż trudności finansowe mogą mieć

wpływ na pacjentów pokonujących duże odległości w celu leczenia. Depresja i obniżona samoocena mogą zwiększyć wskaźnik nieprzestrzegania zaleceń dotyczących leczenia, podobnie jak postrzeganie nasilenia choroby. Relacje między pacjentem a jego rodziną mogą wpływać na to, jak bardzo przestrzega zaleceń dotyczących leczenia, przy czym konflikt rodzinny zwiększa ryzyko nieprzestrzegania zaleceń. Młodzi pacjenci, którzy są leczeni na specjalistycznym oddziale dla młodych dorosłych, są bardziej skłonni do przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia w porównaniu z tymi, którzy są leczeni na oddziale onkologicznym dla dorosłych, co stanowi dodatkowy argument za tworzeniem obszarów klinicznych dotyczących opieki nad młodzieżą i młodymi dorosłymi. Zostanie to omówione w dalszej części rozdziału.

Pracownicy ochrony zdrowia powinni być świadomi oznak nieprzestrzegania zaleceń dotyczących leczenia i dążyć do otwartej i szczerzej komunikacji z pacjentem. Należy szanować poufność pacjentów, chociaż w przypadkach ujawniania ryzykownych zachowań pacjenci powinni zostać poinformowani, czy konieczne jest poinformowanie innych członków zespołu albo podmiotów zewnętrznych. Należy promować wybory ukierunkowane na zdrowy styl życia, ale w środowisku wolnym od oceniania. Ważne jest, aby młodzi pacjenci byli świadomi odpowiednich granic podczas pobytu w szpitalu oraz miejscowych zasad postępowania, a polityki operacyjne muszą wspierać personel przy ograniczaniu ryzykownych zachowań w środowisku opieki (TCT 2012). Pracownicy ochrony zdrowia, którzy mają trudności z dopilnowaniem, aby ich pacjenci przestrzegali zaleceń dotyczących leczenia, powinni przedstawić sprawę psychospołecznym zespołom wielospecjalistycznym w celu szczegółowego omówienia problemu.

9.2.3.2 Płodność

Płodność została omówiona w innej części tej książki, ale w niniejszej części zostaną omówione wyzwania charakterystyczne dla tej grupy wiekowej. Napromienianie całego ciała i chemioterapia kondycjonująca w wysokich dawkach wiążą się z wysokim prawdopodobieństwem niepłodności. Ponieważ przeszczepienie u nastolatków albo młodych dorosłych obejmuje często podejście o pełnej intensywności, ryzyko niepłodności jest prawdopodobnym skutkiem ubocznym przeszczepu. W stosownych przypadkach pacjenci muszą zostać poinformowani o możliwościach zachowania płodności w ramach badań przed przeszczepieniem i mieć możliwość zapoznania się z opcjami zachowania

plodności, chociaż pilność przeprowadzenia przeszczepienia może to utrudnić.

Johnson i Kroon (2013) stwierdzili, że aż 54% onkologów nie rozmawiało o płodności z młodzieżą albo młodymi dorosłymi. Bariery w komunikacji obejmują wzajemną niezręczność pomiędzy młodym pacjentem a pracownikiem ochrony zdrowia w temacie płodności. Klinicyści mogą stosować żartobliwe podejście wobec młodych pacjentów i mieć trudności z poruszaniem drażliwych tematów (Quinn i wsp. 2009). Pacjenci mogą czuć się zdezorientowani i przestraszeni potencjalnymi skutkami leczenia choroby nowotworowej albo nie są w stanie wyobrazić sobie, jak problemy z płodnością wpłyną na nich w przyszłości (TCT 2012).

W przypadku osób płci męskiej po okresie dojrzewania zachowanie płodności można osiągnąć poprzez pobranie próbki nasienia. Przed stawieniem się na sesję dotyczące płodności należy wyraźnie wyjaśnić pacjentom, że próbka jest pozyskiwana poprzez masturbację, aby byli przygotowani do tego procesu. Pobieranie próbki spermy może być potencjalnie wstydliwym procesem. Niemożność pobrania próbki może sprawić, że młoda osoba poczuje się rozczarowana i zawiedziona, dlatego należy podkreślić, że nie wszystkie próby pobrania nasienia są skuteczne, szczególnie w przypadku dużego obciążenia chorobą.

Zachowanie płodności w przypadku pacjentek jest bardziej skomplikowanym procesem. Można rozważyć stymulację jajników i pobranie komórek jajowych, ale na chwilę obecną takie metody przyniosły tylko ograniczony sukces. Pobieranie zarodków może być trudne w tej grupie wiekowej, ponieważ jest mało prawdopodobne, aby były one gotowe uznać swoich obecnych partnerów za potencjalnych małżonków na całe życie (Levine i Stern 2010). Ponadto istnieje dodatkowa kwestia czasu, ponieważ pobieranie materiału reprodukcyjnego od kobiet może trwać od dwóch do czterech tygodni. W przypadku innych metod leczenia nowotworów możliwą opcją jest zastosowanie analogu hormonu uwalniającego gonadotropiny, tryptoreliny, w celu zahamowania miesiączki, zmniejszenia toksyczności dla płodności i zmniejszenia ryzyka krwotoku. W przypadku innych metod leczenia nowotworów wykazano, że zmniejsza to niewydolność jajników, ale w populacji poddawanej HSCT jest to mniej skuteczne. Pacjentki powinny wziąć udział w szczegółowych rozmowach na temat zachowania płodności i mieć zaoferowaną możliwość skierowania do ekspertów ds. płodności w ramach badań przed HSCT.

Rozmowy na temat zachowania płodności powinny odbywać się jak najwcześniej, a rodzice powinni brać w nich udział w celu wsparcia osoby

nastoletniej w podejmowaniu decyzji. Należy zaoferować wsparcie psychologiczne, ponieważ niepłodność może być jednym z aspektów mających największy wpływ na długoterminową przeżywalność, a ponadto niemożność urodzenia dziecka wiąże się ze stygmatyzacją kulturową, religijną i społeczną.

9.2.3.3 Wpływ leczenia na jednostkę rodzinną

Pracownicy ochrony zdrowia opiekujący się populacją pacjentów nastoletnich i młodych dorosłych muszą również dbać o jednostkę rodzinną i stosować całościowe podejście do opieki. Młode osoby w wieku od 13 do 24 lat przechodzą wiele zmian w stosunku do jednostki rodzinnej. Mogą być nadal zależne od swoich rodziców albo mogą mieć własne dzieci i obowiązki. Należy odpowiednio dostosować opiekę nad nimi.

W przypadku pacjentów nastoletnich i młodych dorosłych, którzy są rodzicami, ich dzieci będą często niemowlętami i przedszkolakami. Moore i Rauch (2006) opisali, czego rodzice mogą oczekiwać od dzieci z tej grupy wiekowej w kontekście rozpoznania choroby nowotworowej; nawet przy wyjaśnieniu stosownym do wieku dzieci w wieku poniżej pięciu lat będą miały niewielką świadomość rozpoznania i celów związanych z HSCT. Będą świadome nieobecności rodzica, stresu w gospodarstwie domowym i zmian w swojej rutynie. Zamiast zrozumieć, że jest to spowodowane chorobą, dziecko może wierzyć, że jest w jakiś sposób odpowiedzialne za tę nieobecność. Rodzice mogą również zaobserwować regresję w zachowaniu dziecka, taką jak moczenie nocne u dzieci nauczonych korzystania z toalety.

Rodzice pacjentów poddawanych HSCT mogą stwierdzić, że ich relacje z partnerem są bardzo napięte. W badaniu, które przeprowadzili Long i Marsland (2011) autorzy zauważyli, że potrzeby rodziców schodzą na dalszy plan w celu nadania priorytetu potrzebom pacjentów nastoletnich i młodych dorosłych. W przypadku hospitalizacji separacja między rodzicami powoduje jeszcze większe obciążenie, ponieważ zmniejsza się komunikacja, interakcja i bliskość między nimi. Reakcja na proces leczenia może się różnić w zależności od partnera. Jeden z partnerów może próbować powstrzymać emocje, aby pozostać silnym dla swojej rodziny, pozostawiając drugiego w poczuciu izolacji. Różnice w podejściu mogą powodować dystans emocjonalny i poczucie samotności. Jednak w niektórych związkach doświadczenie posiadania dziecka z chorobą nowotworową może sprawić, że relacja stanie się silniejsza, a partnerzy będą postrzegani jako główne źródło wsparcia.

Rodzeństwo młodych pacjentów z chorobami nowotworowymi przeżywa chaos w życiu rodzinnym, co wpływa na dynamikę rodziny oraz samoocenę jej członków (Yang i wsp. 2013). W dyskusji na temat HSCT należy wziąć pod uwagę rodzeństwo. Mogą potrzebować pomocy psychologów albo pracowników ds. wsparcia młodzieży, aby pomóc im dostosować się do zmian w dynamice ich rodziny. Spędzanie czasu z chorym rodzeństwem może zwiększyć empatię ze strony zdrowego dziecka i poprawić relacje rodzinne. Ośrodki opiekujące się pacjentami nastoletnimi i młodymi dorosłymi powinny stworzyć środowisko przyjazne rodzinie i w miarę możliwości angażować rodzeństwo.

W przeciwieństwie do innych dziedzin medycyny, członkowie rodziny mogą być bezpośrednio zaangażowani w leczenie pacjentów poddawanych HSCT, stając się dawcami komórek macierzystych i w rezultacie drugim pacjentem. Rodzeństwo stanowi zwykle pierwszą opcję jako źródło komórek macierzystych. Może to stworzyć dylemat etyczny dla rodziców i personelu medycznego, zwłaszcza jeśli potencjalnym dawcą jest osoba niepełnoletnia. Co jeśli dziecko odmówi? Jakie są ograniczenia decyzji rodzicielskiej? Jakie są konsekwencje dla dziecka, które wyrazi zgodę na dawstwo? Brytyjski Organ ds. Tkanek Ludzkich (Human Tissue Authority) przedstawił w 2017 r. wytyczne dotyczące wyrażenia zgody na pobranie komórek macierzystych od osoby małoletniej (Human Tissue Authority 2015).

Istnieje znaczny potencjał psychologicznego wpływu na rodzeństwo, które poddaje się typowaniu tkanek HLA, niezależnie od tego, czy zostanie stwierdzona zgodność. W badaniu, które przeprowadzili Macleod i wsp. (2003) bracia i siostry zgłaszali, że czują, jakby „nie mieli wyboru” w kwestii bycia poddawanych badaniom i dawstwa w przypadku stwierdzenia zgodności. Niechęć często wynikała nie z tego, że nie chcieli pomóc, ale z obawy przed zabiegiem. Rodzeństwo u którego nie stwierdzono zgodności deklarowało poczucie ulgi, ale także poczucie winy. Jeżeli stwierdzono zgodność, ale rodzeństwo zmarło w trakcie albo po zakończeniu leczenia, dawcy czuli złość i obwiniali się, zwłaszcza w kontekście niepowodzenia przeszczepu albo choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi. Rodzeństwo w badaniu, które przeprowadzili Pentz i wsp. (2014) uważało, że nie miało innego wyjścia i musiało zostać dawcami w przypadku stwierdzenia zgodności, a ich obawy koncentrowały się początkowo bardziej na procedurach związanych z dawstwem. Ponad połowa respondentów uznała, że odniosła korzyści z bycia dawcami komórek, chociaż mogli otrzymać więcej informacji.

Kolejnym źródłem komórek macierzystych

w rodzinie jest rodzic. W przypadku niemożności znalezienia odpowiedniego dawcy wśród rodzeństwa albo w rejestrze to rodzice często stają się zmotywowanymi dawcami komórek macierzystych. Jednak podobnie jak w przypadku rodzeństwa, rodzice mogą również odczuwać głębokie poczucie winy, jeśli przeszczep się nie powiedzie (Barfield i Kodish 2006).

Pracownicy ochrony zdrowia mają obowiązek troszczyć się o rodzinę jako całość. Powinni wspierać pacjentów oraz ich rodziny w zakresie odpowiedniej otwartej komunikacji, chociaż potrzeby będą się różnić w zależności od rodziny. Dawcy – rodzeństwo albo rodzice – powinni być zaangażowani w proces HSCT od samego początku, a złożone zmienne związane z powodzeniem przeszczepu powinny być dokładnie zbadane. Członkowie zespołu wielospecjalistycznego, tacy jak psychologowie, pracownicy ds. wsparcia młodzieży, nauczyciele szkolni, pracownicy socjalni itp. powinni być zaangażowani na wczesnym etapie leczenia za zgodą pacjenta. Stworzenie przestrzeni przyjaznej rodzinie w środowisku klinicznym zachęci dzieci i rodzeństwo do odwiedzin. Kluczowi pracownicy powinni posiadać wiedzę o lokalnych sieciach wsparcia i zasobów, aby móc dokonać odpowiedniego skierowania.

Opis przypadku

Czternastoletnia dziewczyna była poddawana leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej w ośrodku dla nastolatków i młodych dorosłych. Od wczesnego etapu leczenia było jasne, że choroba jest obarczona wysokim ryzykiem związanym z niekorzystną cytogenetyką i słabą odpowiedzią podczas ponownej oceny choroby. Pacjentkę poddano chemioterapii, ale wystąpiły u niej powikłania, w tym encefalopatia spowodowana metotreksatem i reakcje polekowe na asparaginazę i jej alternatywę, Erwinasę. Leczenie było nieoptymalne. Gdy po sześciu miesiącach leczenia szpik kostny wykazał znaczną ilość minimalnej choroby resztkowej, zespół kliniczny postanowił przebadać jej brata i siostrę, aby zaplanować przeszczep allogeniczny od rodzeństwa. U jej siostry stwierdzono zgodność w zakresie HLA wynoszącą 10/10. Jednak jej matkę bardzo niepokoiło, że jej „zdrowe” dziecko zostanie poddane procedurom medycznym, zwłaszcza że dziewczynka miała zaledwie 10 lat. Młodsze dziecko jasno wyraziło zamiar pomocy swojej siostrze, ale odczuwało niepokój, gdy poddano je badaniom krwi. Nasiliło to wewnętrzną rozterkę matki, którą martwiło pobranie szpiku kostnego i otwarcie rozmawiała o odmowie zgody na zabieg ze swoją 14-letnią córką, chociaż wiedziała, że znalezienie alternatywnego źródła komórek macierzystych było

mało prawdopodobne, ponieważ pacjentka miała mieszane pochodzenie etniczne. Z pomocą dostępnego zespołu psychologicznego i pracowników ds. wsparcia młodzieży w ośrodku dla pacjentów pediatrycznych oraz nastolatków i młodych dorosłych pacjentce, jej rodzeństwu, matce i rodzinie zostało zapewnione osobne konsultacje i dostęp do specjalistów ds. zabawy i pracowników ds. wsparcia młodzieży, co przyniosło pomyślny rezultat.

9.2.3.4 Wizerunek ciała

Skutki uboczne leków stosowanych w procesie HSCT mogą powodować znaczne fizyczne zmiany w wyglądzie pacjenta. Nie dotyczy to wyłącznie pacjentów nastoletnich i młodych dorosłych, ale dla osób z tej grupy wiekowej może to być bardziej szkodliwe psychicznie, ponieważ są one w wieku, w którym poczucie odmienności od rówieśników może mieć negatywny wpływ na poczucie własnej wartości (Smith i wsp. 2012). Problemy takie jak przyrost masy ciała i łysienie mogą mieć większe skutki psychologiczne u tych pacjentów w porównaniu do osób starszych. Obawy dotyczące wyglądu wśród pacjentów nastoletnich i młodych dorosłych z chorobami nowotworowymi wiązały się z depresją, lękiem, poczuciem samotności, myślami samobójczymi i zmniejszonym przestrzeganiem zaleceń dotyczących leczenia (Fan i Eiser 2009).

Utrata masy ciała jest często częścią fazy ostrej i rekonwalescencji HSCT, ponieważ pacjenci zmagają się ze skutkami ubocznymi leczenia ze strony układu pokarmowego. Tradycyjnie literatura na temat obrazu ciała koncentrowała się na kobiecej perspektywie, ale dla młodych mężczyzn zanik mięśni, który wiąże się z długotrwałym leczeniem szpitalnym, w połączeniu ze zmęczeniem, słabym apetytem i zmniejszoną tolerancją wysiłku, może sprawić, że pacjent poczuje się pozbawiony kondycji. W badaniu, które przeprowadzili Rodgers i wsp. (2010) uczestnicy zgłaszali zmniejszony apetyt do upływu 50 dni po HSCT, po tym czasie byli w stanie zauważyć poprawę, zaś po upływie 100 dni apetyt był znacznie zwiększony. Uczestnicy byli w stanie dostrzec związek między poprawą nawyków żywieniowych i apetytu a powrotem do „normalności”, co sugeruje, że przyszli pacjenci powinni mieć pewną kontrolę nad tym, co jedzą i wielkością porcji zamiast być zmuszani do jedzenia przez rodziców i pracowników ochrony zdrowia.

W przypadku pacjentów otrzymujących wysokie dawki leków sterydowych, na przykład w ramach leczenia choroby przeszczep przeciw gospodarzowi,

typowy skutek uboczny obejmuje obrzęk twarzy, zwany „twarzą księżycową”, a także niechciany zarost na twarzy. Może to przyczynić się do drastycznej zmiany wyglądu i być druzgocące dla młodego człowieka. Może to również prowadzić do nieprzestrzegania zaleceń dotyczących leczenia i w rezultacie mieć niekorzystne konsekwencje dla powodzenia leczenia.

Łysienie jest często występującym i dobrze znanym skutkiem ubocznym chemioterapii. Włosy są często bardzo mocno związane z tożsamością, a myśl o ich utracie może być niezwykle przygnębiająca w każdym wieku. Pracownicy ds. wsparcia młodzieży i pielęgniarki mogą pomóc zorganizować zastąpienie włosów zanim zaczną wypadać (co ma miejsce na ogół po dwóch tygodniach po rozpoczęciu chemioterapii). Peruki wykonane z prawdziwych włosów mogą być znacznie bardziej realistyczne w porównaniu z syntetycznymi. Jednak wiele zabiegów wymiany włosów koncentruje się na kobietach, a pacjenci płci męskiej uważają, że dostępne dla nich opcje są ograniczone.

Schematy kondycjonowania obejmujące napromieniowanie całego ciała mogą wpływać na wzrost pacjentów, którzy są leczeni w młodym wieku (Jackson i wsp. 2018). Wynika to z poddawania promieniowaniu osi podwzgórze-przysadka i spoczynkowej redukcji hormonu wzrostu. Słaby wzrost jest dodatkowo spotęgowany przez przewlekłą postać GvHD, stosowanie kortykosteroidów i niedożywienie (Chow i wsp. 2016). Terapia zastępcza może pomóc w ograniczeniu dalszej utraty wzrostu, ale nie może jej odwrócić. Klinicyści muszą uważnie monitorować wzrost pacjentów, aby zapewnić wczesną interwencję.

9.2.3.5 Wpływ na życie

U około 60% dzieci i młodzieży długotrwale wyleczonych po HSCT występują późne skutki uboczne, zarówno o charakterze fizycznym, jak i psychicznym (Forinder i Posse 2008). Kwestie płodności i wzrostu zostały już omówione w tym rozdziale, a toksyczność narządowa związana z HSCT została opisana w innych częściach tej książki. HSCT wpływa na życie również na inne sposoby, które stanowią wyjątkowe wyzwania dla pacjentów zaliczających się do młodzieży i młodych dorosłych.

Rówieśnicy stanowią istotną część życia dla młodzieży i młodych dorosłych. Jednak pacjenci w tym wieku poddawani HSCT doświadczają izolacji społecznej od swoich przyjaciół i społeczności. Wynika to nie tylko z fizycznej nieobecności w szkole, na uczelni i w pracy, ale także z trudności zdrowego

młodego człowieka w zrozumieniu i wczuciu się w doświadczenia swojego chorego przyjaciela (TCT 2012). Pacjenci po HSCT mogą mieć trudności z odnowieniem relacji z rówieśnikami po tym, co przeszli. Młodzi ludzie czują, że poddanie się tak poważnym zabiegom medycznym zmienia ich spojrzenie na życie i utrudnia nawiązywanie relacji z rówieśnikami (Forinder i Posse 2008). Stają się również świadomi zmiany swojego wyglądu i martwią tym, że wyglądają inaczej niż osoby w ich sieci społecznej, co może powodować dalszą alienację.

Relacja między rodzicami a chorym nastolatkiem jest skomplikowana. Zwiększona zależność stoi w sprzeczności z typową w tym wieku potrzebą autonomii. Może to prowadzić do bezpośredniego konfliktu między obiema stronami, zwłaszcza po zakończeniu ostrej fazy przeszczepu przez pacjenta zaliczającego się do młodzieży albo młodych dorosłych. Rodzic i pacjent mogą mieć skrajnie różne priorytety (Grinyer 2009). Pacjenci zaliczający się do młodzieży i młodych dorosłych mogą nie mieć w pełni rozwiniętych funkcji wykonawczych z powodu regresji i opóźnienia rozwoju poznawczego, co zwiększa napięcie w relacji rodzic-pacjent (Kaufman 2006).

Przeżywalność jest rozwijającym się obszarem badań w miarę poprawy wyników leczenia choroby nowotworowej. Pracownicy ochrony zdrowia i badacze mają świadomość, że zakończenie leczenia choroby nowotworowej jest początkiem trudnej podróży obejmującej adaptację i zmiany. Personel kliniczny musi wziąć pod uwagę skutki leczenia, a pacjenci powinni być świadomi, że mogą nadal korzystać ze wsparcia. Leczenie w ośrodkach przeznaczonych dla pacjentów nastoletnich i młodych dorosłych może pomóc pacjentom uzyskać dostęp do wsparcia rówieśniczego, które jest bardziej dostosowane do ich potrzeb rozwojowych.

9.2.4 Nastolatek jako dziecko i jako dorosły

Osoby w wieku poniżej 18 lat stanowią wyzwanie prawne dla pracowników ochrony zdrowia, ponieważ młodą osobę należy ocenić pod kątem jej indywidualnej zdolności do podejmowania odpowiednich decyzji dotyczących opieki. W tej części omówiono kwestie zgody, poufności i roli opiekuna. Znaczna większość tej części będzie poświęcona prawodawstwu obowiązującemu w Wielkiej Brytanii. Pracownicy ochrony zdrowia powinni odnosić się do ustawodawstwa swojego kraju w celu uzyskania dalszych informacji.

9.2.4.1 Wyrażenie zgody na leczenie

Świadoma zgoda jest podstawą praktyki medycznej. Jej naruszenie ma konsekwencje prawne dla klinicystów, ale co ważniejsze zagraża prawom etycznym pacjenta (Bayer i wsp. 2011). W celu spełnienia zasad świadomej zgody musi zostać ona udzielona dobrowolnie i przy pełnym zrozumieniu. Pacjentom należy przekazać odpowiednie informacje w zrozumiały sposób. Należy zweryfikować metody leczenia oraz przeprowadzić i udokumentować rozmowę na temat zagrożeń, korzyści i alternatyw dla proponowanego leczenia. Podpisanie formularza zgody ma charakter symboliczny, oznaczający zakończenie procesu wyrażania zgody.

Świadoma zgoda jest stosunkowo prostym procesem, gdy dotyczy osób w wieku powyżej 18 lat, o ile dana osoba posiada zdolność prawną. W Wielkiej Brytanii pacjenci w wieku od 16 do 18 lat mogą wyrazić zgodę na leczenie, ale mogą nie móc odmówić leczenia w przypadku ratowania życia albo zapobiegania poważnemu uszczerbkowi na zdrowiu. Osoby w wieku poniżej 16 lat mogą zgodnie z prawem wyrazić zgodę, jeśli spełniają określone kryteria możliwości udzielenia zgody – tzw. kryteria Gillick. Zasada ta opiera się na sprawie z lat 80. XX w., w której Victoria Gillick pozwała władze lokalne do sądu, aby uniemożliwić im przekazywanie jej dzieciom środków antykoncepcyjnych bez jej wiedzy (Wheeler 2006). Sąd Najwyższy ustalił, że osoby małoletnie w wieku poniżej 16 lat mogą samodzielnie wyrazić zgodę na leczenie, jeśli zostaną uznane za zdolne do tego. Dobrą praktyką jest jednak angażowanie w ten proces rodziny młodej osoby. W przypadku osób w wieku poniżej 18 lat, które są uważane za zdolne do wyrażenia zgody, ale odmawiają leczenia, możliwe jest unieważnienie decyzji, jeśli doprowadziłaby do zgonu albo poważnego uszczerbku na zdrowiu (Department of Health 2009).

Jeżeli osoba małoletnia nie może samodzielnie wyrazić zgody i wymagane jest zaangażowanie rodziców, Konwencja z Owiedo zaleca stosowanie terminu „zatwierdzenie” zamiast „wyrażenie zgody w imieniu dziecka”, ponieważ ten pierwszy termin odnosi się do osoby trzeciej, tj. rodzica, i nieznacznie różni się od świadomej zgody. Ponieważ świadoma zgoda jest wyrazem osobistego wyboru, może odnosić się wyłącznie do osoby leczonej. Zatwierdzenie leczenia oznacza uznanie, że leży to w najlepszym interesie młodej osoby. Ponadto Konwencja z Owiedo wymaga uwzględnienia opinii osoby małoletniej. W związku z tym proces

decyzyjny obejmuje trzy strony: klinicystów, osobę sprawującą władzę rodzicielską i dziecko poddawane leczeniu (Nicolussi 2015). Zgodnie z brytyjską Ustawą o dzieciach z 2004 r., odpowiedzialność rodzicielska rozciąga się na oboje rodziców, jeśli pozostają w związku małżeńskim w momencie poczęcia albo urodzenia; ojca dziecka, jeśli nie jest w związku małżeńskim z matką, ale figuruje w akcie urodzenia; albo prawnie ustanowionego opiekuna dziecka albo władze lokalne, które otrzymały nakaz opieki nad dzieckiem.

Spory między stronami zaangażowanymi w podejmowanie decyzji dotyczących leczenia, choć rzadkie, mają miejsce. Mogą wystąpić między pacjentami a ich rodzicami, między pracownikami ochrony zdrowia a rodziną albo między rodzicami. Przykładem jest sytuacja, w której rodzice, którzy są Świadcami Jehowy, odmawiają przetoczenia krwi w imieniu swojego dziecka. Należy szanować przekonania kulturowe, ale niewydolność szpiku kostnego może być zagrażającym życiu powikłaniem HSCT. W takich przypadkach, którym można zapobiec, należy opracować plany postępowania z powikłaniami, zanim się pojawią, tj. zastosowanie erytropoetyny jako alternatywy. Niestety nie każda ewentualność może być brana pod uwagę i może być konieczne zasięgnięcie porady za pośrednictwem kanałów prawnych, które zapewnią ochronę pacjentowi, rodzinie i pracownikom ochrony zdrowia, których to dotyczy.

9.2.4.2 Komunikacja

Niezależnie od tego, czy małoletni jest w stanie wyrazić zgodę, powinien brać udział w rozmowach na temat swojej opieki i otrzymywać informacje na jej temat. Pracownicy ochrony zdrowia powinni poświęcać młodym osobom tyle samo czasu i szacunku, co dorosłym pacjentom. Informacje należy przekazywać w zrozumiałym języku, dając wszystkim zaangażowanym stronom możliwość zadawania pytań. Rozmowy powinny być zgodne z prawdą i otwarte, z poszanowaniem poufności. Przekazywane informacje powinny być adekwatne do wieku młodej osoby i obejmować omówienie tematów:

- choroby i proponowanego leczenia,
- celu badań i zabiegów oraz tego, co się z nimi wiąże,
- korzyści i zagrożeń, w tym związanych z brakiem leczenia,
- tego kto będzie odpowiedzialny za opiekę,
- prawa do zasięgnięcia drugiej opinii albo wycofania zgody, jeśli zostanie to uznane za możliwe (GMC 2007).

Ukrywanie powyższych informacji przed młodym człowiekiem jest uzasadnione, jeśli uważa się, że wyrządzą mu poważną krzywdę (nie obejmuje to obaw, że będzie przez nie zmartwiony) albo jeśli pacjent poprosi, aby mu nie mówić, woląc, by ktoś inny podjął decyzję za niego. Zespół terapeutyczny powinien powracać do tej decyzji podjętej przez młodą osobę, ponieważ udział w opiece pozwoli jej lepiej przejść drogę leczenia.

Opiekunowie i młodzi ludzie mają często trudności ze szczerymi rozmowami, ponieważ obawiają się, że mogą się nawzajem zmartwić, szczególnie w kontekście drażliwych tematów. Chociaż młoda osoba ma prawo do samodzielnych konsultacji, lepiej jest, jeśli może być przez kogoś wspierana, ponieważ HSCT może być trudną i samotną podróżą. Zespoły wielospecjalistyczne są w stanie przełamać bariery komunikacyjne i pomóc młodej osobie i jej sieci wsparcia w przejściu przez ten trudny czas.

9.2.4.3 Poufność

Poszanowanie poufności jest ważne w utrzymywaniu dobrych relacji z młodymi osobami – sprawia, że czują się pewnie, szukając opieki i porady. Jeśli wymagane jest udostępnienie informacji rodzicom albo innym pracownikom ochrony zdrowia, młoda osoba powinna zostać o tym poinformowana i wyrazić zgodę. Jeśli odmówi, nadal istnieją okoliczności, w których informacje powinny zostać ujawnione, w tym w przypadku, gdy byłoby to w najlepszym interesie publicznym, gdy jest to w najlepszym interesie młodej osoby, gdy nie ma zdolności do czynności prawnych i gdy ujawnienie jest wymagane przez przepisy prawa. Przykładowo, jeśli informacje pomogłyby w zapobieganiu albo ściganiu poważnego przestępstwa (zwykle przeciwko młodej osobie) oraz jeśli pacjent angażuje się w działania, które mogą narazić go na ryzyko, np. poważne uzależnienie albo samookaleczanie.

9.2.5 Opieka nad pacjentami nastoletnimi i młodymi dorosłymi z chorobami nowotworowymi w Europie: informacje ogólne

W całej Europie rak jest drugą przyczyną zgonów wśród osób w wieku od 15 do 24 lat (Gatta i wsp. 2009). Mimo to świadczenia dla tej populacji pozostają w fazie rozwoju w porównaniu ze świadczeniami dla dzieci albo starszych dorosłych. To wymaga zmian, czego przykładem jest program Europejskiej Sieci Badań nad Chorobami Nowotworowymi u Dzieci i Młodzieży (European Network for Cancer Research in Children and Adolescents, ENCCA), którego celem jest dzielenie się wiedzą i usługami na całym kontynencie. Stark i wsp. (2016) podsumowali prace w poszczególnych krajach i określili wytyczne, których celem jest współpraca w następującym zakresie:

- Leczenie zgodnie z potrzebami danej populacji zamiast ustalenia wyraźnych limitów wiekowych w całej Europie
- Zapewnienie odpowiedniego do wieku środowiska dla pacjentów nastoletnich i młodych dorosłych w celu uzupełnienia ich opieki, ze świadczeniami dostosowanymi do potrzeb pacjenta i rodziny
- Utrzymywanie aktywnych relacji między onkologami zajmującymi się pacjentami pediatrycznymi i onkologami zajmującymi się dorosłymi oraz zespołem zajmującym się konkretnie opieką nad pacjentami nastoletnimi i młodymi dorosłymi, w tym wyspecjalizowanymi pracownikami ochrony zdrowia, takimi jak personel pielęgniarski, pracownicy opieki społecznej, psychologowie, nauczyciele i koordynatorzy działań
- Wdrożenie programu ochrony płodności
- Wdrożenie programu przejściowego dla osób, które przechodzą ze świadczeń dla dzieci do świadczeń dla pacjentów nastoletnich i młodych dorosłych oraz z opieki nad pacjentami nastoletnimi i młodymi dorosłymi do opieki nad starszymi dorosłymi
- Udostępnienie badań klinicznych dotyczących populacji nastolatków i młodych dorosłych z różnych grup chorób nowotworowych

Stark i wsp. (2016) podsumowali również postępy poszczególnych krajów w zakresie opieki nad pacjentami nastoletnimi i młodymi dorosłymi.

Wielka Brytania była pionierem modelu dla pacjentów nastoletnich i młodych dorosłych w latach 90. XX w. dzięki współpracy Teenage Cancer Trust (TCT) i brytyjskiej Państwowej Służby Zdrowia (National Health Service, NHS). W związku z tym jest to dobrze zdefiniowana ścieżka. Wszystkich pacjentów nastoletnich i młodych dorosłych, u których rozpoznano chorobę nowotworową, należy omówić podczas spotkania zespołu wielospecjalistycznego ds. pacjentów nastoletnich

i młodych dorosłych, a pacjenci w wieku od 13 do 18 lat muszą być leczeni w ośrodku specjalnie przeznaczonym dla pacjentów nastoletnich i młodych dorosłych. Świadczenie jest poddawane corocznej zewnętrznej weryfikacji, a wiodący klinicyści znajdują się w czołowie sieci specjalistów. Istnieje oddzielna grupa badań klinicznych poświęconych pacjentom nastoletnim i młodym dorosłym, której celem jest zapewnienie dostępu do badań tej grupie pacjentów. Pracownicy ochrony zdrowia zajmujący się pacjentami nastoletnimi i młodymi dorosłymi mają własną organizację zrzeszającą brytyjskich specjalistów, która zapewnia wzajemne wsparcie i wymianę informacji między służbami. W całym kraju znajduje się 25 ośrodków dla pacjentów nastoletnich i młodych dorosłych, a rozwój takich świadczeń został szczegółowo omówiony w następnej części.

W Niemczech istnieje oddzielna infrastruktura dla pacjentów pediatrycznych i dorosłych z chorobami nowotworowymi, oddzielonych ścisłą barierą wiekową wynoszącą 18 lat. Większość opieki nad młodzieżą odbywa się w ramach onkologii dziecięcej. Jednak praktyka zmienia się na rzecz podejścia opartego na współpracy, a niektóre ośrodki tworzą programy zespołów wielospecjalistycznych przeznaczone specjalnie dla pacjentów nastoletnich i młodych dorosłych.

We Włoszech w 2010 r. stowarzyszenie Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica utworzyło Komitet ds. Młodzieży, aby zapewnić pacjentom nastoletnim i młodym dorosłym z chorobami nowotworowymi szybki, odpowiedni i równy dostęp do najlepszej opieki. Od tego czasu otwarto dwa ośrodki dla pacjentów nastoletnich i młodych dorosłych. W 2013 r. utworzono krajową grupę zadaniową zajmującą się nastolatkami i młodymi dorosłymi z chorobami nowotworowymi, aby jeszcze silniej promować opiekę nad pacjentami z tej grupy wiekowej.

We Francji badanie, które przeprowadzili Desandes i wsp. (2012) wykazało, że 82% pacjentów w wieku od 15 do 18 lat z chorobami nowotworowymi było leczonych w środowisku dla osób dorosłych i niewielu z nich było włączanych do badań klinicznych. Wymusiło to wdrożenie planu mającego poprawić ich sytuację. Od tego czasu otwarto osiem ośrodków dla pacjentów nastoletnich i młodych dorosłych oraz trzy ośrodki specjalistyczne; wprowadzono ulepszenia w zakresie włączania pacjentów nastoletnich i młodych dorosłych do badań klinicznych i wdrożono specjalny program psychospołeczny. Institut de France planował stworzenie lokalnych ścieżek opieki i założył krajowe stowarzyszenie skoncentrowane na opiece nad pacjentami w wieku od 15 do 25 lat.

W Hiszpanii w 2011 r. Hiszpańskie Towarzystwo Hematologii Dziecięcej utworzyło Komitet ds. Młodzieży z Chorobami Nowotworowymi; jednak badanie przeprowadzone w 2014 r. wykazało, że osoby w wieku ponad 14 lat były nadal na ogół leczone w placówkach opieki nad dorosłymi (Lassaletta i wsp. 2013). Onkolodzy

zajmujący się nastolatkami i młodymi dorosłymi oraz ich pacjenci założyli organizację charytatywną „Hiszpańskie Stowarzyszenie Młodzieży i Młodych Dorosłych z Chorobami Nowotworowymi”, aby zapewnić wsparcie młodym ludziom z chorobami nowotworowymi i działać na rzecz leczenia osób z tej grupy wiekowej.

W 2000 r. w Danii na Uniwersytecie w Aarhus uruchomiono opracowany przez pielęgniarki projekt poświęcony pacjentom nastoletnim i młodym dorosłym. Planowana jest również krajowa inicjatywa mająca na celu opracowanie wspólnej wizji dotyczącej młodych pacjentów w celu utworzenia ośrodka przeznaczonego dla pacjentów nastoletnich i młodych dorosłych oraz specjalizacji leczenia.

W 2013 r. w Holandii pracownicy ochrony zdrowia uruchomili krajowy projekt dotyczący nastolatków i młodych dorosłych poświęcony opiece nad pacjentami w wieku od 18 do 35 lat i koncentrujący się na jakości życia, późnych skutkach i płodności.

W Portugalii nie ma jeszcze projektu krajowego, ale w Lizbonie uruchomiono projekt utworzenia ośrodka dla pacjentów nastoletnich i młodych dorosłych w wieku od 16 do 25 lat.

9.2.6 Tworzenie ośrodków dla pacjentów nastoletnich i młodych dorosłych z chorobami nowotworowymi: doświadczenie Wielkiej Brytanii

Gdy w latach 50. XX w. w Wielkiej Brytanii został opublikowany Raport Platta, po raz pierwszy stwierdzono, że młodzi pacjenci mają specyficzne potrzeby (Ministerstwo Zdrowia 1959). Publikacja raportu Calmana-Hine w 1995 r. szczególnie podkreśliła problemy, z jakimi borykają się młodzi pacjenci z chorobami nowotworowymi. Leczenie pacjentów w wieku od 13 do 18 lat na tych samych oddziałach co małe dzieci albo osób w wieku powyżej 18 lat ze starszymi dorosłymi nie zapewnia opieki odpowiadającej ich potrzebom. Wielka Brytania przoduje w opracowywaniu obszarów leczenia przeznaczonych dla pacjentów nastoletnich i młodych dorosłych; jednak opieka dostosowana do wieku wciąż nie jest dostępna dla wszystkich.

Ponad 10 lat temu założono organizację charytatywną Teenage Cancer Trust, aby wspierać młodych ludzi zmagających się z chorobami nowotworowymi i pełnić rolę ich rzecznika. Wraz z innymi organizacjami charytatywnymi na świecie, w tym CanTeen Australia, CanTeen New Zealand, LIVESTRONG i SeventyK, stworzyły one Międzynarodową kartę praw młodzieży z chorobami nowotworowymi, która stanowi, że młodzi ludzie z chorobami nowotworowymi powinni:

- mieć zapewnione informacje w zakresie chorób nowotworowych oraz ich profilaktyki;

- być traktowani poważnie, gdy szukają pomocy medycznej w celu zapewnienia jak najwcześniejszego rozpoznania i skierowania w przypadku podejrzenia choroby nowotworowej;
- mieć dostęp do odpowiednio wykwalifikowanych pracowników ochrony zdrowia ze znacznym doświadczeniem w leczeniu pacjentów z chorobami nowotworowymi w tej grupie wiekowej;
- mieć dostęp do odpowiednich badań klinicznych;
- uzyskać wsparcie odpowiednie do wieku;
- mieć prawo do podejmowania decyzji;
- mieć zapewnione zachowanie płodności;
- mieć dostęp do specjalistycznego leczenia i świadczeń w placówkach dostosowanych do wieku;
- mieć zapewnione wsparcie finansowe;
- mieć zapewnione wsparcie w przypadku długotrwałego wyleczenia.

Teenage Cancer Trust został utworzony ponad dziesięć lat temu i współpracuje z Państwową Służbą Zdrowia w celu otwarcia szpitalnych i ambulatoryjnych oddziałów onkologicznych, zapewniając edukację, specjalistyczny personel i coroczne spotkania w celu zwiększenia świadomości na temat kwestii związanych z opieką nad tą grupą wiekową. W 1990 r. Teenage Cancer Trust otworzył pierwszy specjalny oddział w szpitalu Middlesex w Londynie, obecnie ma 28 ośrodków działających w całej Wielkiej Brytanii. Rozwój ośrodków przeznaczonych dla pacjentów nastoletnich i młodych dorosłych sprowadza się głównie do inicjatyw w odpowiedzi na lokalne potrzeby zamiast do ogólnej skoordynowanej polityki zdrowotnej.

Na etapie rozwoju nowego ośrodka pacjenci są często proszeni o opinię i wkład w placówkę i projekt. Korzystanie z Internetu jest ważne w tej grupie wiekowej jako sposób na utrzymanie kontaktu z normalną rzeczywistością podczas pobytu w szpitalu, dlatego należy zapewnić odpowiednie udogodnienia. Pacjenci mają dostęp do sprzętu takiego jak konsole do gier, stoły bilardowe, komputery itp. Wyznaczone obszary rekreacyjne mogą zapewnić pacjentom przestrzeń do spotkań towarzyskich i relaksu z dala od łóżek szpitalnych. Może to również zachęcać do wzajemnego wsparcia, ponieważ pacjenci wchodzą między sobą w interakcje w przestrzeniach wspólnych. Wsparciem dla młodego człowieka może być stworzenie warunków w obszarze klinicznym dla bliskiej mu osoby, aby mogła z nim przebywać. Jest to często możliwe w przypadku oddziałów dla pacjentów pediatrycznych i nastoletnich, ale może być trudne do zapewnienia na oddziałach dla dorosłych.

Etos opieki nad młodzieżą i młodymi dorosłymi polega na podejściu całościowym. Odbywa się to poprzez prezentowanie każdego nowego pacjenta na cotygodniowych spotkaniach zespołu wielospecjalistycznego ds. młodzieży i młodych dorosłych. Podczas spotkań zespołu wielospecjalistycznego ds. młodzieży i młodych dorosłych pracownicy ochrony

zdrowia z różnych specjalizacji biorą udział w dyskusjach na temat nowych pacjentów oraz ich planowanego leczenia. Wszyscy pacjenci zaliczający się do młodzieży i młodych dorosłych, niezależnie od miejsca leczenia, powinni zostać omówieni podczas spotkania zespołu wielospecjalistycznego ds. młodzieży i młodych dorosłych, aby mieć zapewnioną możliwość otrzymania odpowiedniego wsparcia. Organizowanie spotkań zespołu wielospecjalistycznego ds. pacjentów nastoletnich i młodych dorosłych może być utrudnione między innymi przez ograniczenia czasowe, postrzegane powielanie obszarów pracy i brak zasobów (TCT 2012). Uważa się jednak, że spotkania zespołu wielospecjalistycznego poprawiają rekrutację do badań klinicznych, wyniki i współpracę przedstawicieli różnych specjalizacji.

Ze względu na czas trwania obserwacji kontrolnej po HSCT pacjenci mogą być zmuszeni do zmiany podmiotu świadczącego opiekę po osiągnięciu określonego wieku. Powinien to być zaplanowany proces, który zaspokaja potrzeby pacjentów nastoletnich i młodych dorosłych z przewlekłymi problemami zdrowotnymi, gdy przechodzą z opieki pediatrycznej do oddziału dla pacjentów nastoletnich i młodych dorosłych albo z systemu opieki zdrowotnej dla pacjentów nastoletnich i młodych dorosłych do systemu opieki zdrowotnej dla dorosłych. Może to być trudny czas dla pacjentów oraz ich rodzin, ponieważ opuszczają oni zespół, który przeprowadził ich przez trudną fazę procesu HSCT i z którym zbudowali silną więź. Planowanie może trwać kilka miesięcy i należy do niego podejść z wyczuciem. Proces ten może ułatwić odwiedzanie przez pacjentów nowych oddziałów i dobrą komunikację między wszystkimi stronami.

9.2.7 Opieka nad młodzieżą i młodymi dorosłymi: podejście wielospecjalistyczne

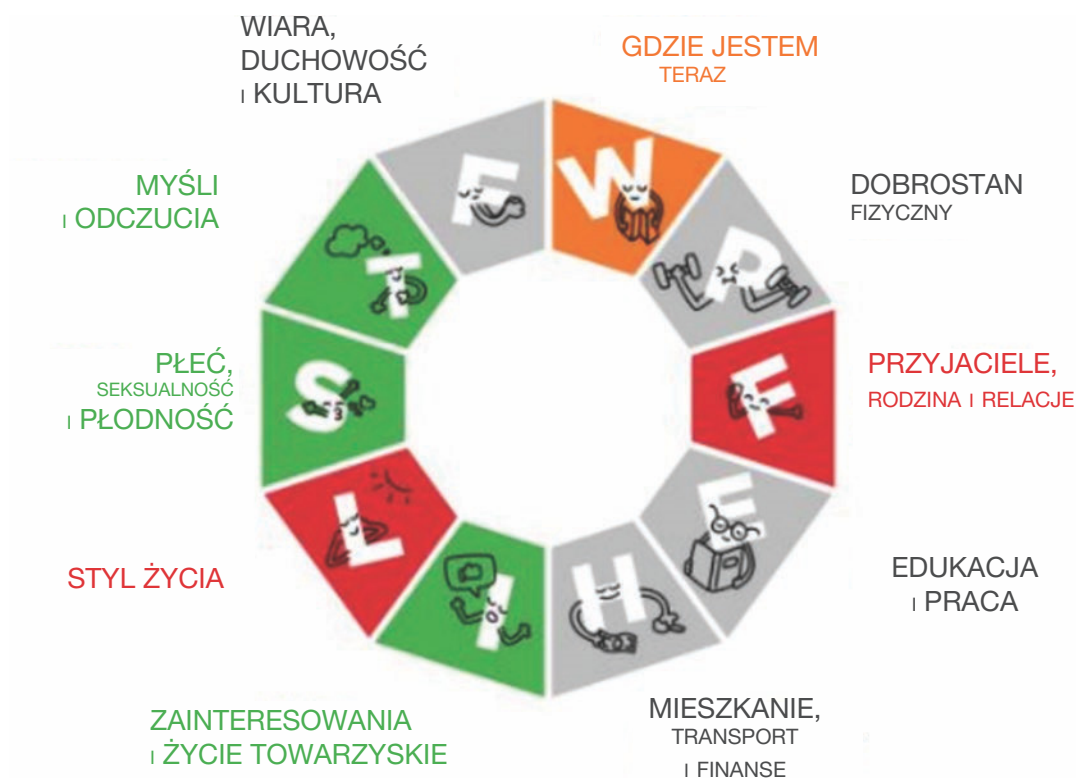
W Wielkiej Brytanii opieka nad młodzieżą i młodymi dorosłymi odbywa się w ramach sieci. W ramach każdej sieci istnieje co najmniej jeden ośrodek leczenia podstawowego (principle treatment centre, PTC), który współpracuje z innymi szpitalami (zwanymi szpitalami wyznaczonymi), aby zapewnić młodym ludziom dostęp do opieki zarówno w ośrodkach specjalistycznych (PTC), jak i w szpitalach położonych bliżej ich miejsca zamieszkania, oszczędzając czas i koszty związane ze stawianiem się na wizyty. Wcześniej relacje w ramach sieci były regulowane luźnymi zasadami, które trudno było kontrolować i zarządzać, ale w 2022 r. angielska służba zdrowia (NHS England) we współpracy z zespołami ds. młodzieży i młodych dorosłych stworzyła specyfikację świadczeń opieki nad młodzieżą i młodymi

dorosłymi z chorobami nowotworowymi w ośrodkach leczenia podstawowego i wyznaczonych szpitalach. Umożliwi to sformalizowanie sieci i pracę w celu zapewnienia, że wszyscy pacjenci zaliczający się do młodzieży i młodych dorosłych w Wielkiej Brytanii będą poddawani standardowemu leczeniu wspomagającemu po zdiagnozowaniu choroby nowotworowej.

Specyfikacje świadczeń zawierają zalecenia dotyczące (między innymi) następujących kwestii:

- pobieranie próbek guzów;
- dostępność sekwencjonowania całego genomu;
- poprawa dostępu do badań klinicznych;
- odpowiednia opieka w zależności od wieku i rozpoznania;
- całościowa opieka nad młodzieżą i młodymi dorosłymi;
- płodność;
- przeżywalność;
- przejście z opieki pediatrycznej do opieki dla osób dorosłych.

Zaleca się między innymi, aby wszystkie przypadki pacjentów będących młodzieżą i młodymi dorosłymi leczonych z powodu raka w całej sieci zostały omówione podczas spotkania psychospołecznego zespołu wielospecjalistycznego, prowadzonego w ośrodku leczenia podstawowego, w którym uczestniczą lekarze zajmujący się nowotworami typowymi dla młodzieży i młodych dorosłych, pielęgniarki specjalistyczne, psychologowie, pracownicy socjalni, pracownicy ds. wsparcia młodzieży, badacze prowadzący badania kliniczne albo pielęgniarki biorące w nich udział. Organizowanie spotkań zespołu wielospecjalistycznego ds. pacjentów nastoletnich i młodych dorosłych może być utrudnione między innymi przez ograniczenia czasowe, postrzegane powielanie i brak zasobów (Smith i wsp. 2012). Uważa się jednak, że spotkania zespołu wielospecjalistycznego poprawiają rekrutację do badań klinicznych, wyniki i współpracę przedstawicieli różnych specjalizacji. Każdy pacjent jest omawiany za pomocą narzędzia Zintegrowanego Mapowania Oceny (Integrated Assessment Mapping, IAM). Oprócz przedstawienia rozpoznania, metody leczenia i badań pielęgniarka specjalistyczna omawia również wyniki oceny potrzeb zdrowotnych, którą przeprowadziła z pacjentem. Ocena jest skoncentrowana na konkretnych obszarach życia młodej osoby, która ocenia jak bardzo niepokoi ją dana kwestia i dodaje dodatkowe uwagi. Podkreśla to konkretne obszary niepokojące młodą osobę i umożliwia skoncentrowanie dyskusji podczas spotkania zespołu wielospecjalistycznego. Jest to ocena niezależna od rozpoznania zespołu wielospecjalistycznego i koncentruje się wyłącznie na całościowych potrzebach młodej osoby i jej rodziny.



Źródło: <https://iamportal.co.uk>. (Przedruk za zgodą Teenage Cancer Trust, 2022)

9.2.8 Podsumowanie

- Nastoletni i młodzi dorośli pacjenci z chorobami nowotworowymi to osoby w wieku od 13 do 24 lat.
- Wskazania do HSCT w tej grupie wiekowej często dotyczą nowotworów złośliwych, w tym odpornej na leczenie albo nawracającej białaczki i chłoniaka.
- Po rozpoznaniu i wdrożeniu leczenia przed tą grupą wiekową stoją wyjątkowe wyzwania.
- Jednym z istotnych wyzwań jest wpływ, jaki rozpoznanie choroby nowotworowej ma na jednostkę rodzinną, zwłaszcza u młodszego rodzeństwa, które pełni rolę dawcy komórek macierzystych.
- Nawet jeśli pacjenci są uważani za małoletnich, nadal muszą być oceniani pod kątem kompetencji i należy ich traktować z takim samym szacunkiem jak dorosłych pacjentów.
- Współpraca między brytyjską Państwową Służbą Zdrowia a organizacjami charytatywnymi, takimi jak Teenage Cancer Trust, może zapewnić odpowiednie do wieku środowisko dla pacjentów oraz ich rodzin.
- W całej Europie wciąż jeszcze trzeba wykonać wiele pracy, aby zapewnić każdemu pacjentowi opiekę, która jest dostosowana do jego potrzeb.

9.3 Przeszczepianie u osoby dorosłej i starszej: Uwagi dotyczące opieki pielęgniarskiej

Osoby starsze są zwykle identyfikowane na podstawie ich wieku chronologicznego, a osoby w wieku powyżej 65 lat są często określane jako „starsze” (WHO 2010). Mediana wieku pacjentów w momencie rozpoznania ostrej białaczki szpikowej (acute myeloid leukaemia, AML), zespołów mielodysplastycznych (myelo-dysplastic syndromes, MDS), przewlekłej białaczki limfatycznej (chronic lymphatic leukaemia, CLL), szpiczaka mnogiego (multiple myeloma, MM) i chłoniaka nieziarniczego (non-Hodgkin's lymphoma, NHL) wynosi ponad 65 lat (Eichhorst i wsp. 2011; NCI 2003; Palumbo i Anderson 2011; Sekeres 2010; Smith i wsp. 2011; Siegel i wsp. 2015). Większość z tych chorób hematologicznych jest nieuleczalna, jeżeli nie przeprowadzi się alogenicznego albo autologicznego przeszczepu komórek krwiotwórczych.

Obecnie wzrastają wskazania do przeszczepiania komórek krwiotwórczych, a następnie stosowania ich jako metod leczenia u osób starszych z nowotworami złośliwymi układu krwiotwórczego, jednak większość złośliwych doświadczeń dotyczy pacjentów w wieku poniżej 65 lat.

Starsi pacjenci stanowią jednak bardzo niejednorodną grupę pod względem ogólnego stanu zdrowia; niektóre osoby pozostają sprawne, podczas gdy inne cierpią lub nagle zapadają na zespół kruchości.

Ocena geriatryczna (geriatric assessment, GA) (Extermann i wsp. 2005) może pomóc pracownikom ochrony zdrowia w wyborze najlepszej metody leczenia dla starszych pacjentów i zidentyfikować nieznanne problemy medyczne, funkcjonalne, poznawcze i społeczne, umożliwiając zaplanowanie wczesnych interwencji. Zaburzenia geriatryczne, takie jak polipragmazja, niedożywienie i ograniczenie złożonych czynności dnia codziennego, są powszechne wśród starszych pacjentów hematologicznych (Scheepers i wsp. 2020). Chociaż ocena geriatryczna nadal wymaga prospektywnej walidacji w większych kohortach, badania w populacjach onkologicznych wykazały, że plany leczenia zostały zmienione w 28% na podstawie CGA, co często skutkuje mniej intensywnymi metodami leczenia. Znaczny odsetek osób starszych ma większe trudności z przetwarzaniem i zapamiętywaniem informacji niż osoby młodsze. Ważne jest, aby upewnić się, że również osoby starsze rozumieją swoją chorobę, rokowania i plan leczenia, aby podjąć świadomą decyzję. Dlatego niezbędna jest ocena funkcjonowania poznawczego, a w przypadku łagodnych zaburzeń poznawczych należy się upewnić, że informacje są dostosowane do potrzeb danej osoby. Istnieją badania sugerujące, że fizjoterapia i poradnictwo żywieniowe mogą poprawić jakość życia i ukończenie leczenia. W związku z tym najistotniejsza byłaby poprawa upośledzeń albo deficytów

geriatrycznych. Niestety większość pracowników ochrony zdrowia zajmujących się hematologią nie jest przeszkolona w zakresie geriatryi.

Celem tej części jest opisanie oceny geriatrycznej, przekazanie informacji na temat rosnącej częstości występowania niektórych czynników ryzyka (upośledzenie funkcji poznawczych, nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia) oraz sposobu dostosowania przekazywania informacji pacjentom do potrzeb starszych pacjentów.

9.3.1 Różnice pomiędzy pacjentami starszymi a młodszymi

Częstość występowania ostrej białaczki szpikowej (acute myeloid leukaemia, AML), zespołów mielodysplastycznych (myelodysplastic syndromes, MDS), przewlekłej białaczki limfatycznej (chronic lymphatic leukaemia, CLL), szpiczaka mnogiego (multiple myeloma, MM) i chłoniaka nieziarniczego (non-Hodgkin's lymphoma, NHL) wzrasta wraz z wiekiem, przy czym większość pacjentów jest w wieku powyżej 65 lat (Eichhorst i wsp. 2011; Narodowy Instytut Raka (National Cancer Institute) 2003; Palumbo i Anderson 2011; Sekeres 2010; Smith i wsp. 2011; Siegel i wsp. 2015). Większość z tych chorób hematologicznych jest nieuleczalna, jeżeli nie przeprowadzi się odpowiedniego alogenicznego lub autologicznego przeszczepu komórek krwiotwórczych.

Wiek chronologiczny staje się coraz mniejszą barierą dla kondycjonowania o zmniejszonej intensywności przy allogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (haematopoietic cell transplantation, HCT), dzięki czemu przeprowadzanie HCT wzrasta w populacji osób starszych. Jednak w większości przypadków przeszczepianie komórek macierzystych jest przeprowadzane u młodszych osób dorosłych.

Podeszły wiek jest nadal kojarzony z następującymi kwestiami:

- zmianami farmakokinetycznymi i farmakodynamicznymi;
- zwiększonym ryzykiem wystąpienia toksyczności i powikłań zakaźnych związanych ze stosowaniem chemioterapeutyków;
- upośledzeniem układu odpornościowego;
- wysoką częstością występowania chorób współistniejących oraz ogólnym pogorszeniem stanu sprawności.

Czynniki te mogą skutkować wyższym ryzykiem śmiertelności niezwiązanej z nawrotem choroby zarówno po autologicznym, jak i allogenicznym

przeszczerpieniu komórek krwiotwórczych (Artz i Chow 2016; Mamdani i wsp. 2016).

Starsi pacjenci stanowią bardzo niejednorodną grupę pod względem stanu zdrowia i funkcjonowania; chociaż niektóre osoby pozostają sprawne, inne cierpią lub nagle zapadają na zespół kruchości.

Ponad połowa dorosłych w wieku powyżej 65 lat zmaga się z trzema albo większą liczbą problemów medycznych (Boyd i wsp. 2012) i może przyjmować wiele leków, co sprawia, że opieka nad nimi jest bardziej złożona.

U starszych pacjentów decyzje dotyczące leczenia są w dużej mierze oparte na wieku pacjenta, ogólnym stanie zdrowia, cechach choroby, a także osobistych życzeniach pacjenta i ocenie klinicznej. Jednak nawet wśród starszych pacjentów o dobrym stopniu sprawności odnotowuje się upośledzenia geriatryczne (Scheepers i wsp. 2020; Extermann i wsp. 2005). Aby pomóc pracownikom ochrony zdrowia, którzy nie zostali przeszkoleni w zakresie pracy w obszarze geriatry ze starszymi pacjentami i opiekunami w celu podjęcia decyzji o najlepszej metodzie leczenia, można wykorzystać ocenę geriatryczną do obiektywnej oceny pacjentów, identyfikacji problemów medycznych, funkcjonalnych, poznawczych i społecznych, umożliwiając odkrycie potencjalnych obszarów problemowych i zaplanowanie wczesnych interwencji. Chociaż GA wymaga prospektywnej walidacji w większych kohortach i w przypadku przeszczepiania (Elsawy i Sorrow 2016), ocena ta jest w stanie przewidzieć przeżycie i toksyczność (Artz i wsp. 2006; Palumbo i wsp. 2015) oraz wykryć nieznanne problemy geriatryczne, umożliwiając zaplanowanie wczesnych interwencji i wpływając na decyzje dotyczące leczenia (Kenis i wsp. 2013). Przeprowadzenie oceny geriatrycznej jest istotne, a ostatnie badania w populacjach onkologicznych wykazały, że plany leczenia zostały zmienione w 28% na podstawie CGA, co często skutkuje mniej intensywnymi metodami leczenia (Hamaker i wsp. 2018). Wśród starszych pacjentów hematologicznych (nawet z dobrym stanem sprawności) często występują upośledzenia geriatryczne (od 17% do 68%), przede wszystkim polipragmazja i upośledzenie stanu odżywienia oraz złożonych czynności dnia codziennego (Scheepers i wsp. 2020).

9.3.2 Ocena geriatryczna

Strategie dotyczące oceny geriatrycznej muszą być wdrażane na wczesnym etapie ścieżki leczenia pacjenta, aby ułatwić podejmowanie decyzji w odniesieniu do optymalnego podejścia do leczenia. Może ona pomóc w identyfikacji pacjentów, którzy

mają największe szanse na odniesienie korzyści ze standardowego leczenia indukcyjnego i leczenia po remisji, a także w rozważeniu przeprowadzenia HCT. Ocena geriatryczna jest potrzebna do systematycznego identyfikowania problemów medycznych, funkcjonalnych, poznawczych i społecznych, które mogą zagrażać leczeniu, aby można było określić najlepszą metodę leczenia dla pacjenta. Tabela 9.1 zawiera przegląd powszechnie używanych domen i narzędzi. Domeny są oceniane za pomocą powszechnie stosowanych narzędzi do pomiaru stanu funkcjonalnego, funkcji poznawczych, stanu odżywienia, chorób współistniejących, polipragmazji i statusu społeczno-ekonomicznego. Czasami są stosowane w połączeniu z krótkim narzędziem przesiewowym do wykrywania podatności na choroby. Ocenę może przeprowadzić odpowiednio przeszkolony pracownik ochrony zdrowia, a w niektórych przypadkach może to być pielęgniarka. Instrumenty oceny geriatrycznej pomagają w identyfikacji potencjalnych problemów; jednak gdy problem zostanie zidentyfikowany jako poważny, potrzebna jest dokładna ocena, aby zrozumieć przyczynę. Aby zoptymalizować wyniki starszego pacjenta, konieczna może być interwencja geriatryczna albo skierowanie, na przykład do geriatry, dietetyka, fizjoterapeuty, pracownika socjalnego albo psychologa. Istnieje szereg badań, które donoszą, że upośledzenie funkcji fizycznych, funkcji poznawczych i zdrowia psychicznego, niedożywienie i polipragmazja mają związek ze zmniejszeniem całkowitego czasu przeżycia (Kennedy i Olin 2021), ale dla pracowników ochrony zdrowia nieprzeszkolonych w obszarze geriatry najciekawsze byłoby ustalenie, czy poprawa upośledzeń albo niedoborów poprawiłaby jakość życia i zakończenie leczenia. Jest jednak zbyt wcześnie na wyciąganie wniosków, a poza tym jakość życia jest rzadko poruszana w większości badań.

Pełna ocena geriatryczna może być czasochłonna i uciążliwa dla pracowników ochrony zdrowia nieprzeszkolonych w zakresie oceny starszych osób dorosłych. We wstępnej ocenie można wykorzystać bardziej uproszczone narzędzia przesiewowe, takie jak VES (Vulnerable Elders Survey) (Saliba i wsp. 2001) i narzędzie przesiewowe G8 (Soubeyran i wsp. 2011), identyfikując pacjentów, którzy odnieśliby największe korzyści z bardziej szczegółowej i kompletnej oceny geriatrycznej. Z jednego z najnowszych zaleceń Międzynarodowego Towarzystwa Onkologii Geriatrycznej (International Society of Geriatric Oncology, SIOG) wynika, że 68–82% pacjentów z chorobami nowotworowymi w wieku >70 lat uzyskało nieprawidłowy wynik w skali G8 (≤ 14). Ponadto 74–94% tych pacjentów cierpiało na zespół kruchości według oceny geriatrycznej (Decoster i wsp. 2015).

Tabela 9.1 Domeny kompleksowej oceny geriatrycznej oraz powszechnie stosowane narzędzia i narzędzia przesiewowe

Domena	Narzędzia	Źródło
Stan funkcjonalny	Stan sprawności (performance status, PS)	Karnofsky i Burchenal (1949), Mor i wsp. (1984)
	Czynności dnia codziennego (activities of daily living, ADL)	Mahoney i Barthel (1965)
	Złożone czynności dnia codziennego (instrumental activities of daily living, IADL)	Graf (2008)
	Samodzielnie zgłoszona liczba upadków	Peeters i wsp. (2010)
Choroby współistniejące	Wskaźnik chorób współistniejących dla przeszczepu komórek krwiotwórczych (hematopoietic cell transplantation comorbidity index, HCT-CI)	Sorror i wsp. (2005)
Poli-pragmazja	Kompleksowy przegląd leków	
Zespoły geriatryczne	Krótką skalę oceny stanu psychicznego (Mini-Mental State Examination, MMSE)	Folstein i wsp. (1975)
	Skala depresji geriatrycznej (GDS-15)	Almeida i Almeida (1999)
Stan odżywienia	Uniwersalne badanie przesiewowe do oceny niedożywienia (Malnutrition Universal Screening Tool, MUST)	Stratton i wsp. (2004)
	Uproszczony kwestionariusz do oceny apetytu (Simplified Nutritional Assessment Questionnaire, SNAQ)	Kruizenga i wsp. (2005)
	Formularz krótkiej skali oceny stanu niedożywienia (Mini Nutritional Assessment, MNA)	Guigoz (2006)
Narzędzie przesiewowe		
Kwestionariusz dla osób starszych zagrożonych pogorszeniem stanu zdrowia	Wiek	Saliba i wsp. (2001)
	Samodzielna ocena stanu zdrowia	
	Sześć ograniczeń funkcji fizycznych	
Narzędzie przesiewowe G8	Pięć pozycji IADL/ADL	
	Apetyt, spadek masy ciała, BMI	Soubeyran i wsp. (2011)
	Mobilność	
	Nastroj i funkcje poznawcze	
	Liczba leków	
	Stan zdrowia pacjenta	
	Kategorie wiekowe	

9.3.2.1 Stan funkcjonalny

Ważnym czynnikiem determinującym kruchość jest stan funkcyjny, w tym stan sprawności (performance

status, PS) w skali Karnofsky'ego (Karnofsky i Burchenal 1949; Mor i wsp. 1984), czynności dnia codziennego (activities of daily living, ADL) (Mahoney i Barthel 1965) oraz złożone czynności dnia codziennego (instrumental activities of daily living, IADL) (Graf 2008). Ocena stanu sprawności jest rutynowo stosowana przy HCT i stanowi ogólne oszacowanie ogólnego stanu zdrowia pacjentów według lekarza. Ocena czynności dnia codziennego mierzy poziom samodzielności albo zależności pacjentów oraz, pod względem ograniczeń w samoopiece, mobilności i zdolności do chodzenia i trzymania moczu.

Ocena złożonych czynności dnia codziennego opisuje bardziej złożone czynności dnia codziennego niezbędne do życia w społeczności i ocenia kompetencje w zakresie umiejętności takich jak zakupy, gotowanie i zarządzanie finansami, które są wymagane do samodzielnego życia.

Ocena trudności z chodem i samodzielnie zgłaszanej liczby upadków może być również przydatna przy ocenie stanu funkcjonalnego. Problemy mogą być spowodowane zmęczeniem, osłabieniem mięśni, zawrotami głowy albo neuropatiami wywołanymi przez chorobę nowotworową albo jej leczenie i mogą powodować znaczną śmiertelność i chorobowość.

9.3.2.2 Zaburzenia wzroku i słuchu

U wielu osób starszych występuje upośledzenie wzroku lub słuchu. Istnieją dowody na związek między upośledzeniem słuchu a pogorszeniem funkcji poznawczych wśród osób starszych (Valentijn i wsp. 2005). Podczas badania przedmiotowego należy przeprowadzić ocenę ostrości wzroku i słuchu każdego pacjenta. W miarę możliwości należy skorygować upośledzenie słuchu i wzroku, aby starsi pacjenci mogli lepiej funkcjonować i zwiększać swoją niezależność.

9.3.2.3 Choroby współistniejące i polipragmazja

U osób starszych często występuje wiele chorób współistniejących. W przypadku HCT choroby współistniejące można ocenić na podstawie wskaźnika chorób współistniejących dla przeszczepu komórek krwiotwórczych (haematopoietic cell transplantation comorbidity index, HCT-CI), wprowadzonego przez Sorror i wsp. w 2005 r. jako oceny zaburzeń narządów dla potencjalnych biorców przy HCT. HCT-CI opracowano na podstawie wcześniejszego wskaźnika współchorobowości Charlson (Charlson i wsp. 1987).

Ze względu na występujące choroby współistniejące starszy pacjent często przyjmuje wiele leków – z każdym z nich wiąże się inne skutki uboczne, interakcje i przeciwwskazania. Polipragmazja (definiowana jako nadmierna liczba leków (≥ 5)) jest czasami dodatkowo zwiększana przez

leki, które można kupić bez recepty. Niektóre z tych leków mogą wchodzić w interakcje z przepiszanymi lekami przeciwnowotworowymi, a nawet lekami wspomagającymi, takimi jak leki immunosupresyjne, które są stosowane po HCT. Zaleca się stanowczo kompleksową weryfikację leków przed wdrożeniem leczenia, a następnie regularnie przez całą ścieżkę leczenia pacjenta w celu prowadzenia rzetelnej dokumentacji leków towarzyszących i zapewnienia uniknięcia stosowania potencjalnie nieodpowiednich leków.

9.3.2.4 Funkcje poznawcze

Chociaż uznaje się, że pogorszenie funkcji poznawczych wzrasta wraz z wiekiem, jest to bardzo zróżnicowane w populacji osób starszych (Greene i Adelman 2003). Łagodne zaburzenia poznawcze są definiowane jako „ubytki pamięci, które nie wpływają na codzienne funkcjonowanie”.

Jednak konsekwencje nawet łagodnego upośledzenia funkcji poznawczych są znaczące, ponieważ pacjenci mogą mieć większe trudności ze zrozumieniem zagrożeń i korzyści wynikających z leczenia, a także z przestrzeganiem złożonych schematów leczenia chorób nowotworowych. Należy pamiętać, że rozpoznanie upośledzenia funkcji poznawczych nie musi oznaczać, że pacjent jest niezdolny do podejmowania decyzji i wyrażania zgody. Większość pacjentów jest nadal w stanie zrozumieć zagrożenia i korzyści związane z leczeniem i udziałem w badaniach. Ważne jest, aby badacze nie wykluczali automatycznie z leczenia pacjentów z upośledzeniem funkcji poznawczych, ale dołożyli wszelkich starań, aby byli oni w pełni poinformowani by móc wyrazić zgodę.

Ocena funkcji poznawczych jest uwzględniona jako domena w ocenie geriatrycznej. Ponadto Krótka skala oceny stanu psychicznego (Mini-Mental State Examination, MMSE) jest powszechnie stosowana jako kwestionariusz przesiewowy dotyczący zaburzeń funkcji poznawczych i otępienia u osób starszych (Folstein i wsp. 1975).

9.3.2.5 Zespoły geriatryczne

Zespoły geriatryczne obejmują otępienie, depresję, majaczenie, osteoporozę, upadki i zmęczenie. Konkretnie zespoły geriatryczne można ocenić za pomocą instrumentów, takich jak MMSE i skala depresji geriatrycznej (GDS-15) (Almeida i Almeida 1999). Skala MMSE ocenia, w jakim stopniu dana osoba jest czujna, zorientowana i zdolna do koncentracji oraz wykonywania złożonych zadań umysłowych i funkcji afektywnych, a także wykrywa

oznaki demencji (Folstein i wsp. 1975; Sattar i wsp. 2014). Skala depresji geriatrycznej (GDS-15) identyfikuje objawy depresji (Sheikh i Yesavage 1986; Almeida i Almeida 1999). Występowanie demencji lub depresji wiąże się z negatywnym wpływem na przeżywalność (Pallis i wsp. 2010).

9.3.2.6 Weryfikacja przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia

Podczas HCT konieczne jest, aby pacjenci przestrzegali zaleceń dotyczących przepisanego leczenia. Nieprzestrzeganie zaleceń prowadzi do gorszych wyników zdrowotnych, takich jak zwiększona zachorowalność i śmiertelność związana z przeszczepieniem, wyższe wskaźniki nawrotów choroby nowotworowej i krótszy czas przeżywalności (Puts i wsp. 2014).

Podeszły wiek nie został zidentyfikowany jako czynnik ryzyka nieprzestrzegania zaleceń, chyba że osoba starsza postrzega niedostateczne wsparcie społeczne. W przypadku osób starszych wiadomo, że określone czynniki mają wpływ na nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia. Należą do nich czynniki związane z systemem opieki zdrowotnej i zespołem terapeutycznym:

- wysokie koszty leków przy niskim dochodzie pacjentów;
- niepełna ochrona ubezpieczeniowa;
- brak skoordynowanej opieki;
- czynniki indywidualne, takie jak niezrozumienie zaleceń, celowy wybór leków i nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących dostosowania stylu życia i codziennych czynności (Van Cleave i wsp. 2016).

Chociaż obecnie nie ma narzędzia przesiewowego dotyczącego nieprzestrzegania zaleceń dotyczących leczenia przez pacjentów geriatryczno-onkologicznych, dostępnych jest kilka skal oceny przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia przez pacjentów (Lam i Fresco 2015).

9.3.2.7 Stan odżywienia

Niedobory żywieniowe oraz niedożywienie występują często u osób starszych. Utrata masy ciała lub anoreksja wskazuje na niedożywienie, które zwiększa podatność na choroby. Do określenia stanu odżywienia dostępne są narzędzia przesiewowe, takie jak uniwersalne narzędzie przesiewowe do oceny niedożywienia (Malnutrition Universal Screening Tool, MUST) (Stratton i wsp. 2004) albo uproszczony kwestionariusz do oceny apetytu (Simplified Nutritional Assessment

Questionnaire, SNAQ) (Kruizenga i wsp. 2005). We wszystkich tych narzędziach przesiewowych niezamierzona utrata masy ciała w krótkim czasie jest stałym parametrem oceny niedożywienia. W celu zdiagnozowania niedożywienia można zastosować Krótką skalę oceny stanu niedożywienia (Mini Nutritional Assessment, MNA) (Guigoz 2006). MNA ocenia:

- zmniejszenie spożycia pokarmów;
- spadek masy ciała i mobilność;
- problemy neuropsychologiczne;
- wskaźnik masy ciała;
- liczbę przyjmowanych leków na dobę;
- ocenę stanu zdrowia dokonaną przez pacjentów w porównaniu z innymi osobami w ich wieku.

Wielospecjalistyczne podejście do oceny żywienia, planowania opieki, interwencji oraz oceny u pacjentów poddawanych HCT należy promować gdzie tylko jest to możliwe, angażując pracowników ochrony zdrowia takich jak dietetycy i zespoły specjalistów ds. żywienia we współpracy z zespołami medycznymi i pielęgniarskimi.

9.3.2.8 Czynniki społeczno-ekonomiczne

Integralną częścią oceny geriatrycznej powinno być wsparcie społeczne, ogólne warunki życia pacjenta, a także dostępność i adekwatność opiekunów. Istnieją różne rodzaje wsparcia, takie jak:

- codzienne wsparcie emocjonalne;
- wsparcie emocjonalne w przypadku problemów;
- wsparcie doceniające;
- wsparcie praktyczne;
- relacje towarzyskie;
- wsparcie informacyjne.

Każda osoba potrzebuje codziennego wsparcia w określony sposób. Rodzaj i ilość potrzebnego wsparcia będzie zależeć od osoby, a także od fazy choroby i leczenia. Należy również wziąć pod uwagę dobrostan opiekuna, ponieważ jakość życia i jakość opieki nad pacjentem również zależą od tego czynnika.

9.3.2.9 Podejmowanie decyzji

Osoby starsze mogły dorastać w kulturze opieki zdrowotnej, w której podejmowanie decyzji było bardziej paternalistyczne. W rezultacie może to prowadzić do zmniejszenia liczby prośb o informacje ze strony pacjenta albo do ryzyka słabej ogólnej komunikacji. W przypadku większości młodych

pacjentów decyzja i chęć poddania się przeszczepieniu są często jasne. Jednak w przypadku starszych pacjentów decyzja o poddaniu się HCT jest często znacznie mniej oczywista i bardziej złożona (Randall i wsp. 2016). Pacjenci mogą uważać, że są „za starzy” na HCT albo obawiać się, czy mogą znaleźć dostępnego opiekuna i czy mają wystarczająco dużo pieniędzy na poniesienie dodatkowych kosztów, czy też jak pogorszy to ich jakość życia (Randall i wsp. 2016). Informacje medyczne o całości procedury i wynikach przeszczepu, źródłach dawcy, lekach, harmonogramach oraz zagrożeniach i korzyściach związanych z zabiegiem są zwykle przekazywane po pomyślnym zakończeniu leczenia indukcyjnego. Jednak osoby starsze mają więcej trudności z przetwarzaniem i zapamiętywaniem informacji niż osoby młodsze (Posma i wsp. 2009), a ich funkcje poznawcze mogły ulec dalszemu pogorszeniu przez chemioterapię (Williams i wsp. 2016). Ważne jest zatem zapewnienie edukacji na temat HCT, która obejmuje stopniowe przekazywanie i powtarzanie informacji podczas leczenia indukcyjnego prostym językiem, umożliwiając starszemu pacjentowi podjęcie decyzji o przeszczepieniu (Randall i wsp. 2016). Aby poprawić zdolność pacjentów do aktywnego udziału w procesie decyzyjnym i zwiększyć przestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia, należy rozważyć podejście krok po kroku (Posma i wsp. 2009) i zawęzić je do tego, co ma znaczenie dla podjęcia decyzji (D’Souza i wsp. 2015; Posma i wsp. 2009). Jeśli chodzi o ryzyko i ogólną wiedzę na temat procedur medycznych, informacje pisemne, interwencje multimedialne, szczegółowe dyskusje i techniki badań/uzyskiwania informacji zwrotnych mogą poprawić zrozumienie pacjenta (Schenker i wsp. 2011). Należy zwrócić szczególną uwagę na wdrażanie interwencji, które są dostępne dla pacjentów o ograniczonej sprawności czytania i pisanie lub z zaburzeniami widzenia. Grupy te są bardziej narażone na słabe zrozumienie.

Bibliografia

Przeszczepy u pacjentów pediatrycznych

- Aguilera V, Schaefer MR, Parris K, Long A, Triplett B, Phipps S. Psychosocial outcomes of parents in pediatric haploidentical transplant: parental hematopoietic cell donation as a double-edged sword. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57(3):377–83.
- Asadi M, Manookian A, Nasrabadi AN. Parent’ experiences of their children bone marrow transplantation: a qualitative study. *Int J Hema Oncol Stem Cell Res.* 2011;5:264.

- Bakshi N, Sinha CB, Ross D, Khemani K, Loewenstein G, Krishnamurti L. Proponent or collaborative: physician perspectives and approaches to disease modifying therapies in sickle cell disease. *PLoS One*. 2017;12(7):e0178413.
- Badon P, Cesaro S. Assistenza infermieristica in pediatria. 2nd ed. New Delhi: CEA; 2015.
- Barrera M, Andrews GS, Burners D, Atenafu E. Age differences in perceived social support by paediatric haematopoietic progenitor cell transplant patients: a longitudinal study. *Child Care Health Dev*. 2007;34(1):19–24.
- Bauk K, Andrews A. The pediatric sibling donor experience in hematopoietic stem cell transplant: an integrative review of the literature. *J Pediatr Nurs*. 2013;28:235–42.
- Bingen K, Kent MW, Rodday AM, Ratichek SJ, Kupst MJ, Parsons SK. Children's coping with hematopoietic stem cell transplant stressors: results from the journeys to recovery study. *J Child Health Care*. 2012;41(2):145–61.
- Chang G, Recklitis SJ, Recklitis C, Syrjala K, Patel SK, Harris L, Rodday AM, Tighiouart H, Parsons SK. Children's psychological distress during pediatric HSCT: parent and child perspectives. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;58:289–96.
- Committee on Bioethics. Children as hematopoietic stem cell donors. *Pediatrics*. 2010;125:392.
- Di Giuseppe G, Thacker N, Schechter T, Pole JD. Anxiety, depression, and mental health-related quality of life in survivors of pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(7):1240–54.
- Gatta G, Botta L, Rossi S, Aareleid T, Bielska-Lasota M, Clavel J, Peris-Bonet R. Childhood cancer survival in Europe 1999–2007: results of EUROcare—a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014;15(1):35–47. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(13\)70548-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(13)70548-5).
- Hutt D, Nehari M, Munitz-Shenkar D, Alkalay Y, Toren A, Bielora B. Hematopoietic stem cell donation: psychological perspectives of pediatric sibling donors and their parents. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(10):1337–42.
- Khemani K, Ross D, Sinha C, Haight A, Bakshi N, Krishnamurti L. Experiences and decision making in hematopoietic stem cell transplant in sickle cell disease: 'patient and caregiver' perspectives. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(5):1041–8.
- Manookian A, Nikbakht Nasrabadi A, Asadi M. Children's lived experiences of hematopoietic stem cell transplantation. *Nurs Health Sci*. 2014;16:314–20.
- Mekelenkamp H, Lankester AC, Bierings MB, Smiers FJW, de Vries MC, Kars MC. Parental experiences in end-of-life decision-making in allogeneic pediatric stem cell transplantation: "Have I been a good parent". *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67:e28229.
- Mekelenkamp H, van Zanten H, de Vries M, Lankester A, Smiers F. How to facilitate decision-making for hematopoietic stem cell transplantation in patients with hemoglobinopathies. The perspectives of healthcare professionals. *Front Pediatr*. 2021;9:690309.
- Munzenberger N, Fortanier C, Macquart-Moulin G, Faucher C, Novakovitch G, Maraninchi D, et al. Psychosocial aspects of haematopoietic stem cell donation for allogeneic transplantation: how family donors cope with this experience. *Psychooncology*. 1999;8(1):55–63.
- Mona M. 2015. <http://nursingexercise.com/child-growth-development-overview>.
- Neumann ML, Weaver MS, Lord B, Wiener L, Hinds PS. Care provider behaviors that shape parent identity as a "Good Paren" to their seriously ill child. *Palliat Med Rep*. 2021;2(1):113–21.
- Norberg L, Mellgren K, Winiarski J, Forinder U. Relationship between problems related to child late effects and parent burnout after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant*. 2014;18:302–9.
- Packman W, Weber S, Wallace J, Bugescu N. Psychological effects of hematopoietic SCT on pediatric patients, siblings and parents: a review. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45:1134–46.
- Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Basak GW, Bonini C, Duarte R, Mohty M. Is the use of unrelated donor transplantation European off in Europe? The 2016 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(9):1139–48. <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0153-1>.
- Passweg JR, Baldomero H, Basak GW, Chabannon C, Corbacioglu S, Duarte R, Kuball J, Lankester A, Montoto S, de Latour RP, Snowden JA, Styczynski J, Yakoub-Agha I, Arat M, Mohty M, Kroger N. The EBMT activity survey report 2017: a focus on allogeneic HCT for nonmalignant indications and on the use of non-HCT cell therapies. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(10):1575–85.
- Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, Basak GW, Corbacioglu S, Duarte R, Dolstra H, Lankester AC, Mohty M, Montoto S, Peffault de Latour R, Snowden JA, Styczynski J, Yakoub-Agha I, Kröger N. The EBMT activity survey on hematopoietic-cell transplantation and cellular therapy 2018: CAR's come into focus. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(8):1604–13.
- Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, Basak GW, de la Cámara R, Corbacioglu S, Dolstra H, Duarte R, Glass B, Greco R, Lankester AC, Mohty M, Peffault de Latour R, Snowden JA, Yakoub-Agha I, Kröger N. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56(7):1651–64.
- Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, Corbacioglu S, de la Cámara R, Dolstra H, Glass B, Greco R, Mohty M, Neven B, Peffault de Latour R, Perić Z, Snowden JA, Yakoub-Agha I, Sureda A, Kröger N. Impact of the SARS-CoV-2 pandemic on hematopoietic cell transplantation and cellular therapies in Europe 2020: a report from the EBMT activity survey. *Bone Marrow Transplant*. 2022;57(5):742–52.
- Peeters G, Pluijm SMF, van Schoor NM, Elders PJM, Bouter LM, Lips P. Validation of the LASA fall risk

- profile for recurrent falling in older recent fallers. *J Clin Epidemiol*. 2010;63(11):1242–8.
- Pentz RD, Pelletier W, Alderfer MA, Stegenga K, Fairclough DL, Hinds PS. Shared decision-making in pediatric allogeneic blood and marrow transplantation: what if there is no decision to make. *Oncologist*. 2012;17(6):881–5.
- Pentz RD, Alderfer MA, Pelletier W, Stegenga K, Haight AE, Hendershot KA, et al. Unmet needs of siblings of pediatric stem cell transplant recipients. *Pediatrics*. 2014;133(5):e1156–62.
- Phipps S, Dunavant M, Lensing S, Rai SN. Acute health related quality of life in children undergoing stem cell transplant: II. Medical and demographic determinants. *Bone Marrow Transplant*. 2002;29:435–42.
- Pulsipher MA, Levine JE, Hayashi RJ, Chan KW, Anderson P, Duerst R, et al. Safety and efficacy of allogeneic PBSC collection in normal pediatric donors: the pediatric blood and marrow transplant consortium experience (PBMTTC) 1996–2003. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35(4):361–7.
- Schaefer MR, Aguilera V, Parriss K, Long A, Triplett B, Phipps S. “Giving the gift of life twice”: understanding the lived experiences of parent donors and nondonors in pediatric haploidentical hematopoietic cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer*. 2022;69(2):e29480.
- Styczynski J, Balduzzi A, Gil L, Labopin M, Hamladji RM, Marktel S, et al. Risk of complications during hematopoietic stem cell collection in pediatric sibling donors: a prospective European Group for Blood and Marrow Transplantation Pediatric Diseases Working Party study. *Blood*. 2012;119(12):2935–42.
- Tremolada M, Bonichini S, Pillon M, Messina C, Carli M. Quality of life and psychosocial sequelae in children undergoing hematopoietic stem-cell transplantation: a review. *Pediatr Transplant*. 2009;12:955–70.
- Ugglä L, Bonde LO, Hammar U, Wrangsjö B, Gustafsson B. Music therapy supported the health-related quality of life for children undergoing haematopoietic stem cell transplants. *Acta Paediatr*. 2018;107(11):1986–94.
- Ugglä L, Mårtensson Blom K, Bonde LO, Gustafsson B, Wrangsjö B. An explorative study of qualities in interactive processes with children and their parents in music therapy during and after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Medicine*. 2019;6(1):28.
- van Walraven SM, Ball LM, Koopman HM, Switzer GE, Ropes-de Jong CM, de Jong A, Bredius RG, Egeler RM. Managing a dual role—experiences and coping strategies of parents donating haploidentical G-CSF mobilized peripheral blood stem cells to their children. *Psychooncology*. 2012;21(2):168–75.
- Vogel R. The management of the sibling hematopoietic stem cell transplant donor. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2011;28(6):336–43.
- Wiener LS, Steffen-Smith E, Fry T, Wayne A. Hematopoietic stem cell donation in children: a review of the sibling donor experience. *J Psychosoc Oncol*. 2007;25(1):45–66.
- Williams S, Green R, Morrison A, Watson D, Buchanan S. The psychosocial aspects of donating blood stem cells: the sibling donor perspective. *J Clin Apher*. 2003;18(1):1–9.
- Yates GJ, Beckmann NB, Voss ME, Anderson MR, Silverman MJ. Caregiver perceptions of music therapy for children hospitalized for a blood and marrow transplant: an interpretivist investigation. *Glob Adv Health Med*. 2018;7:2164956118788853.

Przeszczepianie a wiek: Pacjenci nastoletni i młodzi dorośli (Teenage and Young Adults, TYA)

- Barfield R, Kodish E. Ethical considerations in pediatric hematopoietic stem-cell transplantation. *Pediatr Hematopoiet Stem Cell Transpl*. 2006;2006:251–70.
- Bayer SR, Alper MM, Penzias AS. The Boston IVf handbook of infertility: a practical guide for practitioners who care for infertile couples. Boca Raton: CRC Press; 2011.
- Department of Health. Reference guide to consent for examination or treatment. London: Department of Health; 2009.
- Desandes E, Bonnay S, Berger C, Brugieres L, Demeocq F, Laurence V, Sommelet D, Tron I, Clavel J, Lacour B. Pathways of care for adolescent patients with cancer in Europe from 2006 to 2007. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;58:924–9.
- Fan S-Y, Eiser C. Body image of children and adolescents with cancer: a systematic review. *Body Image*. 2009;6:247–56.
- Forinder U, Posse E. A life on hold: adolescents’ experiences of stem cell transplantation in a long-term perspective. *J Child Health Care*. 2008;12:301–13.
- Gatta G, Zigon G, Capocaccia R, Coebergh JW, Desandes E, Kaatsch P, Pastore G, Peris-Bonet R, Stiller CA. Survival of European children and young adults with cancer diagnosed 1995–2002. *Eur J Cancer*. 2009;45:992–1005.
- GMC. 0-18 years: guidance for all doctors. London: GMC; 2007.
- Gratwohl A, Balmoro H, Demirer T, Rosti G, Dini G, Ladenstein R, Urbano-Ispizua A. Hematopoietic stem cell transplantation for solid tumors in Europe. *Ann Oncol*. 2004;15:653–60.
- Grinyer A. Contrasting parental perspectives with those of teenagers and young adults with cancer: comparing the findings from two qualitative studies. *Eur J Oncol Nurs*. 2009;13:200–6.
- Human Tissue Authority. Guidance to bone marrow and peripheral blood stem cell transplant teams and accredited assessors. London: HTA; 2015.
- Kaufman M. Role of adolescent development in the transition process. *Prog Transplant*. 2006;16:286–90.
- Kondryn HJ, Edmondson CL, Hill J, Eden TOB. Treatment non-adherence in teenage and young adult patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2011;12:100–8.
- Lassaletta A, Andión M, Garrido-Colino C, Gutierrez-Carrasco I, Echebarria-Barona A, Almazán F, López-Ibor B, Ortega-Acosta MJ. The current situation of adolescents with cancer in pediatric hematology-

- oncology units in Spain. Results of a national survey. *Anales Pediatr*. 2013;78:268.
- Levine J, Stern CJ. Fertility preservation in adolescents and young adults with cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:4831–41.
- Long KA, Marsland AL. Family adjustment to childhood cancer: a systematic review. *Clin Child Fam Psychol Rev*. 2011;14:57–88.
- Macleod KD, Whitsett SF, Mash EJ, Pelletier W. Pediatric sibling donors of successful and unsuccessful hematopoietic stem cell transplants (HSCT): a qualitative study of their psychosocial experience. *J Pediatr Psychol*. 2003;28:223–30.
- Ministry of Health. The welfare of children in hospital, Platt report. London: Ministry of Health; 1959.
- Moore C, Rauch P. Addressing parenting concerns of bone marrow transplant patients: opening (and closing) Pandora's box. *Bone Marrow Transplant*. 2006;38:775–82.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Children and young people with cancer. London: Nice; 2014.
- Nicolussi A. Informed consent and minors. *Ital J Pediatr*. 2015;41:1.
- Quinn GP, Vadaparampil ST, Fertility Preservation Research Group. Fertility preservation and adolescent/young adult cancer patients: physician communication challenges. *J Adolesc Health*. 2009;44:394–400.
- Rodgers C, Young A, Hockenberry M, Binder B, Symes L. The meaning of adolescents' eating experiences during bone marrow transplant recovery. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2010;27:65–72.
- Smith S, Vogel CL, Waterhouse K, Pettitt N, Beddard L, Oldham J, Hubber D, Simon S, Siddall J. A blueprint of care for teenagers and young adults with cancer. London: Guidelines for Health Professionals; 2012.
- Stark D, Bielack S, Brugieres L, Dirksen U, Duarte X, Dunn S, Erdelyi DJ, Grew T, Hjorth L, Jazbec J, Kabickova E, Konsoulova A, Kowalczyk JR, Lassaletta A, Laurence V, Lewis I, Monrabal A, Morgan S, Mountzios G, Olsen PR, Renard M, Saeter G, Van Der Graaf WT, Ferrari A. Teenagers and young adults with cancer in Europe: from national programmes to a European integrated coordinated project. *Eur J Cancer Care*. 2016;25:419–27.
- Taddeo DM, Egedy MM, Frappier JYM. Adherence to treatment in adolescents. *Paediatr Child Health*. 2008;13(1):19–24.
- Wheeler R. Gillick or Fraser? A plea for consistency over competence in children. *BMJ*. 2006;332:807.
- 1999;14(10):858–65.
- Artz AS, Chow S. Hematopoietic cell transplantation in older adults: deciding or decision-making? *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(5):643–4.
- Artz AS, Pollyea DA, Kocherginsky M, Stock W, Rich E, Odenike O, Zimmerman T, Smith S, Godley L, Thirman M, Daugherty C, Extermann M, Larson R, van Besien K. Performance status and comorbidity predict transplant-related mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12(9):954–64.
- Boyd CM, McNabney MK, Brandt N, Correa-de-Araujo R, Daniel M, Epplin J, Fried TR, Goldstein MK, Holmes HM, Ritchie CS, Shega JW. Guiding principles for the care of older adults with multimorbidity: an approach for clinicians: American Geriatrics Society expert panel on the care of older adults with multimorbidity. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(10):E1–E25.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373–83.
- Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, Wedding U, Basso U, Colloca G, Rostoft S, Overcash J, Wildiers H, Steer C, Kimmick G, Kanesvaran R, Luciani A, Terret C, Hurria A, Kenis C, Audisio R, Extermann M. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations. *Ann Oncol*. 2015;26(2):288–300.
- D'Souza A, Pasquini M, Spellecy R. Is 'informed consent' an 'understood consent' in hematopoietic cell transplantation? *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(1):10–4.
- Elsawy M, Sorrow ML. Up-to-date tools for risk assessment before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(10):1283–300.
- Eichhorst B, Dreyling M, Robak T, Montserrat E, Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2011;22(Suppl 6):vi50–4.
- Extermann M, Aapro M, Bernabei R, Cohen HJ, Droz JP, Lichtman S, Mor V, Monfardini S, Repetto L, Sørbye L, Topinkova E. Task Force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;55(3):241–52.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189–98.
- Graf C. The Lawton instrumental activities of daily living scale. *AJN*. 2008;108(4):52–62.
- Greene MG, Adelman RD. Physician-older patient

Przeszczepianie u osoby dorosłej i starszej: Uwagi dotyczące opieki pielęgniarskiej

Almeida OP, Almeida SA. Short versions of the geriatric depression scale: a study of their validity for the diagnosis of a major depressive episode according to ICD-10 and DSM-IV. *Int J Geriatr Psychiatry*.

- communication about cancer. *Patient Educ Couns*. 2003;50(1):55–60.
- Guigoz Y. The Mini Nutritional Assessment (MNA) review of the literature: what does it tell us? *J Nutr Health Aging*. 2006;10:466–87.
- Hamaker ME, Te Molder M, Thielen N, van Munster BC, Schiphorst AH, van Huis LH. The effect of a geriatric evaluation on treatment decisions and outcome for older cancer patients - a systematic review. *J Geriatr Oncol*. 2018;9(5):430–40.
- Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod CM, editor. *Evaluation of chemotherapeutic agents*. New York: Columbia Univ Press; 1949. p. 191–205.
- Kenis C, Bron D, Libert Y, Decoster L, Van Puyvelde K, Scalliet P, Cornette P, Peppersack T, Luce S, Langenaeken C, Rasschaert M, Allepaerts S, Van Rijswijk R, Milisen K, Flamaing J, Lobelle JP, Wildiers H. Relevance of a systematic geriatric screening and assessment in older patients with cancer: results of a prospective multicentric study. *Ann Oncol*. 2013;24(5):1306–12.
- Kennedy VE, Olin RL. Haematopoietic stem-cell transplantation in older adults: geriatric assessment, donor considerations, and optimisation of care. *Lancet Haematol*. 2021;8(11):e853–61.
- Kruizenga HM, Seidell JC, de Vet HC, Wiersma NJ, van Bokhorst-Schueren MA. Development and validation of a hospital screening tool for malnutrition: the Short Nutritional Assessment Questionnaire (SNAQ). *Clin Nutr*. 2005;24:75–82.
- Lam WY, Fresco P. Medication adherence measures: an overview. *Biomed Res Int*. 2015;2015:217047. <https://doi.org/10.1155/2015/217047>.
- Mamdani H, Santos CD, Konig H. Treatment of acute myeloid leukemia in elderly patients-a therapeutic dilemma. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(7):581–7.
- Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J*. 1965;1461–5.
- Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M. The Karnofsky performance status scale. *Cancer*. 1984;2002–7.
- National Cancer Institute. MDS, median age 71 years, Sekeres MA. The epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2003;24(2):287–94.
- Pallis AG, Wedding U, Lacombe D, Soubeyran P, Wildiers H. Questionnaires and instruments for a multidimensional assessment of the older cancer patient: what clinicians need to know? *Eur J Cancer*. 2010;46:1019–25.
- Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2011;364:1046–60. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1011442>.
- Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV, Larocca A, Facon T, Kumar SK, Offidani M, McCarthy P, Evangelista A, Lonial S, Zweegman S, Musto P, Terpos E, Belch A, Hajek R, Ludwig H, Stewart AK, Moreau P, Anderson K, Einsele H, Durie BG, Dimopoulos MA, Landgren O, San Miguel JF, Richardson P, Sonneveld P, Rajkumar SV. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood*. 2015;125(13):2068–74.
- Posma ER, van Weert JC, Jansen J, Bensing JM. Older cancer patients' information and support needs surrounding treatment: an evaluation through the eyes of patients, relatives and professionals. *BMC Nurs*. 2009;8:1.
- Puts MT, Tu HA, Tourangeau A, Howell D, Fitch M, Springall E, Alibhai SM. Factors influencing adherence to cancer treatment in older adults with cancer: a systematic review. *Ann Oncol*. 2014;25(3):564–77.
- Randall J, Keven K, Atli T, Ustun C. Process of allogeneic hematopoietic cell transplantation decision making for older adults. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(5):623–8.
- Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZ, Solomon DH, Young RT, Kamberg CJ, Roth C, MacLean CH, Shekelle PG, Sloss EM, Wenger NS. The vulnerable elders survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49: 1691–9.
- Sattar S, Alibhai SM, Wildiers H, Puts MT. How to implement a geriatric assessment in your clinical practice. *Oncologist*. 2014;19(10):1056–68.
- Scheepers ERM, Vondeling AM, Thielen N, van der Griend R, Stauder R, Hamaker ME. Geriatric assessment in older patients with a hematologic malignancy: a systematic review. *Haematologica*. 2020;105(6):1484–93.
- Schenker Y, Fernandez A, Sudore R, Schillinger D. Interventions to improve patient comprehension in informed consent for medical and surgical procedures: a systematic review. *Med Decis Mak*. 2011;31(1):151–73.
- Sekeres MA. The epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2010;24(2):287–94.
- Sheikh JA, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS): recent findings and development of a shorter version. In: Brink TL, editor. *Clinical gerontology: a guide to assessment and intervention*. New York: Howarth Press; 1986.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2015;65:5–29.
- Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. *Br J Cancer*. 2011;105(11):1684–92.
- Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, Storer B. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005;106(8):2912–9.
- Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, et al. Validation of the G8 screening tool in geriatric oncology: the ONCODAGE project. *J Clin Oncol*. 2011;29(Suppl):9001.
- Stratton RJ, Hackston A, Longmore D, Dixon R, Price S, Stroud M, et al. Malnutrition in hospital outpatients and inpatients: prevalence, concurrent validity and ease of use of the "malnutrition universal screening tool" ("MUST") for adults. *Br J Nutr*. 2004;92(5):799–808.

- Valentijn SA, van Boxtel MP, van Hooren SA, Bosma H, Beckers HJ, Ponds RW, Jolles J. Change in sensory functioning predicts change in cognitive functioning: results from a 6-year follow-up in the maastricht aging study. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(3):374–80.
- Van Cleave JH, Kenis C, Sattar S, Jabloo VG, Ayala AP, Puts M. A research agenda for gero-oncology nursing. *Semin Oncol Nurs.* 2016;32(1):55–64.
- Williams AM, Zent CS, Janelins MC. What is known and unknown about chemotherapy-related cognitive impairment in patients with haematological malignancies and areas of needed research. *Br J Haematol.* 2016;174(6):835–46.
- WHO. Definition of an older or elderly person. Geneva: World Health Organisation; 2010. <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/index.html>. Accessed 14 April 2017.

Otwarty dostęp Niniejszy rozdział jest udostępniany na warunkach licencji Creative Commons Attribution 4.0 International (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), która zezwala na wykorzystywanie, udostępnianie, dostosowywanie, rozpowszechnianie i powielanie na dowolnym nośniku i w dowolnym formacie, pod warunkiem odpowiedniego wskazania oryginalnych autorów i źródła, podania łącza do licencji Creative Commons i wskazania, czy wprowadzono jakieś zmiany.

Obrazy czy inne materiały podmiotów zewnętrznych zawarte w tym rozdziale są objęte licencją Creative Commons dotyczącą rozdziału, o ile nie wskazano inaczej w przypadku konkretnego materiału. Jeżeli materiały nie są objęte licencją Creative Commons dotyczącą rozdziału, a ich zamierzone zastosowanie nie jest dozwolone na mocy przepisów ustawowych albo przekracza dozwolone wykorzystanie, należy uzyskać zgodę bezpośrednio od posiadacza praw autorskich.



Wczesne i ostre powikłania oraz zasady opieki pielęgniarskiej w kontekście HSCT

10

Elisabeth Wallhult, Michelle Kenyon
i Barry Quinn

Streszczenie

Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) zazwyczaj obejmuje schematy przygotowawcze – czyli schematy kondycjonowania – obejmujące połączenie chemioterapii lub radioterapii, a niekiedy immunoterapii. Schematy te, jak również inne metody leczenia przed i po HSCT, takie jak leki immunosupresyjne zapobiegające chorobie przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD) (zob. rozdz. 11), mogą wpływać na narządy i tkanki pacjenta oraz powodować zarówno wczesne jak i długotrwałe powikłania. W rozwijającej się dziedzinie terapii komórkami macierzystymi niektóre powikłania tradycyjnie uważane za wczesne są obecnie, ze względu na zmiany w schematach przygotowawczych i wyborze źródła komórek macierzystych, niekiedy obserwowane później w warunkach ambulatoryjnych po przeszczepieniu. Powikłania omówione w tym rozdziale zwykle występują w ciągu 100 dni po HSCT i dlatego są klasyfikowane jako powikłania wczesne. Dwa z najczęstszych wczesnych powikłań to powikłania w obrębie jamy ustnej/zapalenie

błony śluzowej i sepsa. Omówiono tu również inne stosunkowo rzadkie powikłania: krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego (haemorrhagic cystitis, HC), zespoły uszkodzenia śródbłonna, w tym zespół wszczepienia (engraftment syndrome, ES), zespół związany z idiopatycznym zapaleniem płuc (idiopathic pneumonia syndrome, IPS), rozlane krwawienie pęcherzykowe (diffuse alveolar haemorrhage, DAH), mikroangiopatia zakrzepowa (thrombotic microangiopathy, TMA) i zespół niedrożności zatokowej wątroby/choroba zarostowa żył wątrobowych (sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease, SOS/VOD). W przypadku wszystkich powikłań przedstawiono zalecenia dotyczące zapobiegania i zasady opieki pielęgniarskiej, ponieważ staranne monitorowanie pielęgniarskie oraz szybka interwencja i opieka mogą mieć wpływ na zachorowalność i śmiertelność wśród pacjentów.

Słowa kluczowe

Powikłania w obrębie jamy ustnej · Zapalenie błony śluzowej · Sepsa · Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego · Zespół niedrożności zatokowej wątroby/choroba zarostowa żył wątrobowych (SOS/VOD) · Zespoły uszkodzenia śródbłonna

E. Wallhult
Seksja Hematologii i Koagulacji, Wydział Medycyny,
Szpital Uniwersytecki Sahlgrenska, Göteborg, Szwecja
Adres e-mail: elisabeth.wallhult@vgregion.se

M. Kenyon (✉)
Oddział Hematologii, King's College Hospital
NHS Foundation Trust, Londyn, Wielka Brytania
Adres e-mail: michelle.kenyon@nhs.net

B. Quinn
Woking and Sam Beare Hospices, Surrey, Wielka Brytania
Adres e-mail: Barry.Quinn@qub.ac.uk

10.1 Pielęgnacja jamy ustnej w związku z przeszczepieniem

10.1.1 Wprowadzenie

Mając na uwadze postępujący rozwój w dziedzinie przeszczepiania komórek macierzystych, ukierunkowany na poprawę przeżywalności i jakości

życia pacjentów, prawidłowe i spójne podejście do zarządzania problemami związanymi z pielęgnacją jamy ustnej nadal pozostaje wyzwaniem w wielu ośrodkach transplantacyjnych (Quinn i wsp. 2021). Istnieje wiele dowodów na to, że zamiast przyjmować proaktywne podejście do tego aspektu opieki, wiele zespołów transplantacyjnych jedynie reaguje na powikłania jamy ustnej po ich wystąpieniu, stosując czasami niespójne podejście oparte na indywidualnych przypadkach (Quinn i wsp. 2019). Problemy i uszkodzenia jamy ustnej mogą być tymczasowe albo trwałe, powodując znaczne obciążenie dla zdrowia danej osoby, a jednocześnie powodując znaczne zapotrzebowanie na ograniczone zasoby opieki zdrowotnej. Powikłania w obrębie jamy ustnej nie zawsze są jednak nieuniknione i można zrobić wiele, aby zmniejszyć albo zminimalizować nasilenie objawów poprzez przyjęcie bardziej proaktywnego podejścia do tego aspektu opieki (Hannen i wsp. 2017). Praca zespołu wielodyscyplinarnego z pacjentem jako centralną postacią planu opieki i leczenia oraz wczesne określanie potencjalnych i rzeczywistych problemów i leczenia może pomóc w ograniczeniu problemów z jamą ustną i zapobieganiu przerwom w leczeniu przy jednoczesnej maksymalizacji bezpieczeństwa i komfortu pacjenta (National Cancer Institute 2013).

10.1.2 Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (OM)

Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (oral mucositis, OM) zostało zdefiniowane przez Al-Dasooiego i wsp. (2013) i innych jako zapalenie błony śluzowej charakteryzujące się owrzodzeniem, które może powodować ból, trudności w połykaniu i upośledzenie zdolności mówienia. Uszkodzenie błony śluzowej spowodowane przez zapalenie błony śluzowej jamy ustnej stwarza możliwość rozwoju infekcji, w szczególności narażając pacjentów z poważnie obniżoną odpornością w kontekście HSCT na ryzyko sepsy, czyli posocznicy (Quinn i wsp. 2020). Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej nie jest jednak jedynym powikłaniem w obrębie jamy ustnej obserwowanym u osób po przeszczepieniach (Tabela 10.1), a zmiany w obrębie jamy ustnej występują u większości pacjentów poddawanych autologicznemu i allogenicznemu HSCT (Quinn i wsp. 2016, 2021). Wraz z rosnącym wykorzystaniem celowanego leczenia farmakologicznego i podejścia w kontekście onkologii i hematologii, problemy w jamie ustnej będą się nasilać i staną się jeszcze większym wyzwaniem (Quinn i wsp. 2020; ESMO 2017).

Tabela 10.1 Powikłania w obrębie jamy ustnej w kontekście HSCT

Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	Halitoza
Kserostomia	Krwawienia
Zakażenia w obrębie jamy ustnej	Suchość ust
Choroba „przeszczep przeciwko gospodarzowi” w obrębie jamy ustnej	Ból
Owrzodzenie	Próchnica
Szczękościsk	Martwica kości
Zaburzenia smaku	Zwłóknienia

Quinn i wsp. (2019, 2021)

Powikłania w obrębie jamy ustnej w kontekście przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (Tabela 10.1) prowadzą do trudności w jedzeniu, spaniu i mówieniu oraz obniżenia jakości życia.

10.1.3 Kluczowe zasady leczenia

Wszystkie strategie leczenia mające na celu poprawę pielęgnacji jamy ustnej nadal zależą od czterech kluczowych zasad: dokładnej oceny stanu jamy ustnej, zindywidualizowanego planu opieki, podejmowania w odpowiednim czasie środków zapobiegawczych i prawidłowego leczenia (Quinn i wsp. 2020). Proces oceny należy podjąć przed rozpoczęciem leczenia, identyfikując wszystkie czynniki ryzyka dla pacjenta, które mogą zwiększyć uszkodzenia jamy ustnej (Tabela 10.2). Każdy pacjent musi zostać oceniony pod kątem czynników ryzyka, które mogą narażać go na większe ryzyko powikłań w obrębie jamy ustnej podczas leczenia.

Pacjenci zamierzający rozpocząć leczenie hematologiczne powinni zostać poddani ocenie stomatologicznej przez specjalistę (Elad i wsp. 2015). Ma to na celu ustalenie ogólnego stanu zdrowia jamy ustnej oraz identyfikację i leczenie istniejących lub potencjalnych źródeł zakażenia, urazów albo obrażeń. W miarę możliwości wszelkie zidentyfikowane problemy stomatologiczne powinny zostać rozwiązane przed wdrożeniem schematu leczenia. Kolejną ocenę wyjściową błony śluzowej jamy ustnej należy przeprowadzić jak najbliżej podania pierwszej dawki leczenia (Tabela 10.3). Jama ustna powinna być oceniana przez przeszkolonych pracowników ochrony zdrowia przy użyciu powszechnie znanego systemu klasyfikacji w celu zapewnienia dokładnego monitorowania i prowadzenia dokumentacji. Wybrane narzędzie powinno zawierać zarówno elementy obiektywne, jak i subiektywne. Ocena powinna obejmować zmiany w błonie śluzowej jamy ustnej, występowanie albo brak bólu oraz stan odżywienia pacjenta (Quinn i wsp. 2019). Oceny należy przeprowadzać codziennie

Tabela 10.2 Czynniki ryzyka uszkodzenia jamy ustnej

Istniejące wcześniej problemy z jamą ustną/zębami	Historia używania alkoholu lub tytoniu
Wcześniejsze leczenie	Niewłaściwe odżywianie i nawodnienie
Choroby współistniejące	Karmienie wspomagające (zglębnik nosowo-żołądkowy, PEG, RIG)
Starszy wiek, płeć żeńska (wyższe ryzyko uszkodzenia jamy ustnej)	Leczenie wspomagające (opiaty, leki moczopędne, środki uspokajające, tlenoterapia), które może powodować suchość błony śluzowej

Tabela 10.3 Podstawowe kryteria oceny jamy ustnej

Kontrola jamy ustnej
Narzędzia kliniczne: dobre źródło światła, rękawiczki, szpatułka laryngologiczna i sucha gaza
Upewnić się, że pacjent znajduje się w wygodnej pozycji
Korzystać z uznanego i wiarygodnego narzędzia oceny, które jest łatwe do interpretacji
Miejsca w jamie ustnej, na które należy zwrócić uwagę przy ocenie (policzki, wargi, podniebienie miękkie, dno jamy ustnej, język)

podczas procesu HSCT i w regularnych odstępach czasu po zakończeniu leczenia, w celu monitorowania powikłań. Niektórzy pacjenci będą wymagać regularnej kontroli stomatologicznej po leczeniu. Pacjentów można zachęcać do samooceny jamy ustnej przy pomocy narzędzia przeznaczonego dla pacjenta i do zgłaszania wszelkich zauważonych albo odczuwanych zmian zespołowi transplantacyjnemu (Gussgard i wsp. 2014).

10.1.4 Pielęgnacja jamy ustnej

Pielęgnacja jamy ustnej ma kluczowe znaczenie dla zapobiegania powikłaniom w jamie ustnej lub ich ograniczania w trakcie leczenia i po jego zakończeniu (British Dental Health Foundation 2021). Zespół pielęgnacji jamy ustnej w kontekście HSCT obejmuje stomatologa, dietetyka, pielęgniarkę, lekarza i farmaceutę. Kluczowe znaczenie dla utrzymania zdrowia jamy ustnej pacjenta ma wsparcie ze strony zespołu, w połączeniu z dobrą komunikacją i skupieniem uwagi zawsze na pacjencie przy tworzeniu planów opieki. Wszyscy pacjenci powinni otrzymać jasne instrukcje i być zachęceni do utrzymywania właściwej higieny jamy ustnej. Edukacja powinna również obejmować potencjalne powikłania w obrębie jamy ustnej, aby umożliwić pacjentom ich wczesną identyfikację i zgłaszanie (British Dental Health Foundation 2021; Quinn i wsp. 2019). Wszyscy pacjenci powinni otrzymywać pisemne informacje, a także ustne instrukcje dotyczące pielęgnacji jamy ustnej w ramach

zapobiegania i leczenia zmian w jamie ustnej.

Prawidłowe odżywianie ma kluczowe znaczenie w zwalczaniu infekcji, utrzymaniu prawidłowego stanu błony śluzowej, lepszemu gojeniu tkanek błony śluzowej i zmniejszeniu nasilenia istniejącego zapalenia błony śluzowej. Należy zająć się kwestiami, które mogą mieć wpływ na odżywianie, takimi jak utrata łaknienia, zmiany odczuwania smaku i dysfagia. Istnieją pewne pokarmy, które mogą uszkodzić błonę śluzową jamy ustnej; mogą to być szorstkie, ostre i twarde pokarmy, których należy unikać. Ostre, bardzo słone i kwaśne pokarmy mogą powodować podrażnienie błony śluzowej, ale mogą być preferowane albo tolerowane przez niektórych pacjentów.

Zęby, dziąsła i język należy szczotkować dwa do czterech razy dziennie, najlepiej po posiłkach i przed pójściem spać (British Dental Health Foundation 2021; Peterson i wsp. 2015). Aby zapobiec uszkodzeniu błony śluzowej jamy ustnej, zaleca się stosowanie szczoteczki do zębów z miękkim włosiem (ręcznej albo elektrycznej), którą po każdym użyciu należy dokładnie wypłukać wodą. Jeśli występuje bolesność w obrębie jamy ustnej albo pacjenci nie mogą w pełni otworzyć ust, można użyć miękkich gąbek doustnych, ale z zachowaniem ostrożności. Aby zapobiec infekcjom, szczoteczka do zębów powinna być przechowywana główką do góry, a nie zamoczona w roztworze dezynfekującym. Należy ją również monitorować pod kątem oznak kolonizacji grzybiczej/bakteryjnej. W celu ochrony szkliwa należy stosować nieabrazyjną pastę do zębów o wysokiej zawartości fluoru (Quinn i wsp. 2021).

Codzienne czyszczenie przestrzeni międzyzębowych za pomocą szczoteczek może zmniejszyć tworzenie się płytki nazębnej między zębami (Sambunjak i wsp. 2011). Należy jednak zachować ostrożność podczas stosowania środków do czyszczenia przestrzeni międzyzębowych u pacjentów z trombocytopenią albo zaburzeniami krzepnięcia. Protezy należy przepłukać po każdym posiłku. Dokładne czyszczenie poprzez szczotkowanie wodą z mydłem powinno być wykonywane co najmniej dwa razy dziennie. Protezy powinny być czyszczone, suszone i przechowywane w zamkniętym pojemniku przez noc (Duyck i wsp. 2013).

Celem stosowania płynów do płukania jamy ustnej może być higiena jamy ustnej, zapobieganie/leczenie infekcji, nawilżanie jamy ustnej albo łagodzenie bólu. Aby utrzymać jamę ustną w czystości, zaleca się co najmniej cztery razy dziennie płukanie jamy ustnej fizjologicznym roztworem soli (0,9% NaCl) albo słoną wodą (Lalla i wsp. 2014; Quinn i wsp. 2019). Niektórzy pacjenci będą

wymagać pomocy; może być konieczne, aby pracownicy ochrony zdrowia wykonywali / wspierali pielęgnację jamy ustnej poprzez płukanie fizjologicznym roztworem soli (0,9% NaCl) (Elad i wsp. 2015), z odsysaniem lub bez.

Do nawilżenia ust można użyć środka nawilżającego, balsamu do ust albo kremu do ust. Pacjenci powinni utrzymywać odpowiednie nawodnienie i często pić wodę, aby utrzymać wilgotność w jamie ustnej. Do suchości może przyczyniać się kilka czynników, takich jak tlenoterapia i leki wspomagające (np. leki przeciwdepresyjne, przeciwhistaminowe, uspokajające i opioidy). Aby utrzymać wilgotność błony śluzowej jamy ustnej, pomocne może być regularne popijanie albo spryskiwanie wodą. Można stosować spraye z solą fizjologiczną i płynny do płukania jamy ustnej, a także substytuty śliny. Istnieją anegdotyczne obserwacje, że świeże kawałki ananasa mogą również pomóc w stymulacji wydzielania śliny, ale należy stosować się do nich ostrożnie, ponieważ kwasowość ananasa może podrażniać błonę śluzową jamy ustnej i wpływać na zęby (Lalla i wsp. 2014).

10.1.5 Zapobieganie uszkodzeniom w obrębie jamy ustnej

Wybór schematów profilaktycznych powinien uwzględniać interwencje oparte na dowodach naukowych i opiniach ekspertów, biorąc pod uwagę poszczególnych pacjentów i potencjalne ryzyko uszkodzenia jamy ustnej, które może obejmować następujące elementy (adaptacja Quinn i wsp. 2020):

- edukowanie pacjenta i zachęcanie do samodzielnego zgłaszania wszelkich zmian w obrębie jamy ustnej;
- higiena jamy ustnej co najmniej dwa razy dziennie, w tym płukanie gardła w celu usunięcia wszelkich zbędnych zanieczyszczeń;
- czyszczenie przestrzeni międzyzębowych;
- preparaty z wysokim stężeniem fluoru: pasta, pianka, żel, nakładka;
- płukanie 0,9% roztworem chlorku sodu/słoną wodą;
- wczesne wsparcie żywieniowe;
- krioterapia/ssanie drobin lodu podczas wlewu melfalanu;
- rozważenie płukania jamy ustnej (Caphosol®, Benzydamin®);
- należy rozważyć zastosowanie środków chroniących błonę śluzową/płukank barierowych dopuszczonych do stosowania jako środki zapobiegawcze/łagodzące ból (Mugard®, Episil®);
- profilaktyka przeciwwzakazna;
- palifermin;
- laseroterapia niskoenergetyczna.

10.1.6 Profilaktyka przeciwwzakazna

Chociaż podstawą jest prawidłowa higiena jamy ustnej, pacjentom na oddziałach hematologii i transplantologii przepisuje się leki przeciwwgrzybicze i przeciwwirusowe w celu ograniczenia ryzyka zakażeń. Pacjenci powinni otrzymać środek przeciwwgrzybiczy podawany doustnie albo dożylnie. Należy również zastosować profilaktykę przeciwwirusową. Wybór leku będzie zależał od lokalnych zasad/wytycznych.

10.1.7 Leczenie powikłań w obrębie jamy ustnej

Wszystkie plany leczenia powinny opierać się na klasyfikacji uszkodzeń jamy ustnej i informacjach od pacjentów; mogą one obejmować poniższe elementy.

10.1.7.1 Łagodne/umiarkowane zapalenie błony śluzowej

W przypadku uszkodzenia jamy ustnej pacjenci powinni być wspierani w dalszej pielęgnacji jamy ustnej, a częstotliwość płukania jamy ustnej może zostać zwiększona. Celem jest zapewnienie czystości i wilgotności powierzchni jamy ustnej (Elad i wsp. 2014). Zespół powinien rozważyć zastosowanie środków chroniących błonę śluzową, aby zapobiec dalszym uszkodzeniom i zapewnić komfort w obrębie jamy ustnej (Quinn i wsp. 2019).

Zespół powinien sprawdzić, czy nie występują infekcje jamy ustnej, pobrać wymaz z podejrzanego obszaru i zastosować odpowiednie leczenie. Konieczny może być przegląd leczenia przeciwwgrzybiczego, miejscowego albo ogólnoustrojowego (ESMO 2017; Watson i wsp. 2011).

Należy ocenić potrzeby dietetyczne i unikać pokarmów powodujących dyskomfort. Problemy z przełykaniem, niedożywienie i spadek masy ciała powinny być monitorowane, a pacjenci powinni otrzymywać wsparcie/porady. Należy ocenić potrzebę dostosowania konsystencji posiłków, sposobu ich spożywania oraz wzbogacania żywności oraz zaoferować pacjentom wsparcie i edukację. Należy rozważyć zastosowanie napojów uzupełniających, przezskórnej gastrostomii endoskopowej (PEG), radiologicznie wprowadzonej gastrostomii (RIG) albo żywienia przez zgłębnik nosowo-żołądkowy (Quinn i wsp. 2019). Należy ocenić spożycie płynów przez pacjenta i stale monitorować sposób podawania leków przeciwbólowych.

Każdy pacjent będzie potrzebował odpowiednich leków przeciwbólowych, w tym miejscowych i ogólnoustrojowych leków przeciwbólowych, takich

jak paracetamol, kodeina, morfina do płukania jamy ustnej, benzydamina do płukania jamy ustnej, trimekaina i lidokaina. Pacjentom należy zapewnić edukację w zakresie stosowania i możliwych skutków ubocznych, w tym drętwienia błony śluzowej jamy ustnej.

10.1.7.2 Ciężkie zapalenie błony śluzowej

Należy rozważyć zwiększenie dawki leków przeciwbólowych i wsparcie żywieniowe. Zespół pracujący z pacjentem może rozważyć zwiększenie ilości płynów do płukania jamy ustnej i intensywności pielęgnacji jamy ustnej. Gdy uszkodzenie jamy ustnej pojawia się i postępuje, wymagane jest ściślejsze monitorowanie i wsparcie pacjenta.

Ważnym aspektem opieki jest zapewnienie komfortu w obrębie jamy ustnej, co pomaga pacjentowi kontynuować przyjmowanie pokarmów i płynów oraz umożliwia sen i odpoczynek.

W przypadku powikłań w obrębie jamy ustnej można zintensyfikować stosowanie miejscowych środków przeciwbólowych. Chociaż nie ma wystarczających dowodów na to, że stosowanie wielu produktów zmniejsza nasilenie uszkodzeń jamy ustnej, mogą one zapewnić pacjentowi komfort. Zespół kliniczny może proponować szereg płynów do płukania jamy ustnej najbardziej odpowiednich do sytuacji klinicznej, a pacjenci mogą wypróbować, który z nich działa u nich najlepiej. Stosowanie płynów do płukania jamy ustnej, miejscowych żeli albo lamelek można rozważyć indywidualnie. Można stosować dowolne z nich, zależnie od adekwatnego bezpieczeństwa i pozytywnych doświadczeń: Caphsol®, Mugard®, Oralife®, Gelclair® i Episil® to tylko niektóre z produktów dostępnych na rynku. Ogólnie przyjmuje się, że niezalecane jest stosowanie miejscowych substancji przeciwbakteryjnych.

W przypadku ogólnoustrojowych leków przeciwbólowych wskazane jest zastosowanie stopniowanego schematu zwiększania dawki, w celu zniesienia bólu u pacjenta w ciągu 24 godzin. Pomocne może być monitorowanie skuteczności leczenia przeciwbólowego za pomocą narzędzi do oceny bólu (Watson i wsp. 2011). Instytucje powinny stosować znormalizowany schemat podawania leków przeciwbólowych, w stosownych przypadkach zgodnie z zaleceniami. W przypadku ciężkiego zapalenia błony śluzowej należy rozważyć zastosowanie opiatów z optymalną drogą podania. Najlepsza droga podania zależy od indywidualnych czynników i może być doustna, podskórna, dożylna albo przezskórna z wykorzystaniem plastrów. Może być konieczne podanie pacjentom połączenia leków o powolnym i szybkim uwalnianiu. Należy rozważyć zastosowanie analgezji kontrolowanej przez pacjenta. Uważne monitorowanie powinno obejmować łagodzenie bólu i wszelkie potencjalne skutki

uboczne, a włączenie członków rodziny może okazać się pomocne w uzyskaniu szerszego obrazu tego, jak dobrze pacjent radzi sobie poza placówką leczniczą (Quinn i wsp. 2021; Watson i wsp. 2011).

10.1.8 Leczenie specyficznych powikłań w obrębie jamy ustnej

10.1.8.1 Krwawienie z powodu zapalenia błony śluzowej jamy ustnej

Kontynuować płukanie jamy ustnej. Kwas traneksamowy jest szeroko stosowany przy zabiegach chirurgicznych w obrębie jamy ustnej, a płukanie gardła / jamy ustnej kwasem traneksamowym (500 mg) jako płynem do płukania jamy ustnej może być warte rozważenia (Quinn i wsp. 2020; Watson i wsp. 2011).

10.1.8.2 Kserostomia (suchość w jamie ustnej)

Ponieważ może powodowana albo nasilona przez jednoczesne przyjmowanie leków, konieczny jest przegląd leków pacjenta i, jeśli to możliwe, wprowadzenie odpowiednich zmian. Pacjentów należy zachęcać do częstszego popijania płynów. Należy rozważyć zastosowanie sztucznej śliny, lepkich roztworów i żeli w celu ochrony i nawilżenia błony śluzowej; pacjenci powinni być poinstruowani co do prawidłowego stosowania. W przypadku przewlekłej suchości w jamie ustnej związanej z radioterapią można stosować pilokarpinę.

10.1.8.3 Zmiany aftowe

Można zaobserwować obecność zmian aftowych wynikających z niektórych nowszych terapii celowanych. Mogą one początkowo wyglądać podobnie do owrzodzeń, ale odróżnia je obecność „wgłębienia”. Zmiany te nie powinny być traktowane jak owrzodzenie i mogą wymagać miejscowego stosowania żelu z deksametazonem (Hannen i wsp. 2017).

10.1.8.4 Szczękoscisk (skurcz mięśni szczęki)

Jest to efekt uboczny obserwowany w trakcie radioterapii wysokimi dawkami i po jej zakończeniu. Pacjentom należy przedstawić pomocne ćwiczenia, a zespół może rozważyć zastosowanie urządzeń mechanicznych w celu złagodzenia problemu.

10.1.8.5 Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD)

Uszkodzenia w obrębie jamy ustnej mogą być charakterystyczne dla choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (graft-versus-host disease, GvHD)

u pacjentów po allogenicznym przeszczepieniu komórek macierzystych, zaś na GvHD może wskazywać obecność liszajowatych blaszek hiperkeratotycznych (objaw diagnostyczny), zapalenia dziąseł, zapalenia błony śluzowej, rumienia, bólu, suchości w jamie ustnej i owrzodzeń. Shorrier i wsp. (2014) sugerują stosowane jako leczenie pierwszego rzutu roztworów deksametazonu albo innych leków sterydowych; leczenie drugiego rzutu może obejmować roztwory leków sterydowych w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi.

10.1.9 Opieka po zakończeniu leczenia i dalsza opieka

Zagojenie się uszkodzeń w obrębie jamy ustnej w kontekście hematologii i HSCT będzie wymagało kilku tygodni/miesięcy, a w niektórych przypadkach lat, i przez ten czas pacjenci potrzebują stałego wsparcia i opieki. W tym okresie należy kontynuować udzielanie porad i wsparcia przez odpowiednio wykwalifikowanego pracownika ochrony zdrowia. Niezwykle ważne jest wsparcie w radzeniu sobie z efektami ubocznymi, w tym bólem i stopniowym zmniejszaniem analgezji. Przewlekłe skutki uboczne mogą obejmować próchnicę, szczękoscisk, zwłóknienie, obrzęk limfatyczny, przewlekłą suchość w jamie ustnej i przewlekły ból i będą wymagały starannego leczenia oraz ściślejszej współpracy zespołów hematologicznego i stomatologicznego (Quinn i wsp. 2021). Wszyscy pacjenci powinni być poddawani indywidualnej ocenie oraz odpowiedniej opiece i leczeniu. Dalsza opieka powinna być zaplanowana i nadzorowana w celu przeciwdziałania długotrwałym i późnym powikłaniom.

10.1.10 Podsumowanie

Przedstawione tu zasady mają służyć jako wsparcie i w żaden sposób nie powinny zastępować podejmowania decyzji klinicznych związanych z konkretnym pacjentem i sytuacją kliniczną. W zależności od nasilenia powikłań w obrębie jamy ustnej i ich wpływu na pacjenta, zespół będzie musiał weryfikować plan opieki.

10.2 Sepsa i zasady opieki

10.2.1 Wprowadzenie

Zwiększone ryzyko infekcji u pacjentów poddawanych

przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) jest dobrze znane, a infekcje stanowią jedną z głównych przyczyn zachorowalności i śmiertelności. Pacjenci po HSCT są szczególnie zagrożeni, zwłaszcza w okresie neutropenii po leczeniu kondycjonującym. U pacjentów po HSCT przedmiotowe i podmiotowe objawy sepsy mogą być subtelne i trudne do rozpoznania z powodu neutropenii albo innych powikłań związanych z procedurą przeszczepienia. Należy stosować środki zapobiegawcze, natomiast czujność i ściśle monitorowanie pacjenta, niezawodna współpraca zespołu i natychmiastowe działanie pozwolą na szybkie i odpowiednie leczenie pacjentów z sepsą.

10.2.2 Definicja sepsy

Istnieje wiele definicji i kryteriów klinicznych sepsy. Wszystkie poniższe terminy odnoszą się do ciężkich zakażeń, w których bakterie mogą, ale nie muszą zostać zidentyfikowane w posiewach krwi;

- sepsa,
- ciężka postać sepsy,
- posocznica,
- zespół septyczny,
- wstrząs septyczny.

Zgodnie z Trzecim Międzynarodowym Konsensusem Definicji Sepsy i Wstrząsu Septycznego (Sepsis-3) (Singer i wsp. 2016), sepsa jest definiowana jako:

zagrożająca życiu niewydolność narządowa spowodowana nieprawidłową odpowiedzią organizmu gospodarza na zakażenie. Wstrząs septyczny jest definiowany jako podgrupa sepsy, w której przede wszystkim głębokie zaburzenia krążeniowe, komórkowe i metaboliczne znacznie zwiększają śmiertelność.

Postępy w zakresie patofizjologii, leczenia i epidemiologii sepsy przyczyniły się do lepszego zrozumienia tego zjawiska.

10.2.3 Kryteria kliniczne sepsy

Podejrzewane albo potwierdzenie zakażenia i ostry wzrost wartości w skali SOFA o ≥ 2 punkty.

SOFA (sequential organ failure assessment, skala niewydolności narządów związanej z sepsą) wykorzystuje osiem kryteriów do opisanie ciężkości dysfunkcji i niewydolności narządów. Jednak Singer i wsp. (2016) uznali, że pozytywne kryteria

uproszczonej skali SOFA (quick SOFA, qSOFA) powinny również skłonić do rozważenia możliwego zakażenia u pacjentów, u których wcześniej nie rozpoznano zakażenia.

Kryteria uproszczonej skali SOFA:

- zmieniony stan psychiczny (wynik GCS <15),
- skurczowe ciśnienie krwi <100 mmHg,
- częstość oddechów >22 oddechy na minutę.

Wstrząs septyczny można rozpoznać po klinicznym obrazie sepsy z utrzymującym się niedociśnieniem, wymagającym leczenia wazopresyjnego w celu podniesienia wartości średniego ciśnienia tętniczego (MAP) ≥ 65 mmHg i mleczanu >2 mmol/l pomimo odpowiedniej resuscytacji płynowej.

Konsekwencje odpowiedzi zapalnej i rozwoju sepsy nazywane są kaskadą sepsy i zostały zilustrowane na Rys. 10.1. Kaskada sepsy rozpoczyna się od odpowiedzi zapalnej, która powoduje uszkodzenie mikronaczyń, rozszerzenie naczyń krwionośnych i niedotlenienie tkanek. Uszkodzenie mikronaczyń prowadzi do przesiąkania włósniczek, co skutkuje obrzękiem, zmniejszonym wydalaniem moczu, tachykardią początkowo z silnym tętnem, które z czasem staje się słabsze, oraz zwiększoną częstością oddechów. Niedociśnienie tętnicze jest kolejnym objawem spowodowanym zarówno uszkodzeniem mikronaczyń, jak i wazodylatacją. Wazodylatacja powoduje również zmniejszenie przepływu krwi

przez nerki. Hipowolemia powoduje następnie słabą perfuzję tkankową, wywołując niedotlenienie tkanek z metabolizmem beztlenowym. W tym procesie tlen i mleczan są uwalniane do metabolizmu, powodując kwasicę metaboliczną. Pakiet e-learningowy Sepsa i Sepsa 6 (<http://sonet.nottingham.ac.uk/>)

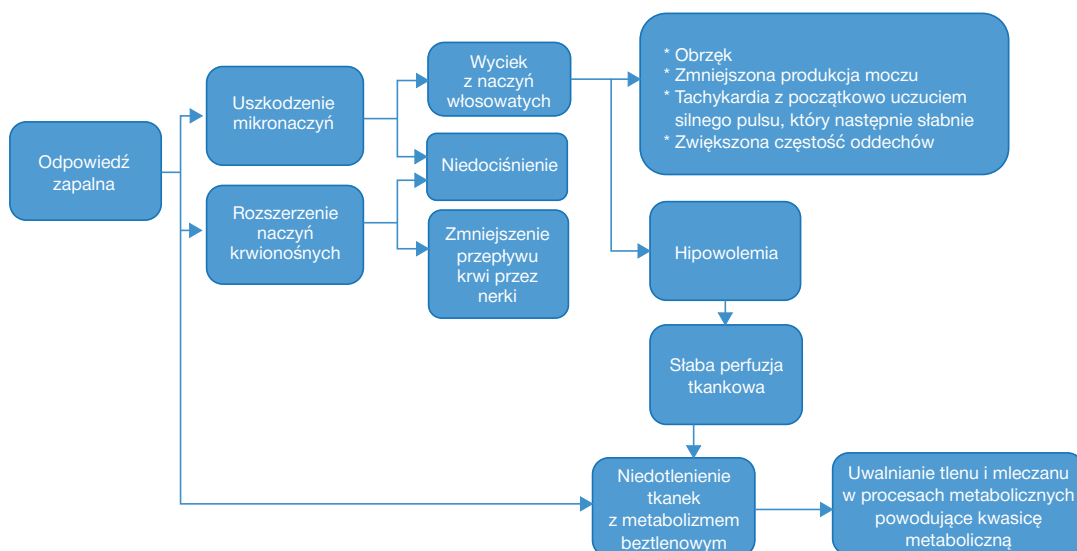
10.2.4 Czynniki ryzyka

We wczesnej fazie HSCT, tj. przez pierwsze 100 dni, głównymi czynnikami ryzyka zakażeń są (Rovira i wsp. 2012):

- neutropenia,
- uszkodzenie bariery,
- upośledzona czynność limfocytów T i B,
- występowanie ostrej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (aGVHD).

10.2.4.1 Neutropenia

Po przeszczepieniu allogenicznym często można spodziewać się dłuższego okresu neutropenii niż po przeszczepieniu autologicznym. Źródło komórek macierzystych wpływa również na długość okresu neutropenii, przy czym krew obwodowa (komórki macierzyste z krwi obwodowej) ma oczekiwaną fazę neutropenii wynoszącą około dwóch tygodni, szpik kostny trzech tygodni, a krew pępowinowa czterech tygodni.



Rys. 10.1 Pakiet e-learningowy Sepsa i Sepsa 6 2017 (<http://www.sonet.nottingham.ac.uk/>)

Kondycjonowanie mieloablacyjne (myeloablative conditioning, MAC) powoduje dłuższą fazę neutropenii niż kondycjonowanie o zmniejszonej intensywności (reduced intensity conditioning, RIC).

10.2.4.2 Uszkodzenie bariery

Każde uszkodzenie bariery skórnej albo śluzówkowej zwiększa ryzyko infekcji, a zapalenie błon śluzowych występuje u prawie wszystkich pacjentów po przeszczepieniu. Uszkodzenie skóry może być spowodowane np. przez leki i aGvHD. Cewniki założone na stałe, takie jak kaniule obwodowe, cewniki centralne, cewniki moczowe i cewniki pielostomijne, stanowią potencjalne miejsce przedostawania się mikroorganizmów do krwiobiegu.

10.2.4.3 Obniżona odporność i upośledzona czynność limfocytów T i B

Po przeszczepieniu allogenicznym następuje długotrwały niedobór odporności. Leczenie kondycjonujące może obejmować środki deplecyjne wobec limfocytów T, przy czym nawet schematy niemieloablacyjne powodują limfodeplecję i długotrwałe okresy upośledzenia odporności. Typ dawcy i stopień zgodności histologicznej (zgodność w zakresie ludzkiego antygenu leukocytarnego [HLA]) to inne czynniki wpływające na czas rekonstrukcji układu odpornościowego. Immunosupresja w profilaktyce GvHD jest konieczna w przypadku allogenicznego HSCT, przy czym opóźnia ona rekonstrukcję układu odpornościowego (Toubert 2012). Podobnie, biorcy autologiczni mogą mieć obniżoną odporność z powodu swojej choroby albo leczenia, które otrzymali przed przeszczepieniem.

10.2.4.4 Występowanie ostrej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (aGvHD)

Potrzeba profilaktyki albo leczenia immunosupresyjnego GvHD zwiększa ryzyko infekcji. Uszkodzenie bariery śluzówkowej lub skórnej z powodu GvH może dodatkowo zwiększyć ryzyko.

10.2.4.5 Zły stan ogólny pacjenta

Jeśli pacjent w momencie HSCT nie znajduje się w remisji, jest fizycznie osłabiony albo niedożywiony, istnieje większe ryzyko wystąpienia zakażenia i sepsy. Innymi czynnikami ryzyka są choroby współistniejące, takie jak cukrzyca i niewydolność nerek.

10.2.5 Strategie zapobiegania zakażeniom i sepsie

Personel pielęgniarski odgrywa kluczową rolę w zapobieganiu i kontroli zakażeń. Następujące podstawowe środki zapobiegania i kontroli zakażeń powinny być stosowane przez wszystkie osoby mające kontakt z pacjentem:

- higiena rąk,
- higiena układu oddechowego i kaszlu,
- ŚOI,
- bezpieczne zarządzanie sprzętem do opieki,
- bezpieczne zarządzanie środowiskiem,
- zarządzanie pralnią,
- postępowanie w przypadku rozlania krwi i płynów ustrojowych,
- utylizacja odpadów,
- postępowanie w przypadku ekspozycji.

Poszczególne kraje opracowują krajowe wytyczne, ale podstawowe zasady pozostają takie same. Higiena rąk jest prawdopodobnie najważniejszym działaniem zapobiegającym infekcjom nabytym poprzez organizmy egzogenne (patogeny dostające się do organizmu pacjenta z jego otoczenia). Higiena rąk to sposób oczyszczania dłoni, który zmniejsza liczbę potencjalnych patogenów znajdujących się na rękach. Skuteczna higiena rąk musi być wykonywana we właściwym czasie, przy użyciu właściwego produktu, przy użyciu właściwej techniki, dzięki czemu jest łatwa do wykonania.

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) opisuje, kiedy personel powinien dbać o higienę rąk:

- przed dotknięciem innej osoby,
- przed czystym albo aseptycznym zabiegiem (w stosownych przypadkach),
- po ekspozycji na krew albo płyn ustrojowy,
- po bezpośrednim kontakcie z osobą lub istotnym kontakcie z jej otoczeniem.

Istnieją również inne sytuacje, w których należy dbać o higienę rąk:

- po zdjęciu środków ochrony indywidualnej,
- po skorzystaniu z toalety,
- pomiędzy różnymi czynnościami związanymi z opieką nad tą samą osobą (np. karmienie, pomoc w myciu),

- po czyszczeniu albo kontakcie z odpadami,
- przed kontaktem i po kontakcie z żywnością.

(Dostęp 9 października 2022 r. <https://www.gov.uk/government/publications/infection-prevention-and-control-in-adult-social-care-settings/infection-prevention-and-control-resource-for-adult-social-care>.)

Personel kliniczny powinien nosić czysty uniform z krótkimi rękawami. Podczas fazy neutropenii zalecana jest izolacja ochronna, a pacjent nie powinien mieć kontaktu z personelem ani gośćmi z objawami zakażenia.

W celu zapobiegania zakażeniom endogennym (pacjent jest narażony na własną florę bakteryjną) najważniejszymi działaniami są higiena jamy ustnej i pielęgnacja skóry w celu utrzymania integralności bariery śluzówkowej i skórnej oraz stosowanie antybiotyków profilaktycznych. Prawidłowe postępowanie z cewnikami założonymi na stałe jest kluczowym obowiązkiem pielęgniarskim w zakresie kontroli zakażeń.

Inne obszary, w których można zapobiegać infekcjom, to jakość powietrza i wody, higiena żywności i czyszczenie/środowiska, w tym sprzętu medycznego. Bardziej szczegółowe wytyczne dotyczące kontroli zakażeń znajdują się w Rozdziale 7.

Rutynowe badania przesiewowe w kierunku zakażeń bakteryjnych lub grzybiczych, tj. krwi, moczu, kału, wymazów z nosogardzieli i miejsca wprowadzenia cewnika centralnego oraz oznaczenie galaktomannanu w surowicy krwi, mogą umożliwić wcześniejszą identyfikację i wdrożenie terapii, chociaż korzyści z takich rutynowych badań mogą być przedmiotem dyskusji (Nesher i wsp. 2014; Mikulska 2019). Regularne monitorowanie wyników badań krwi, takich jak pełna morfologia krwi, elektrolity, mocznik lub kreatynina oraz białko C-reaktywne (CRP) może pomóc w wykryciu ewentualnych zmian mogących wskazywać na infekcję.

Antybiotyki profilaktyczne, np. fluorochinolony, oraz leki przeciwgrzybicze i przeciwwirusowe są stosowane u większości pacjentów po HSCT, przynajmniej w fazie neutropenii (Martino 2019).

10.2.6 Diagnostyka i leczenie

Wczesne rozpoznanie i wdrożenie leczenia mają kluczowe znaczenie dla pomyślnego wyniku leczenia sepsy. Temperatura, tętno, ciśnienie krwi, oddech i saturacja (parametry życiowe) powinny być często monitorowane. Objawy zakażenia nie zawsze są oczywiste, ale jeśli pacjent ma temperaturę $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$, należy pobrać posiewy, rozpocząć albo zwiększyć podawanie dożylnych antybiotyków i płynów oraz rozpocząć tlenoterapię. Celem jest zawsze *rozpoczęcie leczenia antybiotykami w ciągu 1 godziny* od stwierdzenia gorączki (Szwedzka Grupa Programu „Pro Sepsis” ds. Sepsy 2015). Jest to czasami określane jako „złota godzina” (albo „czas od drzwi do igły” w przypadku pacjentów przyjmowanych spoza szpitala) i jest to najbardziej krytyczny okres dla przeżycia pacjenta z sepsą.

Rozpoznanie sepsy u pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (HSCT) może być wyzwaniem w okresie bezpośrednio po przeszczepieniu, gdy często występuje wiele objawów, ale także po wypisaniu ze szpitala, w warunkach ambulatoryjnych, ponieważ niektóre objawy są raczej niespecyficzne. Poza gorączką, dreszczami albo silnym drżeniem ciała, na sepsę mogą wskazywać złe albo zmienione samopoczucie (bez jasnego wyjaśnienia), zmiany w zachowaniu albo zmiany psychiczne, uczucie omdlewania albo zmiany w odcieniu skóry. Zwiększoną częstość oddechów można zaobserwować nawet wtedy, gdy saturacja jest prawidłowa. Można zauważyć przyspieszony puls i obniżone ciśnienie krwi. U niektórych pacjentów może nie wystąpić gorączka, a hipotermia, tj. temperatura $<36^{\circ}\text{C}$, może być również objawem sepsy. Jeśli pacjent ambulatoryjny zgłasza objawy mogące wskazywać na sepsę, ale podaje prawidłową temperaturę ciała, należy ją ponownie sprawdzić w klinice za pomocą niezawodnego termometru i prawidłowej metody. Biegunka i wymioty często występują w przebiegu sepsy, ale można je łatwo pomylić z zapaleniem żołądka i jelit, zapaleniem błon śluzowych albo ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (aGvHD). Często występuje rozlany albo miejscowy ból, np. w jamie brzusznej. Upadki są często wtórne wobec sepsy, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Każdy z tych wskaźników wymaga szybkiej i dokładnej oceny.

Koncepcja *Sepsa 6* została opracowana jako przewodnik ustalania priorytetów interwencji i zapewnienia pakietu resuscytacyjnego u pacjentów z podejrzeniem sepsy (Daniels i wsp. 2011):

1. tlenoterapia,
2. posiewy z krwi,
3. antybiotyki podawane dożylnie,
4. resuscytacja płynowa,
5. mleczan w surowicy,
6. monitorowanie diurezy (potencjalna konieczność cewnikowania).

W przypadku podejrzenia sepsy wszystkie posiewy powinny być pobrane przed rozpoczęciem stosowania leków przeciwdrobnoustrojowych, jeśli to możliwe (Rhodes i wsp. 2017). Posiewy należy pobrać z cewnika centralnego, ran, nosogardzieli, moczu i kału. Zasadne jest również rozważenie obwodowego wkłucia dożylnego jako możliwego źródła zakażenia. Pomimo powszechności praktyki pobierania posiewów krwi przy wzroście gorączki w celu zwiększenia szans na wykrycie bakteriemii, jak dotąd nie ma danych potwierdzających tę zasadę (Kee i wsp. 2016). Badania mogą obejmować reakcję łańcuchową polimerazy (PCR), badania wirusologiczne (np. w kierunku wirusa cytomegalii [CMV] albo wirusa Epsteina-Barr [EBV]) i badania przesiewowe w kierunku grzybów (np. wymaz z jamy ustnej), w zależności od objawów i podejrzanego czynnika mikrobiologicznego. Procedury diagnozowania zakażeń krwi związanych z cewnikiem centralnym (CLABSI) znajdują się w Rozdziale 4. Należy wykonać badania laboratoryjne w celu monitorowania poziomu elektrolitów, czynności narządów, morfologii krwi i objawów zakażenia.

Nie zawsze możliwa jest identyfikacja miejsca zakażenia. W przypadku potwierdzenia albo silnego podejrzenia źródła zakażenia należy podjąć odpowiednie działania, np. pielęgnać rany albo usunąć obwodowej igły dożylnej przy objawach zakrzepowego zapalenia żył (Schorr i wsp. 2014).

Na początku leczenia przeciwbakteryjnego zwykle stosuje się antybiotyk o szerokim spektrum działania. W zależności od wyników wykonanych posiewów może zaistnieć konieczność zmiany zastosowanego leku.

Gorączka i zakażenie wpływają na morfologię krwi i często powodują niszczenie płytek krwi; w związku z tym może zaistnieć konieczność zwiększenia liczby przetoczeń.

10.2.7 Uwagi dotyczące opieki pielęgniarskiej

Wczesne rozpoznanie i interwencja są możliwe dzięki częstemu monitorowaniu parametrów życiowych i ogólnego stanu zdrowia pacjenta oraz zwracaniu uwagi na subtelne zmiany, które należy niezwłocznie zgłaszać.

Jak opisano powyżej, natychmiastowe działanie jest wymagane przy pierwszych oznakach sepsy. Po rozpoczęciu leczenia pacjent musi być stale monitorowany w celu określenia skuteczności leczenia albo pogorszenia stanu zdrowia. Monitorowanie to obejmuje parametry życiowe, bilans płynów, w tym pomiar masy ciała i ocenę zidentyfikowanych lub potencjalnych miejsc zakażenia (jama ustna, skóra, cewnik założony na stałe albo tunelowany, mocz, stolec itp.), stan psychiczny, objawy przedmiotowe krwawienia, ból oraz ogólny wygląd i samopoczucie. Wdrożenie narzędzi wczesnego ostrzegania zapewnia ustandaryzowane podejście do opieki nad pacjentami w złym stanie zdrowia, w tym pacjentów z sepsą (Royal College of Physicians 2019).

Antybiotyki należy podawać ściśle przestrzegając zaleconego harmonogramu. Należy unikać stosowania leków przeciwgorączkowych, ponieważ mogą one maskować gorączkę; jednak w pewnych okolicznościach mogą być stosowane w celu złagodzenia dyskomfortu i bólu pacjenta.

Wyniki badań laboratoryjnych wskażą potrzebę uzupełnienia elektrolitów i przetoczenia produktów krwiopochodnych, które mogą być zlecone profilaktycznie albo w przypadku krwawienia. Konieczne może być powtórzenie posiewów w celu potwierdzenia zakażenia lub odpowiedzi na leczenie. Tlen należy podawać w razie potrzeby, aby zapewnić odpowiednią saturację (tj. $\geq 94\%$ albo 88–92% w przypadku pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc [POChP]) (Royal College of Physicians 2019). Jeśli stan pacjenta pogarsza się i wymagane jest wsparcie pracy narządów, np. oddychanie wspomagane albo hemodializa, pacjent może wymagać przygotowania do przeniesienia na oddział intensywnej opieki medycznej (OIOM).

Dodatkowe wsparcie psychologiczne jest ważne zarówno dla pacjenta, jak i jego rodziny. Poinformowanie pacjenta i jego opiekuna o stanie zdrowia i podjętych albo planowanych działaniach

zapobiegnie niepotrzebnym obawom i umożliwi im powiadomienie personelu o objawach albo zmianach. Informacje i edukacja mogą również ułatwić przygotowanie psychiczne, jeśli stan się pogorszy i konieczna będzie intensywniejsza opieka na oddziale intensywnej terapii.

Pacjenci z sepsą mogą wymagać dodatkowej opieki pielęgniarskiej, takiej jak pomoc w pielęgnacji jamy ustnej i higienie osobistej. Ważne jest, aby zapewnić pacjentowi i jego opiekunom dostęp do odpowiednich informacji, edukacji i wsparcia, odpowiadających ich potrzebom. Po wypisaniu ze szpitala musimy upewnić się, że pacjent i jego opiekun są świadomi, kiedy, dlaczego i jak skontaktować się z kliniką albo szpitalem, że mają w domu termometr do mierzenia temperatury ciała, wiedzą, kiedy mierzyć temperaturę i są świadomi, jaka temperatura stanowi gorączkę.

10.3 Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego

10.3.1 Wprowadzenie

Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego (haemorrhagic cystitis, HC) jest czasami obserwowane u pacjentów po HSCT i może samo w sobie albo w wyniku późniejszych powikłań powodować znaczną zachorowalność, a nawet śmierć.

10.3.2 Definicja

W Słowniku terminów onkologicznych NCI jest ono zdefiniowane jako:

Stan, w którym wyściółka pęcherza moczowego ulega zapaleniu i zaczyna krwawić. W moczu może być widoczna krew. Objawy podmiotowe obejmują ból i pieczenie podczas oddawania moczu, potrzebę częstego oddawania moczu i niemożność kontrolowania przepływu moczu. Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego może być spowodowane lekami przeciwnowotworowymi, radioterapią, zakażeniem albo narażeniem na działanie substancji chemicznych, takich jak barwniki albo środki owadobójcze. (Słownik terminów onkologicznych NCI 2022).

Krwimocz może być objawowy albo bezobjawowy. Można go opisać jako mikroskopowy (niewidoczny

Tabela 10.4 Krwimocz jest klasyfikowany w następujący sposób

Stopień	Wyniki związane z krwimoczem
I	Mikroskopowy
II	Makroskopowy
III	Makroskopowy ze skrzepami
IV	Wymaga oprzyrządowania do usuwania skrzepów
	Prowadzący do zatrzymania moczu
	Wymagający interwencji chirurgicznej
	Może również obejmować podwyższony poziom kreatyniny i upośledzenie czynności nerek

Droller i wsp. (1982)

dla oka, ale wykrywany na teście paskowym i pod mikroskopem) albo makroskopowy (czerwony mocz albo widoczna krew albo skrzepy) (tabela 10.4). Zwykle około miliona erytrocytów jest wydalanych dziennie z moczem. Jest to równe od jednego do trzech erytrocytów w polu widzenia (powiększenie $\times 400$) mikroskopu. Krwimocz definiuje się jako nieprawidłową obecność krwi w moczu, tj. więcej niż trzy erytrocyty w polu widzenia mikroskopu. Do potwierdzenia krwimoczu mikroskopowego potrzebne są dwie próbki z wynikiem dodatnim pobrane w kolejnych dniach. Krwimocz można wykryć wizualnie (makroskopowo) jako czerwony mocz przy poziomie zaledwie 1 ml krwi na litr moczu. Widoczna krew nie musi jednak odpowiadać stopniowi utraty krwi z moczem. Czerwony mocz może mieć również inne przyczyny, które nie zostaną tutaj opisane. Po pierwszej skali ocen Drollera (1982), opracowano i zwalidowano ostatnio różne skale wizualne w celu poprawy komunikacji w zakresie krwimoczu.

Zapalenie pęcherza moczowego to termin używany do opisanego stanu zapalnego pęcherza moczowego. Zapalenie może być spowodowane zakażeniem albo reakcją na niektóre leki czy radioterapię.

Następujące objawy mogą występować we wszystkich typach zapalenia pęcherza moczowego:

- nagłe parcie na mocz i częstość oddawania moczu,
- pieczenie albo klucie przy oddawaniu moczu albo tuż po nim,
- ból, dysuria (bolesne oddawanie moczu), ból podbrzusza albo ból okolicy nadłonowej,
- nykturia, gdy sen nocny jest zakłócany dwa albo więcej razy z powodu potrzeby oddania moczu,

- nietrzymanie moczu,
- ogólne złe samopoczucie.

10.3.3 Częstość występowania

Zgłaszana częstość występowania krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego po HSCT waha się od 5% do 70%, w zależności od czynników ryzyka i stosowania albo niestosowania środków zapobiegawczych, ale większość materiałów opisuje częstość występowania od 5% do 30%.

10.3.4 Patogeneza

Patogeneza prowadząca do krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego nie jest do końca znana, ale prawdopodobnie jest wieloczynnikowa. Początek choroby obserwuje się albo wcześniej, w ciągu dwóch pierwszych tygodni po rozpoczęciu leczenia kondycjonującego, albo późno, ponad dwa tygodnie po HSCT. Leczenie kondycjonujące chemioterapią, napromienianie, cytopenia, infekcje wirusowe spowodowane immunosupresją i reakcje alloimmunologiczne (immunizacja poprzez wytworzenie przeciwciał w odpowiedzi na antygen, tj. białko pochodzące od dawcy, np. w wyniku HSCT albo przetoczenia) mogą przyczyniać się do krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego w okresie po przeszczepieniu. Wyższa częstość występowania późno ujawniającego się krwotocznego zapalenia pęcherza w przypadku HSCT od dawców niespokrewnionych, u starszych pacjentów oraz u pacjentów z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD) i trombocytopenią potwierdza wniosek, że patogeneza jest wieloczynnikowa (de Padua Silva 2010).

10.3.4.1 Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego związane z przyjmowaniem leków

Wczesne wystąpienie krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego jest zwykle bezpośrednim i natychmiastowym skutkiem leczenia kondycjonującego, zazwyczaj występującym w trakcie schematu kondycjonowania albo w ciągu 48 godzin po jego zakończeniu i jest wynikiem bezpośredniego toksycznego wpływu metabolitów leków i radioterapii na błonę śluzową pęcherza moczowego (Cesaro 2019). Cyklofosfamid albo ifosfamid stanowią najczęstszą główną przyczynę krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego związaną z lekami. Cyklofosfamid albo ifosfamid metabolizowany w organizmie wytwarza metabolit – akroleinę. Akroleina powoduje bezpośrednią toksyczność dla wewnętrznej wyściółki, czyli nabłonka, dróg moczowych. Stopień uszkodzenia

jest zależny od dawki, a toksyczność może wzrosnąć w przypadku wcześniejszej albo jednoczesnej radioterapii oraz w przypadku włączenia busulfanu do schematu kondycjonowania wraz z cyklofosfamidem. Czas działania akroleiny na pęcherz również przyczynia się do stopnia uszkodzenia. W przypadku cyklofosfamidu maksymalne stężenie aktywnych metabolitów jest osiągane po 2–4 godzinach od podania doustnego albo dożylnego. Większość cyklofosfamidu, 35–80% dawki, jest wydalana z moczem w postaci metabolitów, a do 20% jest wydalane w postaci nienaruszonej (Hassan i Ljungman 2003). U pacjentów z upośledzoną czynnością nerek, szczególnie w ciężkich przypadkach, zmniejszone wydalanie nerkowe może skutkować zwiększonym stężeniem cyklofosfamidu i jego metabolitów w osoczu, co dodatkowo prowadzi do zwiększonej toksyczności (Cesaro 2019).

10.3.4.2 Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego niezwiązane z przyjmowaniem leków

Gdy krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego występuje po ponad dwóch tygodniach po HSCT, częstą przyczyną u gospodarza z obniżoną odpornością może być infekcja wirusowa (Cesaro 2019). Cząstki wirusowe są często stwierdzane w moczu biorców HSCT. Spośród nich reaktywacja poliomawirusa BK (BKV) jest najczęstszym i najbardziej spólnie występującym czynnikiem ryzyka krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego po HSCT, ponieważ wirus ten jest niemal zawsze obecny w moczu pacjentów z krwotocznym zapaleniem pęcherza moczowego (Leung i wsp. 2005). Uszkodzone komórki urotelialne stanowią środowisko replikacji wirusa. Immunosupresja prowadzi do reaktywacji wirusa i powoduje wirurię. Jednak dokładny związek patogenetyczny między BKV a krwotocznym zapaleniem pęcherza moczowego pozostaje niejasny. Inne czynniki wirusowe, takie jak adenowirus, wirus cytomegalii (CMV) i inne poliomawirusy podobne do BKV mogą również, ale rzadziej, powodować krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego.

Alloimmunizacja po wszczepieniu poprzez atak komórek limfoidalnych dawcy na zakażone komórki urotelialne nie została potwierdzona jako przyczyna krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego, ale może być dodatkowym potencjalnym czynnikiem rozwoju tego powikłania.

10.3.5 Rozpoznanie

Występowanie krwiomoczu i objawów zapalenia pęcherza moczowego potwierdza rozpoznanie krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego.

W przypadku HSCT odnotowano kilka czynników predysponujących (Lunde i wsp. 2015):

- typ przeszczepu,
- wiek w momencie przeszczepienia,
- występowanie choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD),
- źródło materiału dawcy,
- elementy i intensywność schematu kondycjonowania.

Do potwierdzenia krwimoczu mikroskopowego potrzebne są dwie próbki moczu z wynikiem dodatnim pobrane w kolejnych dniach. Zakażenie dróg moczowych (ZDM) należy potwierdzić za pomocą posiewu moczu w kierunku bakterii i badania PCR w kierunku wirusa. Jednak rozpoznanie jest czasami dokonywane na podstawie wykluczenia alternatywnych przyczyn.

10.3.6 Rokowania

W większości przypadków krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego indukowanego chemioterapią mających początek przed przeszczepem i w przypadku poliomawirurii, choroba ma charakter samoograniczający, a rokowanie jest dobre. Jeśli wiruria jest spowodowana adenowirusem, rokowanie jest gorsze, z ryzykiem progresji do ogólnoustrojowego zakażenia adenowirusem. W takich przypadkach zaleca się wczesną interwencję farmakologiczną z użyciem leków przeciwwirusowych, np. cydofowiru.

10.3.7 Zapobieganie krwotocznemu zapaleniu pęcherza moczowego wywołanemu chemioterapią (cyklofosfamid/ifosfamid)

Przewodnienie z forsowaną diurezą, tj. 3 l/m²/24 h, z celem diurezy >250 ml/h, w trakcie i do dnia po podaniu leku alkilującego, jest najważniejszym działaniem zapobiegawczym. Jeśli diureza jest niewystarczająca, należy podać leki moczopędne. Forsowana diureza nie tylko rozcieńczy mocz, ale skróci czas ekspozycji akroleiny na pęcherz, a tym samym zapobiegnie efektom toksycznym. W dniach zwiększonej podaży płynów pacjent powinien być ściśle monitorowany pod kątem bilansu płynów, w tym masy ciała, w regularnych odstępach czasu. Elektrokardiogram (EKG) powinien zostać wykonany

i zatwierdzony przed rozpoczęciem leczenia, a parametry życiowe (ciśnienie krwi, tętno, saturacja i częstość oddechów) powinny być sprawdzane przez cały dzień w celu zapewnienia stabilności krążenia. Należy monitorować poziom elektrolitów i czynność nerek, pobierając próbki krwi i w razie potrzeby podając substytuty elektrolitów. Potrzeba substytucji potasu nie jest rzadkością. Pacjenta należy również ocenić pod kątem bólu albo dyskomfortu w obrębie układu moczowego albo podbrzusza. Wszystkie wyżej wymienione oceny powinny być przeprowadzane co najmniej co sześć godzin. Poinformowanie pacjenta o leczeniu i jego celach, a także o znaczeniu zgłaszania wszelkich objawów krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego pomoże zapewnić niezwłoczne podjęcie odpowiednich działań i wczesnej interwencji.

W przypadku pacjentów otrzymujących schematy oparte na cyklofosfamidzie albo ifosfamidzie, lek mesna (2-merkaptotanosulfonian sodu) może być stosowany jako profilaktyka farmakologiczna, chociaż dodatkowe korzyści w kontekście HSCT nie zostały naukowo udowodnione w porównaniu ze zwiększoną podażą płynów i forsowaną diurezą. Mesna wiąże się z toksycznym metabolitem akroleiną, tworząc nietoksyczny związek. Dzięki dodatkowym działaniom mesna zmniejsza również tworzenie się akroleiny w moczu. Sam lek charakteryzuje się niską toksycznością (charakterystyka produktu leczniczego mesna 2017 (SPC) [w języku szwedzkim]).

W leczeniu kondycjonującym cyklofosfamidem w kontekście HSCT zalecana dawka mesny zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) wynosi 20% dawki cyklofosfamidu, a pierwszą dawkę mesny należy podać bezpośrednio przed cyklofosfamidem. Kolejne dawki będą następnie podawane po 3, 6, 9 i 12 godzinach od podania cyklofosfamidu (w łącznej ilości 120% dawki cyklofosfamidu). Ważne jest przestrzeganie czasu podawania dawek mesny w celu zapewnienia skuteczności leczenia. Leczenie mesną należy kontynuować w okresie leczenia cyklofosfamidem plus przez czas przewidywany na osiągnięcie przez metabolity poziomu nietoksycznego. Zwykle występuje to między 8 a 12 godziną po zakończeniu podawania cyklofosfamidu. Schemat leczenia mesną może się jednak różnić w zależności od schematu kondycjonowania i dawek, a także od indywidualnych czynników dotyczących pacjenta.

Stosowanie chinolonów (np. cyprofloksacyny) w krwotocznym zapaleniu pęcherza moczowego wywołanym wirusem BK jest szeroko omawiane (Dropulic i Jones 2008; Umbro i wsp. 2013). Jednak obecnie nie ma konsensusu co do tego podejścia w leczeniu albo profilaktyce, a ogólny wzrost liczby

mikroorganizmów wielolekoopornych sprawia, że kwestia ta wymaga bardzo starannego rozważenia.

10.3.8 Leczenie

Pierwszą interwencją jest zwiększona podaż płynów poprzez forsowaną diurezę, w celu zapobieżenia tworzeniu się skrzepów. Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego jest zwykle bolesne i należy zastosować leki przeciwbólowe. Jeśli u pacjenta występuje małopłytkowość, należy zastosować wyższy poziom progowy dla transfuzji płytek krwi i intensywnego wsparcia z wykorzystaniem płytek krwi, w szczególności w przypadku krwimoczu w stopniu III–IV. Cewnikowanie i płukanie pęcherza 0,9% chlorkiem sodu (fizjologiczny roztwór soli) może być konieczne, aby zapobiec niedrożności w wyniku skrzepów. Wprowadzanie cewnika powinno odbywać się w taki sposób, aby zminimalizować ryzyko dodatkowego uszkodzenia nabłonka dróg moczowych. W przypadku wystąpienia niedrożności można wykonać cystoskopię. Selektowna embolizacja tętnic pęcherza moczowego i cewnikowanie obu moczowodów w celu zapewnienia odciążenia pęcherza moczowego to działania, które można podjąć w ciężkich przypadkach. Cystektomia pozostaje ostatecznością, jeśli wszystkie inne próby leczenia zawiodą.

Ogólnoustrojowe leki przeciwwirusowe, np. cydofowir i rybawiryna, mogą zostać włączone, jeśli krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego zostanie potwierdzone albo prawdopodobnie przypisane adenowirusowi albo wirusowi BK. Zmniejszenie immunosupresji można rozważyć w szczególności w przypadku nawracającego wirusowego zapalenia pęcherza moczowego. Należy pamiętać, że leki przeciwzakrzepowe, takie jak kwas traneksamowy i kwas aminokapronowy, są przeciwwskazane w krwotocznym zapaleniu pęcherza moczowego ze względu na ryzyko tworzenia się skrzepów i zatrzymania moczu.

Niektóre badania wykazały skuteczność tlenoterapii hiperbarycznej (hyperbaric oxygen, HBO) (Savva-Bordalo i wsp. 2012; Hosokawa i wsp. 2021) w krwotocznym zapaleniu pęcherza moczowego po HSCT, w ramach której pacjent otrzymuje 100% tlenu w komorze hiperbarycznej. Nie zostało to jednak potwierdzone poza jednośrodkowymi badaniami z udziałem niewielkiej liczby pacjentów. Co więcej, ograniczony dostęp do komór hiperbarycznych oraz prawdopodobna potrzeba przeniesienia pacjenta do innej jednostki terapeutycznej i niemożność jej realizacji często sprawiają, że interwencja ta jest mniej opłacalna.

10.3.9 Aspekty pielęgniarские

Podczas leczenia z zastosowaniem zwiększonej podaży płynów obowiązuje taka sama potrzeba ścisłego monitorowania i oceny, jak w przypadku profilaktyki (patrz wyżej). Należy ocenić potrzebę przetoczenia płytek krwi przed cewnikowaniem i po nim. Przetoczenie krwi może być również konieczne w przypadku znacznej utraty krwi. Ważne jest standardowe monitorowanie pod kątem objawów infekcji, urazów, bólu, tworzenia się skrzepów i innych potencjalnych powikłań związanych z cewnikiem moczowym. W przypadku irygacji pęcherza moczowego utrzymywanie płynów do irygacji w temperaturze otoczenia może złagodzić dyskomfort. Powikłaniom nawadniania można zapobiec albo je zminimalizować poprzez ścisłe monitorowanie i rejestrowanie bilansu płynów. Ważne jest również utrzymanie komfortu pacjenta poprzez odpowiednie leczenie bólu i ogólne zabiegi pielęgniarские, takie jak wygodne ułożenie i pomoc w utrzymaniu higieny osobistej. Należy zwrócić uwagę na potrzebę informacji i wsparcia psychologicznego zarówno dla pacjenta, jak i jego rodziny.

Ponieważ w szczególności wirusowe krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego może wystąpić po wypisaniu ze szpitala, dokładna ocena wszelkich przedmiotowych i podmiotowych objawów związanych z drogami moczowymi, które mogą wskazywać na bakteryjne albo wirusowe zakażenie układu moczowego, jest równie ważna w warunkach ambulatoryjnych.

10.4 Zespół niewydolności zatokowej wątroby/choroba wątroby z zamknięciem naczyń żylnych

10.4.1 Wprowadzenie

Zespół niedrożności zatokowej wątroby (sinusoidal obstruction syndrome, SOS) jest również znany jako choroba zarostowa żył wątrobowych (veno-occlusive disease, VOD) i jest dalej określany jako SOS/VOD. Spośród wczesnych powikłań, których wystąpienie uważa się za związane ze śródbłonkiem naczyńiowym, jest to najczęściej opisywane powikłanie. Istnieją kryteria dotyczące rozpoznania i określania nasilenia (McDonald i wsp. 1984, 1993; Jones i wsp. 1987 deLeve i wsp. 2009; Mohty i wsp.

2016), oraz ostatnio zaproponowane kryteria EBMT i kryteria rozwoju choroby o późnym początku (Mohty i wsp. 2016). Dokładne monitorowanie pacjentów po HSCT pozwala na wczesne wykrycie SOS/VOD. Leczenie można wówczas rozpocząć bez opóźnień, co ostatecznie poprawia wyniki leczenia pacjentów. Personel pielęgniarski ma zatem do odegrania istotną rolę jako część wielospecjalistycznego zespołu, począwszy od oceny przed przeszczepieniem po zarządzanie medyczne i ogólną opiekę nad pacjentem, (Wallhult i wsp. 2017).

Istnieją specyficzne różnice między obrazem klinicznym SOS/VOD u dorosłych i u dzieci, które nie zostały odzwierciedlone w starszych kryteriach rozpoznania i określenia nasilenia. Z tego powodu EBMT opracowało również klasyfikację kryteriów rozpoznania i określenia nasilenia SOS/VOD u pacjentów pediatrycznych (Corbacioglu i wsp. 2018). Poniższe informacje dotyczą osób dorosłych. W przypadku populacji pediatrycznej należy zapoznać się z oryginalnym artykułem (Corbacioglu i wsp. 2018), a dalsze informacje na temat VOD można znaleźć w programie e-learningowym (2021) (<https://www.ebmt.org/hepatic-veno-occlusive-disease-vod>).

10.4.2 Definicja i patogeneza

Gdy leki stosowane w schematach kondycjonowania przed przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) są metabolizowane w wątrobie, powoduje to wytwarzanie toksycznych metabolitów przez hepatocyty. Metabolity wyzwalają aktywację, uszkodzenie i stan zapalny komórek śródbłonna wyścielających zatoki wątrobowe (zatoki to małe włosowate naczynia krwionośne w wątrobie). Ten mechanizm wyzwalający może rozpocząć się natychmiast po zastosowaniu leczenia kondycjonującego. Aktywowane komórki śródbłonna sinusoidalnego uwalniają cytokiny prozapalne, chemokiny i enzym heparanazę, która rozkłada macierz pozakomórkową wspierającą strukturę zatok wątrobowych. Komórki śródbłonna muszą się wówczas zaokrąglić, a między nimi tworzą się szczeliny. Szczeliny te umożliwiają czerwonym krwinkom, białym krwinkom i innym resztkom komórek wydostanie się przez te szczeliny w ścianach zatok wątrobowych do przestrzeni okołozatokowej (przestrzeni Dissego). (Przestrzeń Dissego to przestrzeń okołozatokowa, która znajduje się między śródbłonkiem a hepatocytami) Gdy w tej przestrzeni gromadzą się komórki i zanieczyszczenia,

zatoki wątrobowe stają się węższe. Ze względu na uszkodzenie zatok wątrobowych, komórki śródbłonna mogą odrywać się i embolizować dalej, przyczyniając się do zwężenia. Uszkodzenie prowadzi również do wzrostu ekspresji czynnika tkankowego (TF) i inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1). Ta koagulopatia powoduje wzrost tworzenia skrzepów i zmniejszenie ich rozpadu. Odkładanie się fibryny i tworzenie skrzepów przyczynia się do zwężenia zatok wątrobowych i może ostatecznie prowadzić do ich niedrożności. Rezultatem jest SOS/VOD, która charakteryzuje się niedrożnością zatok wątrobowych, niedociśnieniem w żyłę wrotną i zmniejszonym odpływem z żył wątrobowych. Ciężkie przypadki mogą prowadzić do zespołu niewydolności wielonarządowej (multi-organ dysfunction, MOD)/skrajnej niewydolności wielonarządowej (multi-organ failure, MOF) i śmierci.

SOS/VOD zwykle rozwija się przed dniem +21 po HSCT ze szczytową częstością występowania około dnia 12, ale około 15–20% przypadków SOS/VOD ma późny początek, po dniu +21.

10.4.3 Częstość występowania i rokowanie

Chociaż SOS/VOD występuje stosunkowo rzadko, jest jedną z głównych przyczyn śmiertelności związanej z przeszczepem. Częstość występowania SOS/VOD po przeszczepieniu różni się znacznie, od 2% do 60% zarówno w zależności od różnego kontekstu pacjentów i zabiegów transplantacyjnych, jak i zastosowania różnych kryteriów diagnostycznych (Bonifazi i wsp. 2020).

Będzie to również zależeć od czynników ryzyka, w tym intensywności schematu kondycjonowania i rodzaju przeszczepu. Po allo-HSCT z kondycjonowaniem mieloablacyjnym (MAC) częstość występowania wynosi około 10–15%, przy zastosowaniu kondycjonowania o zmniejszonej intensywności (RIC), częstość występowania wynosi <5%. Taka sama jest częstość występowania w przypadku auto-HSCT.

Łagodne postaci SOS/VOD mogą nie być szczególnie dobrze rozpoznawane, ponieważ objawy są subtelne, mogą nie wymagać leczenia i mogą samoistnie ustąpić w ciągu kilku tygodni. Nierozpoznane SOS/VOD może jednak przejść, czasami bardzo szybko, w stan umiarkowany albo ciężki. Ciężka SOS/VOD wiąże się zespołem niewydolności wielonarządowej/skrajną niewydolnością wielonarządową (MOD/MOF) i śmiertelnością na poziomie 84%.

10.4.4 Czynniki ryzyka

Czynniki ryzyka SOS/VOD można podzielić na związane z pacjentem i chorobą oraz związane z przeszczepieniem (Mohty i wsp. 2015). Jak wspomniano powyżej, czynniki ryzyka, a także obraz

kliniczny SOS/VOD, różnią się w populacji dorosłych i dzieci, a przedstawione tutaj czynniki ryzyka dotyczą osób dorosłych.

Czynniki ryzyka dzielą się na trzy kategorie.

Czynniki związane z wątrobą

- ☐ Transaminazy >2,5 GGN
- ☐ Bilirubina w surowicy >1,5 GGN
- ☐ Marskość wątroby
- ☐ Czynne wirusowe zapalenie wątroby
- ☐ Napromienianie jamy brzusznej lub wątroby
- ☐ Wcześniejsze stosowanie gemtuzumabu ozogamycyny albo inotuzumabu ozogamycyny
- ☐ Leki hepatotoksyczne
- ☐ Przeladowanie żelazem

Związane z pacjentem i chorobą

- ☐ Starszy wiek
- ☐ Wynik w skali Karnofsky'ego poniżej 90%
- ☐ Zespół metaboliczny
- ☐ Kobieta przyjmująca noretysteron
- ☐ Choroba zaawansowana (po drugiej CR albo nawrotowa/oporna na leczenie)
- ☐ Talasemia
- ☐ Czynniki genetyczne (polimorfizm GSTM1, allel C282Y, haplotyp *MTHFR* 677CC/1298CC)

Związane z przeszczepieniem

- ☐ Dawca niespokrewniony
- ☐ Dawca niezgodny w zakresie HLA
- ☐ Przeszczepienie bez usunięcia limfocytów T
- ☐ Schemat kondycjonowania mieloablacyjnego
- ☐ Schemat oparty na busulfanie podawanym doustnie albo w wysokich dawkach
- ☐ Schemat wysokodawkowy oparty na TBI
- ☐ Drugi zabieg HSCT

10.4.5 Rozpoznanie

Pomimo faktu, że kryteria diagnostyczne zostały opracowane w latach 80. XX w. i były stosowane w praktyce klinicznej i badaniach naukowych, często trudno jest zidentyfikować wczesne albo łagodne przypadki SOS/VOD, zanim przejdą one w cięższą postać. Niektóre powody to: brak wrażliwości i specyficzności kryteriów; dynamiczne objawy, które utrudniają zdefiniowanie stanu; subtelność wczesnych przedmiotowych i podmiotowych objawów, co utrudnia różnicowanie z innymi powikłaniami po przeszczepieniu. Biorąc pod uwagę złe rokowanie w ciężkich przypadkach SOS/VOD, kluczowe znaczenie ma jednak identyfikacja łagodnych przypadków, zanim przejdą one w postać umiarkowaną, z objawami uszkodzenia wątroby i wymagających bardziej agresywnej interwencji, albo zanim dojdzie do dalszej progresji do ciężkiego SOS/VOD z MOD/MOF. Najnowsze kryteria diagnostyczne zaproponowane przez EBMT (Mohty i wsp. 2016) są takie same jak kryteria Baltimore (Jones i wsp. 1987)

dla klasycznej SOS/VOD, której początek występuje w ciągu pierwszych 3 tygodni po HSCT, ale jeśli SOS/VOD rozwija się po dniu +21, podwyższony poziom bilirubiny w surowicy nie zawsze jest widoczny, dlatego zmodyfikowana wersja kryteriów może być stosowana do diagnozowania późnej SOS/VOD (Mohty i wsp. 2016) (Tabela 10.5). Kryteria EBMT lepiej oddają również dynamiczne objawy choroby, a tym samym ułatwiają wczesną diagnozę, a także dokładniejszą ocenę stopnia nasilenia. Leczenie można wówczas rozpocząć na etapie, na którym istnieje większa szansa na uzyskanie odpowiedzi na nie.

Rozpoznanie różnicowe należy dokonać poprzez ocenę czynników ryzyka, objawów i wyników badań laboratoryjnych, ponieważ zaburzenia czynności wątroby można również zaobserwować w sepsie, zakażeniu wirusowym, chorobie przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD) i przeładowaniu żelazem oraz jako skutek uboczny wielu leków stosowanych w HSCT. Oprócz przedmiotowych i podmiotowych objawów wymaganych do rozpoznania powikłań krwotocznych, trombocytopenia z opornością na

Tabela 10.5 Kryteria rozpoznania SOS/VOD

Oryginalne kryteria z Seattle (1984) ^a	Zmodyfikowane kryteria z Seattle (1993) ^b	Kryteria z Baltimore (1987) ^c	Kryteria EBMT dla dorosłych (2016) ^d	
Wystąpienie przed 30. dniem po HSCT	Wystąpienie przed 20. dniem po HSCT	Bilirubina ≥ 2 mg/dl (~ 34 $\mu\text{mol/l}$) przed 21. dniem po HSCT	Klasyczny SOS/VOD w ciągu pierwszych 21 dni po HSCT oraz stężenie bilirubiny ≥ 2 mg/dl (~ 34 $\mu\text{mol/l}$)	SOS/VOD o późnym początku >21 dni po HSCT
				Klasyczna SOS/VOD
oraz co najmniej dwa z poniższych:	z dwóch z poniższych:	oraz co najmniej dwa z poniższych:	oraz dwa z poniższych:	ALBO
Żółtaczka	Stężenie bilirubiny >2 mg/dl (~ 34 $\mu\text{mol/l}$)	Hepatomegalia	Bolesna hepatomegalia	SOS/VOD potwierdzone biopsją wątroby ALBO obecność co najmniej dwóch z poniższych kryteriów:
Hepatomegalia i ból w prawym górnym kwadrancie	Hepatomegalia albo ból w prawym górnym kwadrancie pochodzenia wątrobowego	Wodobrzusze	Wodobrzusze	Stężenie bilirubiny ≥ 2 mg/dl (~ 34 $\mu\text{mol/l}$)
Wodobrzusze $\pm$ niewyjaśnione zwiększenie masy ciała	Niewyjaśnione zwiększenie masy ciała o $>2\%$ wartości wyjściowej z powodu nagromadzenia płynów	Zwiększenie masy ciała o $\geq 5\%$ względem wartości początkowej	Zwiększenie masy ciała o $>5\%$	Bolesna hepatomegalia Wodobrzusze Zwiększenie masy ciała o $>5\%$ ORAZ Hemodynamiczne lub ultrasonograficzne dowody SOS/VOD

^a McDonald i wsp. (1984)^b McDonald i wsp. (1993)^c Jones i wsp. (1987)^d Mohty i wsp. (2016)

przetaczanie, zaburzenia czynności płuc, zaburzenia czynności nerek i encefalopatia to „późne” objawy, które można zaobserwować w cięższych przypadkach SOS/VOD. Ponadto warto zauważyć, że wszystkie objawy są również obserwowane w innych schorzeniach i że wiele innych powikłań może współistnieć z SOS/VOD (Eisenberg 2008). Przykłady rozpoznania różnicowego klasycznych objawów SOS/VOD wymieniono w Tabeli 10.6.

Po zdiagnozowaniu SOS/VOD ważne jest, aby sklasyfikować stopień ciężkości w celu zintensyfikowania monitorowania i określenia, którzy pacjenci będą wymagać podjęcia interwencji terapeutycznej. Kryteria oceny nasilenia EBMT (Mohty i wsp. 2016) podkreślają znaczenie odnotowania czasu od pojawienia się objawów. Szybka progresja objawów, a w szczególności kinetyka stężenia bilirubiny (tempo wzrostu) z czasem podwojenia wynoszącym 48 godzin, powinna być klasyfikowana jako stopień cięższy niż w przypadku, gdy objawy rozwijają się wolniej w ciągu kilku dni (Tabela 10.7).

Tabela 10.6 Objawy podmiotowe SOS/VOD

Objaw	Stan, w którym jest również obserwowany
Żółtaczka	Zakażenie dróg żółciowych
	Zastój żółci
	Ostra postać GvHD
	Cyklosporyna
	Uraz spowodowany lekami albo żywieniem pozajelitowym
Powiększenie wątroby i wodobrzusze	Hemoliza
	Zastoinowa niewydolność serca
	Zakażenie grzybicze
	Choroba limfoproliferacyjna wywołana przez wirus Epsteina-Barr
	Zapalenie trzustki
Nagły przyrost masy ciała	Zakrzepica żyły wrotnej
	Zastoinowa niewydolność serca
	Niewydolność nerek
	Ciężka sepsa
	Zespół przeziakania włóściczek

Eisenberg (2008)

Tabela 10.7 Kryteria EBMT dotyczące oceny nasilenia przypuszczalnego SOS/VOD u osób dorosłych

	Łagodne ^a	Umiarkowane ^a	Ciężkie	Bardzo ciężkie – MOD/MOF ^b
Czas od wystąpienia pierwszych objawów klinicznych SOS/VOD ^c	>7 dni	5–7 dni	≤ 4 dni	Dowolny termin
Stężenie bilirubiny (mg/dl)	≥2 i <3	≥3 i <5	≥5 i <8	≥8
Stężenie bilirubiny (μmol/l)	≥34 i <51	≥51 i <85	≥85 i <136	≥136
Dynamika narastania stężenia bilirubiny			Podwojenie w ciągu 48 godzin	
Transaminazy	≤2× norma	>2 i ≤5× norma	>5 i ≤8× norma	>8× norma
Zwiększenie masy ciała	<5%	≥5% i <10%	≥5% i <10%	≥10%
Czynność nerek	<1,2× wartość początkowa w momencie przeszczepienia	≥1,2 i <1,5× wartość początkowa w momencie przeszczepienia	≥1,5 i <2× wartość początkowa w momencie przeszczepienia	≥2× wartość początkowa w momencie przeszczepienia albo inne objawy MOD/MOF

Pacjenci należą do kategorii, w której spełniają co najmniej dwa kryteria. Jeśli pacjenci spełniają po co najmniej dwa kryteria w dwóch różnych kategoriach, należy zaklasyfikować ich do kategorii wyższego nasilenia. Zwiększenie masy ciała pacjentów o ≥5% i <10% jest domyślnie uznawane za kryterium ciężkiego SOS/VOD; jednak jeśli pacjenci nie spełniają innych kryteriów ciężkiego SOS/VOD, zwiększenie masy ciała o ≥5% i <10% jest uznawane za kryterium umiarkowanego SOS/VOD

EBMT = Europejskie Towarzystwo Transplantacji Krwi i Szpiku, MOD = zespół niewydolności wielonarządowej, MOF = skrajna niewydolność wielonarządowa, SOS = zespół niedrożności zatokowej wątroby, VOD = choroba zarostowa żył wątrobowych

^aw przypadku występowania co najmniej dwóch czynników ryzyka SOS/VOD pacjentów należy umieścić w wyższej kategorii.

^bpacjentów z zespołem niewydolności wielonarządowej należy klasyfikować do kategorii nasilenia bardzo ciężkiego.

^cczas od daty pojawienia się pierwszych objawów przedmiotowych/podmiotowych SOS/VOD (określonej retrospektywnie) do dnia, w którym objawy spełniły kryteria diagnostyczne SOS/VOD.

10.4.6 Profilaktyka

Pierwsza strategia zapobiegania obejmuje świadomość istniejących już czynników ryzyka i próbę ich wyeliminowania w jak największym stopniu oraz potencjalne wprowadzenie środków wspomagających albo leczenia przeciwnych przed przeszczepieniem. Czynniki ryzyka związane z pacjentem i chorobą, w tym dotyczące wątroby, są często trudne albo niemożliwe do zmiany, ale czynniki ryzyka związane z przeszczepieniem należy dokładnie rozważyć przed jego przeprowadzeniem.

Nie istnieje sprawdzona profilaktyka medyczna; podejmowano próby z heparyną sodową, prostaglandyną E1, kwasem ursodeoksycholowym i heparyną drobnocząsteczkową, ale dane dotyczące skuteczności pozostają niejednoznaczne (Carreras 2012, 2015). Defibrotyd, zatwierdzony do leczenia ciężkich przypadków SOS/VOD, był również stosowany jako profilaktyka (Dignan i wsp. 2013), a jedno randomizowane badanie z udziałem dzieci wykazało zmniejszenie częstości występowania SOS/VOD (Corbacioglu i wsp. 2012).

10.4.7 Leczenie

Gdy tylko pojawi się podejrzenie SOS/VOD, należy rozpocząć leczenie wspomagające. W łagodnych przypadkach SOS/VOD często wystarczające jest ścisłe monitorowanie w celu wykrycia progresji i leczenie wspomagające.

Monitorowanie powinno obejmować:

- wynik codziennego pomiaru masy ciała,
- przyjmowanie i wydalanie płynów,
- obwód brzucha,
- badania krwi, w tym mocznika i elektrolitów,
- ocenę wszystkich miejsc pod kątem krwawienia,
- ocenę źródła i poziomu bólu.

Leczenie wspomagające obejmuje:

- ograniczenie przyjmowania płynów,
- unikanie w miarę możliwości leków hepatotoksycznych,
- leki moczopędne,
- leki przeciwbólowe,
- produkty krwiopochodne,

- elektrolity,
- wygodne ułożenie,
- wsparcie psychologiczne.

Defibrotyd jest dopuszczony do leczenia ciężkich przypadków SOS/VOD wątroby. Defibrotyd chroni komórki śródbłonka, zmniejsza stan zapalny i przywraca równowagę pomiędzy procesami krzepnięcia i fibrylizacji (Richardson i wsp. 2013). Zalecana dawka to 6,25 mg/kg masy ciała podawane w postaci dwugodzinnego wlewu dożylnego co 6 godzin (do całkowitej dawki 25 mg/kg/dobę). Zalecany czas trwania leczenia wynosi co najmniej 21 dni, ale powinno być ono kontynuowane do czasu ustąpienia podmiotowych i przedmiotowych objawów VOD. Defibrotyd jest ogólnie dobrze tolerowany (Keating 2014), ale nie powinien być stosowany z produktami wpływającymi na agregację płytek krwi, np. niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), lekami przeciwzakrzepowymi albo innymi produktami zwiększającymi ryzyko krwawienia.

10.4.8 Aspekty pielęgniarskie

Ważne jest, aby przeprowadzić ocenę każdego nowego pacjenta, biorąc pod uwagę czynniki ryzyka wymienione powyżej i wykonać pomiary początkowe, w tym określić próg $>5\%$ dla zwiększenia masy ciała. Większość pomiarów początkowych będzie standardowa dla pacjentów po HSCT, ale u pacjentów z wysokim ryzykiem SOS/VOD można dodatkowo uwzględnić ocenę obwodu brzucha i bólu w prawym górnym kwadrancie (RUQ) oraz kontrolę twardówki.

Standardowe codzienne monitorowanie powinno obejmować temperaturę ciała, tętno, ciśnienie krwi, częstość oddechów i saturację. Jednym z najważniejszych aspektów codziennego monitorowania jest dokładny bilans płynów, w tym spożycie, wydalanie i pomiar masy ciała, ponieważ brak równowagi płynów jest jednym z najwcześniejszych objawów SOS/VOD. Zatrzymanie płynów, które nie ustępuje pod wpływem przyjmowanych leków moczopędnych, stanowi wczesną oznakę uszkodzenia śródbłonka.

Podczas wykonywania pomiaru obwodu brzucha zaleca się zaznaczenie linii umieszczenia taśmy pomiarowej i wybranie jednej pozycji pacjenta (tj. siedzącej/stojącej/leżącej), która będzie używana

przy każdym kolejnym pomiarze. Dyskomfort w jamie brzusznej, tkliwość, ból (w szczególności ból w prawym górnym kwadrancie) oraz kontrola krążenia obocznego lub pajączków powinny być zawsze uwzględniane przy ocenie jamy brzusznej. Pielęgniarki przeszkolone w zakresie badania palpacyjnego i opukiwania w celu wykrycia wodobrzusza, objętości, marginesów i wielkości wątroby, powinny również przeprowadzić te oceny.

Należy ocenić twardówkę i skórę pod kątem krwawienia/siniaków i przebarwień (żółtaczka).

Znajomość odpowiednich zakresów referencyjnych dobowych wartości laboratoryjnych, w szczególności enzymów wątrobowych, bilirubiny w surowicy, morfologii krwi, elektrolitów, mocznika i kreatyniny w surowicy umożliwi wczesne wykrycie znaczących zmian albo tendencji w wartościach, ponieważ pielęgniarki zazwyczaj pobierają próbki krwi i widzą wyniki jako pierwsze i mogą powiadomić pozostałych członków zespołu medycznego.

Wszystkie ustalenia powinny być dokładnie udokumentowane, a wszelkie zmiany niezwłocznie zgłaszane. Jest to szczególnie ważne u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, ponieważ wczesne wykrycie SOS/VOD może wpłynąć na ogólny wynik leczenia.

W przypadku podejrzenia SOS/VOD należy zintensyfikować monitorowanie i zapewnić odpowiedni dostęp naczyniowy. Oprócz standardowych badań laboratoryjnych codziennie należy sprawdzać parametry krzepnięcia. Jeśli to możliwe, należy unikać leków hepatotoksycznych i w razie potrzeby podawać leki moczopędne i przeciwbólowe. Konieczne może być uzupełnienie elektrolitów, a w przypadku trombocytopenii albo krwawienia podaje się produkty krwiopochodne. Jeśli konieczne jest ograniczenie płynów, należy znać najmniejsze objętości, które można bezpiecznie podać.

Pacjent może również potrzebować pomocy w wygodnym ułożeniu.

Po zdiagnozowaniu SOS/VOD intensyfikuje się opiekę wspomagającą i monitorowanie, w tym ocenę niewydolności oddechowej, serca i nerek. Najprawdopodobniej rozpoczęte zostanie leczenie defibrotylem, a pacjenci wymagający wspomagania oddychania powinni zostać przygotowani do przeniesienia na oddział intensywnej opieki medycznej (OIOM).

Pacjenci powinni być informowani i edukowani, aby powiadamiać personel o wszelkich przedmiotowych i podmiotowych objawach, które mogą wymagać ściślejszego monitorowania albo interwencji. W przypadku zdiagnozowania SOS/VOD zarówno pacjent, jak i jego rodzina będą potrzebować wsparcia.

10.5 Inne wczesne powikłania pochodzenia śródbłonkowego

10.5.1 Wprowadzenie

Wiele wczesnych powikłań HSCT powstaje prawdopodobnie w następstwie uszkodzenia śródbłonka naczyniowego. Najlepiej zdefiniowanym i opisanym z tych powikłań jest zespół niedrożności zatokowej wątroby (SOS)/choroba zarostowa żył wątrobowych (VOD) opisana w poprzedniej części tego rozdziału. Inne zespoły w tej grupie to zespół wszczepienia (ES), rozlane krwawienie do światła pęcherzyków płucnych (DAH), zespół związany z idiopatycznym zapaleniem płuc (IPS) i mikroangiopatia związana z przeszczepem (TMA). Podobieństwa w ich objawach klinicznych i brak ustalonych kryteriów diagnostycznych często utrudniają określenie częstości występowania i diagnostykę różnicową (Soubani i Pandya 2010; Afessa i wsp. 2012). Chociaż często powikłania te są łagodne i ustępują samoistnie, istnieje również ryzyko progresji do skrajnej niewydolności wielonarządowej (MOF)/zespołu niewydolności wielonarządowej (MOD), co skutkuje złym rokowaniem.

Trwające badania i wysiłki na rzecz lepszego określenia charakterystyki i leczenia wskazują, że w przyszłości nastąpią zmiany w terminologii i kryteriach diagnostycznych, a także interwencjach w odniesieniu do wspomnianych tutaj wczesnych powikłań HSCT.

10.5.2 Patogeneza

Kilka czynników w kontekście HSCT aktywuje komórki śródbłonka wyściełające naczynia krwionośne. Czynniki przyczyniającymi się do tego są leczenie kondycjonujące i stosowanie innych leków, takich jak czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) i inhibitory kalcyneuryny (CNI), np. cyklosporyna-A, oraz produkty mikrobiologiczne przenoszone przez bariery śluzówkowe. W rezultacie dochodzi do przecieku płynek i białek z drobnych naczyń krwionośnych

do otaczających tkanek. Brak rozpoznania może prowadzić do niebezpiecznie niskiego ciśnienia krwi, a następnie MOF i wstrząsu. Objawy często pojawiają się mniej więcej w czasie regeneracji neutrofili, tj. gdy bezwzględna liczba neutrofili (ANC) wzrasta do $\geq 0,5 \times 10^9/l$, dlatego złożony proces wszczepienia może również odgrywać rolę w aktywacji uszkodzenia komórek śródbłonka. Aktywacja komórek śródbłonka prowadzi do dalszych uszkodzeń i stanów zapalnych poprzez uwalnianie cytokin prozapalnych. Ponieważ częstość występowania zespołów zaburzeń czynności śródbłonka naczyniowego jest wyższa po przeszczepieniu allogenicznym, uważa się, że alloreaktywność (odpowiedź immunologiczna na obce komórki) odgrywa rolę w aktywacji i uszkodzeniu komórek śródbłonka.

10.6 Zespół wszczepienia (ES)

10.6.1 Definicja

Zespół wszczepienia (engraftment syndrome, ES) występuje zwykle po autologicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych, chociaż opisywano go również w allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych, w szczególności gdy stosowano kondycjonowanie o zmniejszonej intensywności (RIC) i krew pępowinową (CB).

Ze względu na brak kryteriów diagnostycznych, termin „zespół wszczepienia” (ES) był używany jako synonim zespołu przeziakania włósniczek (CLS), zespołu autoagresji, okołowszczepiennego zespołu zaburzeń oddychania (PERDS), zespołu wstrząsu aseptycznego i autologicznej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (AGvHD). Pomimo różnic ich wspólnym mianownikiem jest to, że mają niektóre albo wszystkie objawy przypisywane ES.

Wszczepienie identyfikuje się, gdy liczba neutrofili we krwi pacjenta wzrasta do bezwzględnej liczby neutrofili (ANC) $\geq 0,5 \times 10^9/l$.

Okres okołowszczepienny można zdefiniować jako okres w ciągu 5 dni od wszczepienia neutrofili.

10.6.2 Częstość występowania i rokowanie

Ze względu na trudności diagnostyczne brakuje opublikowanych wiarygodnych danych dotyczących zachorowalności, chociaż zgłaszano wartości od 10% do 70%. Brakuje również danych dotyczących

przeżywalności. Większość przypadków jest łagodna i dobrze reaguje na leczenie kortykosteroidami, ale ES może postępować i prowadzić do śmiertelności związanej z przeszczepem i zmniejszenia całkowitego czasu przeżycia. Rokowania u pacjentów wymagających wentylacji mechanicznej są złe.

10.6.3 Czynniki ryzyka

Istnieje wiele potencjalnych czynników ryzyka związanych z charakterystyką pacjenta, chorobą, wcześniejszym leczeniem, leczeniem kondycjonującym, źródłem komórek macierzystych i leczeniem wspomagającym, brakuje jednak konsensusu, co częściowo może wynikać z braku kryteriów diagnostycznych. Zmiany w praktykach HSCT w zakresie nowych leków i alternatywnych źródeł komórek macierzystych mogą mieć wpływ na czynniki ryzyka w przyszłości.

Wśród opisanych czynników ryzyka znajdują się:

- płeć żeńska,
- zaawansowany wiek,
- brak wcześniejszej chemioterapii albo niewielka wcześniejsza chemioterapia,
- wcześniejsze stosowanie bortezomibu i lenalidomidu u pacjentów ze szpiczakiem mnogim,
- przeszczepienie krwi pępowinowej,
- ilość komórek CD34⁺ i wskaźnik powodzenia wszczepienia,
- leczenie G-CSF,
- leczenie amfoterycyną,
- leczenie cyklosporyną (CsA),
- autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych w przypadku amyloidozy, szpiczaka mnogiego, zespołu POEMS (polineuropatia organomegalia endokrynopatia występowanie białka monoklonalnego i zmiany skórne) oraz chorób autoimmunologicznych

10.6.4 Rozpoznanie

Istnieją dwa narzędzia wspomagające diagnostykę ES: kryteria diagnostyczne Spitzera (2001) oraz Maiolino i wsp. (2003). Objawy kliniczne są dzielone na główne i drugorzędne kryteria kliniczne (Tabela 10.8), ale u Maiolino jest tylko jedno główne kryterium, gorączka niezwiązana z zakażeniem. Różnice występują także pod względem czasu wystąpienia

Tabela 10.8 Kryteria zespołu wszczepienia

Kryteria główne	Gorączka niezwiązana z zakażeniem	Nowa gorączka (>38°C) bez potwierdzonego zakażenia lub bez odpowiedzi na leczenie przeciwinfekcyjne.
	Wysypka skórna	Wysypka plamisto-grudkowa na >25% powierzchni ciała
	Obrzęk płuc	Potwierdzenie przez zdjęcie rentgenowskie albo tomografię komputerową Bez objawów zakażenia, niewydolności serca czy zatoru płucnego
Kryteria drugorzędowe	Zwiększenie masy ciała	>2,5% od wartości początkowej
	Zaburzenie czynności wątroby	Stężenie bilirubiny ≥2 mg/dl (34 μmol/l) albo transaminaz (ASAT/ALAT) ≥2-krotny wzrost w stosunku do wartości początkowej
	Niewydolność nerek	Wzrost stężenia kreatyniny ≥2 razy w stosunku do wartości początkowej
	Przemijająca encefalopatia	Bez innej przyczyny
	Biegunka	≥2 płynne stolce na dobę bez udokumentowanego zakażenia

Tabela 10.9 Kryteria Spitzera i Maiolino

	Kryteria Spitzera	Kryteria Maiolino
Objawy	3 główne albo 2 główne i 1 drugorzędny	Gorączka niezwiązana z zakażeniem i 1 drugorzędny
Czas względem wszczepienia	W ciągu 96 godzin po	24 godziny przed albo w dowolnym momencie po

objawów w odniesieniu do wszczepienia, przy czym Maiolino przewiduje bardziej rygorystyczne ramy czasowe od 24 godzin przed do dowolnego czasu po regeneracji neutrofilii w porównaniu do 96 godzin po u Spitzera (Tabela 10.9). Jednak u niektórych pacjentów opisywano wystąpienie objawów od 7 dni przed (u pacjentów z POEMS) do 7 dni po wszczepieniu, zaś w przypadkach z cięższymi objawami wczesne objawy mogły zostać przeoczone, a kryteria kliniczne mogły być czasem stosowane niezależnie od momentu wystąpienia objawów w odniesieniu do czasu wszczepienia (Chang i wsp. 2014). Białko C-reaktywne (CRP) nie jest stosowane przy rozpoznaniu w ramach żadnego z kryteriów, ale nagły i znaczący wzrost poziomu CRP został uznany za potwierdzający rozpoznanie.

10.6.5 Profilaktyka

Wczesne rozpoznanie przedmiotowych i podmiotowych objawów jest najważniejszym aspektem, ponieważ nie ma standardowej profilaktyki ES, chociaż istnieją dowody na to, że kortykosteroidy mogą zapobiegać temu powikłaniu.

10.6.6 Leczenie

Przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć inne rozpoznania, takie jak zakażenie, wysypka polekowa, biegunka związana z zakażeniem albo przyjmowaniem leków oraz przewodnienie związane z dożylnym podawaniem leków. Antybiotyki o szerokim spektrum działania powinny być stosowane do czasu wykluczenia zakażenia (Cornell i wsp. 2015). Jeśli posiewy są ujemne, objawy utrzymują się po 48–72 godzinach leczenia antybiotykami i można wykluczyć inne etiologie, można rozpocząć leczenie kortykosteroidami.

Metyloprednizolon w dawkach 1–3 mg/kg/dobę podawany dożylnie jest zalecany do czasu ustąpienia objawów. Odpowiedź na leczenie jest zwykle widoczna w ciągu 2–3 dni. Podawanie kortykosteroidów można następnie zmienić na doustne i należy powoli zmniejszać ich dawki. Wczesna interwencja z wykorzystaniem sterydów zapobiega progresji do cięższych objawów, a u zdecydowanej większości (80%) pacjentów następuje całkowite ustąpienie objawów w czasie krótszym niż 6 dni. W przypadkach braku odpowiedzi na leczenie sterydami po 72 godzinach może być konieczna biopsja zajętych narządów. Jeśli biopsje są wykonywane w celu oceny biegunki, wyniki mogą nie pozwolić na odróżnienie od choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi. Nie wyklucza to jednak ES, ponieważ możliwe jest nakładanie się i współwystępowanie z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Jeśli biopsja potwierdzi diagnozę ES, należy rozpocząć leczenie dodatkowymi lekami immunosupresyjnymi i kontynuować je aż do uzyskania odpowiedzi. Jeśli wynik biopsji zapewnia alternatywną diagnozę, pacjent powinien być odpowiednio leczony.

Oprócz leczenia farmakologicznego, w zależności od objawów, konieczne może być leczenie wspomagające z dożylnym podawaniem płynów, w razie potrzeby z uzupełnieniem elektrolitów i tlenoterapią.

W przypadkach encefalopatii albo ciężkiej ES z MOF można rozważyć wymianę osocza (Yeoung-Hau i Syed 2014).

10.6.7 Aspekty pielęgniarские

Codzienne oceny pielęgniarские mają kluczowe znaczenie dla wczesnego wykrywania i diagnozowania wszystkich powikłań przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Należy oceniać ogólne

Tabela 10.10 Oceny i działania pielęgniarские

Ocena	Działanie
Temperatura	Należy często monitorować, a w przypadku gorączki $\geq 38^{\circ}\text{C}$, pobrać posiewy krwi, moczu, kału albo innych miejsc podejrzanego zakażenia i utrzymywać pacjenta w komfortowych warunkach
Tętno i ciśnienie krwi	Należy prowadzić regularne monitorowanie w celu wykrycia np. krążeniowych objawów przewodnienia, zakażenia i zaburzenia czynności płuc
Częstość oddechów i saturacja	Należy często monitorować stan pacjenta, a w przypadku wystąpienia objawów zaburzeń czynności płuc, np. duszności, tachypnoe, zmian we wzorze oddechowym, bólu w klatce piersiowej albo kaszlu, można wykonać zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej albo tomografię komputerową płuc. W celu zapewnienia odpowiedniego utlenowania konieczne może być zastosowanie tlenoterapii
Masa ciała i bilans płynów	Należy codziennie oceniać masę ciała pacjenta i co najmniej raz dziennie obliczać bilans płynów, aby odnotować ewentualne tendencje. Jeśli wystąpi obrzęk, wodobrzusze albo inne objawy zatrzymania płynów, należy podać leki moczopędne zgodnie z zaleceniami
Skóra	Ocenę należy przeprowadzać co najmniej raz dziennie, zwracając uwagę na obecność wysypek skórnych. W przypadku wykrycia wysypki należy przejrzeć kartę leków pacjenta pod kątem leków, które mogą powodować wysypkę polekową Żółtaczka i żółte twardeńki są objawami przedmiotowymi zaburzeń czynności wątroby, wobec czego konieczne jest oznaczenie stężenia bilirubiny
Stolec	W przypadku biegunki należy monitorować częstotliwość i konsystencję oraz pobierać posiewy i przeprowadzać testy na obecność <i>Clostridium difficile</i> w celu wykluczenia zakażenia. Jasne zabarwienie kału jest objawem przedmiotowym zaburzenia czynności wątroby i należy sprawdzić stężenie bilirubiny
Badania laboratoryjne	Należy zwracać uwagę na ewentualne tendencje albo zmiany ANC, bilirubiny, transaminaz i kreatyniny oraz na wyniki posiewów
Stan psychiczny	Należy regularnie oceniać pacjenta pod kątem dezorientacji, senności, bólu głowy, zaburzeń widzenia i afazji, a także dokumentować wszelkie zmiany w stanie pacjenta
Informowanie i edukowanie pacjentów	Należy edukować pacjenta na temat przedmiotowych i podmiotowych objawów ES i wyjaśniać, dlaczego ważne jest niezwłoczne zgłaszanie wszelkich objawów. Należy wyjaśniać działania podjęte w diagnostyce i leczeniu ES oraz zapewniać wsparcie emocjonalne zarówno pacjentowi, jak i jego rodzinie

Thoele (2014)

samopoczucie pacjenta. W Tabeli 10.10 wymienione są oceny pielęgniarskie, które powinny być przeprowadzane często, ustalenia, które mogą wskazywać na ES oraz działania, które można podjąć w celu postawienia albo wykluczenia diagnozy ES. Wszystkie wyniki powinny zostać udokumentowane, a wszelkie nieprawidłowości niezwłocznie zgłoszone lekarzowi prowadzącemu.

W przypadku rozpoczęcia leczenia sterydami należy ocenić pacjenta pod kątem możliwych skutków ubocznych, takich jak hiperglikemia i bezsenność. Poziom glukozy we krwi powinien być monitorowany codziennie.

10.7 Zespół związany z idiopatycznym zapaleniem płuc

10.7.1 Definicja

Powikłania płucne (pulmonary complication, PC) są główną przyczyną przyjęć pacjentów na oddział intensywnej terapii (OIT) po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych. Powikłania płucne można podzielić na związane z zakażeniem i niezwiązane z zakażeniem. Jednym z powikłań płucnych niezwiązanych z zakażeniem jest zespół związany z idiopatycznym zapaleniem płuc (idiopathic pneumonia syndrome, IPS).

Na potrzeby tego rozdziału IPS zostanie zdefiniowany i opisany zgodnie z definicją Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Klatki Piersiowej (American Thoracic Society) (Panoskaltis-Mortari i wsp. 2011):

idiopatyczny zespół pneumopatii po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych, z dowodami rozległego uszkodzenia pęcherzyków płucnych, w którym wykluczono etiologię zakaźną i zaburzenia czynności serca, ostrą niewydolność nerek albo jatrogenne przewodnienie.

Uszkodzenie pęcherzyków płucnych jest wynikiem uwalniania cytokin prozapalnych podczas przeszczepienia, co zwiększa przepuszczalność pęcherzyków płucnych i powoduje rozlane nacieki pęcherzykowe albo śródmiąższowe.

IPS obejmuje również podzbiór rozpoznań pierwotnych urazów płuc sklasyfikowanych zgodnie z anatomicznymi miejscami zapalenia. Mogą być związane z miąższem płucnym (np. ostre śródmiąższowe zapalenie płuc i zespół ostrej niewydolności oddechowej [ARDS]), śródbrłoniem dróg oddechowych (np. zespół zarostowego zapalenia oskrzelików [BO]), śródbrłoniem naczyniowym (np. różne postacie ES [PERDS, CLS]) albo być niesklasyfikowane. Zidentyfikowano również inne rzadziej występujące powikłania płucne niezwiązane z zakażeniem. Żadne z nich nie zostaną tutaj opisane.

10.7.2 Częstość występowania i rokowanie

Powikłania płucne są powszechne u biorców HSCT i stanowią główną przyczynę zachorowalności i śmiertelności. IPS jest częściej obserwowany u pacjentów poddawanych allogenicznemu HSCT, ze średnią szacowaną częstością występowania wynoszącą 1–10% (6% przy autologicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych) (Chi i wsp. 2013). Ogólne wyniki różnią się między biorcami auto-HSCT i allo-HSCT, i o ile gdy IPS u pacjentów, którzy przeszli auto-HSCT zwykle ma korzystne rokowanie, w przypadku allo-HSCT śmiertelność wynosi 60-80% (Carreras 2012). IPS ma charakter progresywny, a pacjenci z progresją do niewydolności oddechowej i koniecznością wentylacji mechanicznej mają bardzo złe rokowanie z 95% śmiertelnością.

10.7.3 Czynniki ryzyka

W przypadku IPS zidentyfikowano następujące czynniki ryzyka (Diab i wsp. 2016):

- starszy wiek,
- niski stan sprawności (w skali Karnofsky'ego),
- schemat kondycjonowania o wysokiej intensywności,
- napromieniowanie całego ciała (TBI),
- allo-HSCT,
- ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (aGvHD),
- nowotwór złośliwy.

Nieprawidłowości czynności płuc przed przeszczepieniem wiązały się również z wczesną niewydolnością oddechową i śmiertelnością (Chien i wsp. 2005).

10.7.4 Rozpoznanie

Najczęstsze przedmiotowe i podmiotowe objawy to gorączka, suchy kaszel, rzęzenia, duszność, przyspieszony oddech i niska saturacja, z rosnącą potrzebą tlenoterapii.

Rozpoznanie jest oparte na uszkodzeniu pęcherzyków płucnych potwierdzonym klinicznie, radiologicznie lub funkcjonalnie. Zdjęcie rentgenowskie ujawnia rozległe naciekanie płuc. Konieczne jest wykluczenie obecności zakażenia przez ujemne wyniki posiewów i płukania oskrzelowo-płucnego (bronchoalveolar lavage, BAL) albo biopsje płuc (Zhu i wsp. 2008) i nie powinno być dowodów

na zaburzenia czynności serca, ostrą niewydolność nerek albo przewodnienie związane z leczeniem. Uważa się jednak za możliwe, że niektóre przypadki IPS mogą być spowodowane niezidentyfikowanym zakażeniem podstawowym, ponieważ zakażenia mogą nie mieć typowych objawów u pacjentów z neutropenią. Diagnoza IPS może być zatem poparta brakiem poprawy pomimo stosowania antybiotyków o szerokim spektrum działania i innych leków przeciwdrobnoustrojowych.

Typowy początek przypadku na około 20. dzień, ale IPS może również wystąpić później po HSCT, dlatego ważne jest, aby być czujnym na to powikłanie, również po wypisie ze szpitala, w warunkach ambulatoryjnych.

Nie ma standardowych wytycznych dotyczących diagnostyki i oceny powikłań płucnych po HSCT, ale przebieg choroby powinien być brany pod uwagę przy wykluczaniu rozpoznania różnicowych. Po wystąpieniu objawów IPS może szybko przejść do zaburzeń czynności płuc wymagających wentylacji mechanicznej.

10.7.5 Profilaktyka

W przypadku pacjentów z ryzykiem wystąpienia IPS korzystne może być staranne rozważenie opcji leczenia przed przeszczepieniem i po przeszczepieniu, takich jak unikanie leczenia kondycjonującego obejmującego TBI albo schematów o wysokiej intensywności oraz wybór profilaktyki GvHD. Monitorowanie czynności płuc i objawów po przeszczepieniu umożliwi szybką interwencję.

U pacjentów z upośledzoną czynnością płuc przed HSCT i podejrzeniem uszkodzenia płuc po przeszczepieniu ścisła współpraca z pulmonologiem albo zespołem intensywnej terapii może zapobiec progresji upośledzenia czynności płuc (Elbahawan i wsp. 2016).

10.7.6 Leczenie

Poza leczeniem wspomagającym, nie ma sprawdzonego sposobu leczenia IPS. U pacjentów po auto-HSCT skuteczne mogą być kortykosteroidy, ale zwykle nie dotyczy to pacjentów po przeszczepieniu allogenicznym, niezależnie od dawki sterydów. Badania z podawaniem etanerceptu, inhibitora TNF- α skojarzeniu z kortykosteroidami, wykazały poprawę czynności płuc u pacjentów z IPS po

allogenicznym HSCT i mogą być brane pod uwagę (Carreras 2012), chociaż niewielkie późniejsze badanie (Yanik i wsp. 2014) nie potwierdziło korzyści płynących z tego leczenia.

10.7.7 Aspekty pielęgniarские

Należy stosować ścisłe monitorowanie i codzienne oceny pielęgniarские, mające zastosowanie wobec wszystkich pacjentów poddawanych HSCT. W zależności od czynników ryzyka, dodatkowej uwagi mogą wymagać wczesne i subtelne objawy zaburzeń czynności płuc, takie jak spadek saturacji, duszność i kaszel. Monitorowanie dobowej masy ciała i bilansu płynów, z podawaniem leków moczopędnych w razie potrzeby, zapobieganie przewodnieniu i je wykluczyć. W celu ustalenia albo wykluczenia rozpoznania IPS można wykonać kilka różnych testów i badań. Może być konieczne wykonanie posiewów płwociny i badań laboratoryjnych, np. reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) w kierunku mykoplazmy i galaktomannanu w surowicy w kierunku *Aspergillus* oraz wykonanie RTG klatki piersiowej albo tomografii komputerowej (TK) w celu wykluczenia zakażenia. W przypadku wykonywania płukania oskrzelowo-płucnego (BAL), z biopsją przezoskrzelową albo bez niej, ważne jest poinformowanie pacjenta i przygotowanie go do zabiegu, a także zapewnienie wsparcia zarówno przed, jak i po zabiegu oraz monitorowanie po zabiegu. BAL może powodować znaczny dyskomfort, szczególnie u pacjenta już poważnie chorego. Można również powtórzyć inne badania czynności płuc w celu porównania z wynikami sprzed przeszczepienia.

W przypadku podawania kortykosteroidów należy codziennie kontrolować stężenie glukozy we krwi, a także informować pacjenta o innych skutkach ubocznych, np. bezsenności, i poddawać je ocenie. Konieczne może być zastosowanie tlenoterapii i nieinwazyjnej wentylacji dodatnim ciśnieniem. Trudności w oddychaniu wywołują niepokój; pacjentowi należy zaoferować wsparcie psychologiczne, a także pomoc w zakresie odpowiedniego ułożenia ciała oraz technik i ćwiczeń oddechowych. Konieczne może być przyjmowanie leków przeciwłękowych. Należy skierować pacjenta do fizjoterapeuty, terapeuty oddechowego albo innej osoby z doświadczeniem w chorobach płuc w celu uzyskania porady na temat narzędzi i ćwiczeń, które mogą pomóc pacjentowi w utrzymaniu prawidłowej czynności płuc i zapobieganiu pogorszeniu stanu.

Jeśli stan pacjenta nie wykazuje przedmiotowych objawów poprawy, należy przygotować go do przeniesienia na oddział intensywnej terapii.

Identyfikacja pacjentów z grupy ryzyka, szybka interwencja w przypadku przedmiotowych i podmiotowych objawów zaburzenia czynności płuc oraz ścisła współpraca w ramach zespołu zwiększy szanse na pozytywny wynik.

10.8 Rozlane krwawienie pęcherzykowe

10.8.1 Definicja

Rozlane krwawienie pęcherzykowe (DAH) jest zagrażającym życiu powikłaniem płucnym występującym po allogenicznym HCST bez wyraźnej etiologii albo standardowego leczenia (Park 2013; Wu i wsp. 2021). Jest on odróżniany od zespołu związanego z idiopatycznym zapaleniem płuc (IPS) poprzez potwierdzenie krwotoku płucnego za pomocą bronchoskopii i płukania oskrzelowo-płucnego (BAL). Krwawienie może albo być trudne do wykrycia, i powodować stopniową utratę czynności płuc, albo stanowić ostrzejsze krwawienie do przestrzeni pęcherzykowej. Uszkodzenie bariery pęcherzykowo-włośniczkowej w wyniku leczenia kondycjonującego i procesu wszczepiania z regeneracją neutrofili prowadzi do przedostania się krwi do przestrzeni pęcherzykowej.

10.8.2 Częstość występowania i rokowanie

Przybliżona częstość występowania DAH u biorców HSCT wynosi od około 2% do 20%, a śmiertelność waha się od 50% do 100% (Afessa i wsp. 2002; Majhail i wsp. 2006; Carreras 2012; Wu i wsp. 2021). Częstość występowania jest podobna w przypadku auto-HSCT i allo-HSCT.

Wpływ czynników rokowniczych nie został dobrze zbadany, ale DAH o wczesnym początku (w ciągu pierwszych 30 dni po przeszczepieniu) u pacjentów poddawanych auto-HSCT ma korzystne rokowanie.

10.8.3 Czynniki ryzyka

Czynniki ryzyka rozwoju DAH u biorców HSCT obejmują:

- starszy wiek,
- napromieniowanie całego ciała (TBI),

- schematy kondycjonowania mieloablacyjnego (MAC),
- ostrą chorobę przeszczep przeciwko gospodarzowi (aGvHD).

10.8.4 Rozpoznanie

Wśród początkowych objawów DAH na pierwszym miejscu znajduje się duszność (90,2%), a następnie krwiotłucie (45,7%) i gorączka u 29,3% pacjentów (Wu i wsp. 2021). Może występować hipoksemia, a na zdjęciu rentgenowskim klatki piersiowej albo tomografii komputerowej (CT) można znaleźć rozlane albo ogniskowe nacieki śródmiąższowe albo pęcherzykowe. Przy takich wynikach wskazana jest bronchoskopia z BAL i biopsją przezoskrzelową, chociaż wykonanie tych inwazyjnych badań u pacjentów z ciężką chorobą i niestabilnym stanem oddychania stanowi wyzwanie.

Rozpoznanie opiera się na wynikach BAL, stopniowo coraz bardziej zabarwionych krwią, co wskazuje na obecność krwi w pęcherzykach płucnych. Należy wykluczyć inne przyczyny, takie jak niewydolność serca i przewodnienie. Infekcję należy wykluczyć poprzez uzyskanie odpowiednich posiewów. Obecność makrofagów obciążonych hemosyderyną w płynie BAL nie jest diagnostyczna dla DAH, ale może potwierdzać rozpoznanie.

Często bardzo trudno jest odróżnić DAH od IPS i postaci ES niewydolności oddechowej (PERDS). IPS występuje częściej w allo-HSCT, po wszczepieniu, nie reaguje na kortykosteroidy i ma bardziej postępujący charakter. W PERDS u większości pacjentów nie stwierdza się stopniowego wzrostu zabarwienia krwią w BAL.

Średni początek DAH odnotowano w 24 dniu po przeszczepieniu i 6 dni po przywróceniu bezwzględnej liczby neutrofili (ANC).

10.8.5 Profilaktyka

Odwroćenie niektórych czynników ryzyka, np. wyboru leczenia kondycjonującego, może być możliwe, ale poza tym nie istnieje żadna profilaktyka.

10.8.6 Leczenie

Kortykosteroidy, z użyciem metyloprednizolonu, po którym następuje powolne zmniejszanie dawki, są uważane za leczenie pierwszego rzutu, nawet jeśli skuteczność może być kwestionowana. Dzięki

wczesnej diagnozie i leczeniu sterydami często można zapobiec niewydolności oddechowej. Wentylacja nieinwazyjna może zmniejszyć śmiertelność, chociaż większość pacjentów z DAH wymaga wentylacji mechanicznej, a sepsa i MOF/MOD spowodują śmierć u dużej części pacjentów (Rabe i wsp. 2010).

W leczeniu DAH próbowano innego leczenia farmakologicznego, jak również wymiany osocza. Po podaniu rekombinowanego czynnika VIIa (rFVIIa) uzyskano tymczasową kontrolę krwawienia. Kwas traneksamowy albo inhibitor TNF α etanercept były stosowane jako uzupełnienie kortykosteroidów, ale nie okazały się skuteczne.

Konieczne może być przetoczenie płytek krwi i czerwonych krwinek (KKCz).

10.8.7 Aspekty pielęgniarskie

Pacjenci wymagają częstego monitorowania w celu wczesnego wykrycia wszelkich objawów płucnych. Częstość oddechów i saturacja powinny być oceniane wraz z temperaturą i innymi standardowymi parametrami. W przypadku stwierdzenia kaszlu należy zgłosić ten fakt zespołowi i lekarzowi prowadzącemu. W celu wykluczenia zakażenia konieczne może być wykonanie posiewów i badań krwi. Posiewy powinny być wykonywane w zależności od objawów przedmiotowych i podmiotowych, ale można również pobierać posiewy przesiewowo, aby umożliwić wykrycie utajonego zakażenia. Stan krążenia pacjenta i bilans płynów powinny być kontrolowane poprzez monitorowanie tętna, ciśnienia krwi, masy ciała oraz ilości przyjmowanych i wydalanych płynów.

Pacjent powinien zostać poinstruowany, aby zgłaszał wszystkie objawy, a jeśli zostaną wykonane BAL i biopsja płuc, niezbędne jest udzielenie pacjentowi informacji i wsparcia podczas całej procedury. Przetoczenia, tlenoterapia i wentylacja nieinwazyjna powinny być wykonywane zgodnie z zaleceniami, a ponieważ duszność i inne trudności w oddychaniu wiążą się z dużym niepokojem, kluczowe znaczenie ma wsparcie pacjenta, czasami łącznie z leczeniem farmakologicznym. Prawidłowe ułożenie się wraz z ćwiczeniami oddechowymi z wykorzystaniem odpowiedniej techniki oddychania może złagodzić w pewnej mierze dyskomfort.

Podczas leczenia dużymi dawkami kortykosteroidów należy monitorować stężenie glukozy we krwi i zwracać uwagę na związane ze sterydami zmiany stanu psychicznego pacjenta.

10.9 Mikroangiopatia zakrzepowa związana z przeszczepieniem (TA-TMA)

10.9.1 Definicja

Mikroangiopatia zakrzepowa związana z przeszczepieniem (transplant-associated thrombotic microangiopathy, TA-TMA) jest coraz częściej rozpoznawanym powikłaniem przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych (HSCT), charakteryzującym się wysoką zachorowalnością i śmiertelnością (Young i wsp. 2021). Charakteryzuje się triadą aktywacji komórek śródbłonna, deregulacji dopełniacza i niedokrwistości hemolitycznej mikronaczyniowej i może powodować niewydolność narządów docelowych, zespół niewydolności wielonarządowej i śmierć, ale cechy kliniczne przypominają inne zaburzenia po HSCT, co opóźnia diagnozę.

10.9.2 Częstość występowania

Częstość występowania będzie się różnić w zależności od kryteriów stosowanych do rozpoznawania TMA. W danych retrospektywnych częstość występowania wynosi około 4% w przypadku auto-HSCT i 7% w przypadku allo-HSCT (Carreras 2012), natomiast jedno badanie prospektywne wykazało częstość bliską 40% (Jodele i wsp. 2015). Intensywność kondycjonowania – mieloablacyjne (MAC) vs. o zmniejszonej intensywności (RIC) – nie wykazała różnic w częstości występowania w przypadku przeszczepienia allogenicznego (allo-HSCT). Złoty standard w diagnostyce TA-TMA opiera się na charakterystycznych wynikach histologicznych, chociaż ryzyko krwawienia często wyklucza rozpoznanie tkankowe (Young i wsp. 2021).

10.9.3 Rokowania

Podobnie jak w przypadku wielu wczesnych powikłań HSCT, szybkie rozpoznanie wczesnych przedmiotowych i podmiotowych objawów oraz wczesne rozpoznanie i interwencja zwiększają szanse na pozytywny wynik. Przypadki łagodnej TMA, których przyczyną jest inhibitor kalcyneuryny (CNI), np. cyklosporyna, takrolimus i sirolimus, mają zazwyczaj dobre rokowanie, jeśli możliwe jest odstawienie CNI. Jeśli TMA nie jest związana z leczeniem CNI, rokowanie jest gorsze z powodu braku skutecznych opcji leczenia. Dokładne dane

dotyczące śmiertelności są trudne do ustalenia, ale u pacjentów z TMA i zajęciem wielu narządów śmiertelność może wynosić nawet >90%.

10.9.4 Czynniki ryzyka

Stosowanie napromieniania całego ciała (total body irradiation, TBI) w leczeniu kondycjonującym, inhibitor kalcyneuryny, choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD), zakażenia (np. wirusem cytomegalii (CMV) i zakażenia grzybicze) oraz przeszczep od dawcy niespokrewnionego (w szczególności

w przypadku niezgodności) są uważane za czynniki ryzyka albo wyzwalacze TMA, chociaż zgłaszane dane są sprzeczne (Nadir i Brenner 2012; Rosenthal 2016).

10.9.5 Rozpoznanie

TMA zwykle pojawia się między pierwszym a drugim miesiącem po HSCT, ale może wystąpić zarówno wcześniej, jak i później.

Stosuje się kilkanaście różnych kryteriów diagnozowania TMA (Sahin i wsp. 2016). Patrz zmodyfikowana tabela 10.11. Diagnoza jest trudna, ale może zostać potwierdzona

Tabela 10.11 Kryteria diagnostyczne TMA

	Konsensus komitetu ds. toksyczności Sieci Badań Klinicznych nad Przeszczepianiem Krwi i Szpiku (Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network) w sprawie definicji TMA (BBMT 2005) ^a	Definicja TMA Międzynarodowej Grupy Roboczej (Haematologica 2007) ^b	Prawdopodobna TMA (Transplantation 2010) ^c	Kryteria diagnostyczne dla TA-TMA (Blood Rev. 2015) ^d
				Biopsja tkankowa potwierdzająca mikroangiopatię <i>albo</i> kryteria poniżej
1.	Rozmaz krwi obwodowej z fragmentacją krwinek czerwonych i ≥ 2 schistocytami w polu widzenia w dużym powiększeniu	$>4\%$ schistocytów we krwi obwodowej	$>4\%$ schistocytów we krwi obwodowej	LDH powyżej górnej granicy normy (GGN)
2.	Jednoczesny wzrost LD	Trombocytopenia $<50 \times 10^9/l$ albo spadek o 50% w stosunku do wartości początkowej	Jednoczesny wzrost LD	Białkomocz w analizie wyrwkowej ≥ 30 mg/dl
3.	Współistniejące zaburzenia czynności nerek (podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy w stosunku do wartości początkowej) lub zaburzenia neurologiczne bez innych wyjaśnień	Nagły i utrzymujący się wzrost LD	Trombocytopenia $<50 \times 10^9/l$ albo spadek o 50% w stosunku do wartości początkowej	Nadciśnienie tętnicze
4.	Ujemny bezpośredni test antyglobulinowy i pośredni test antyglobulinowy	Zmniejszenie stężenia Hgb albo zwiększenie zapotrzebowania na przetoczenie krwinek czerwonych	Ujemny bezpośredni test antyglobulinowy i pośredni test antyglobulinowy	Trombocytopenia $<50 \times 10^9/l$ albo spadek o 50% w stosunku do wartości początkowej
5.		Zmniejszenie stężenia haptoglobiny w surowicy	Zmniejszenie stężenia haptoglobiny w surowicy	Hgb poniżej dolnej granicy normy (DGN) albo niedokrwistość wymagająca przetoczenia
6.			Brak albo koagulopatia	Schistocyty we krwi obwodowej albo mikroangiopatia w próbce tkanki
7.				sC5b-9 powyżej GGN
				1 + 2 + 3: Należy rozważyć rozpoznanie TMA i ścisłe monitorowanie
				2 + 7: Jeśli występuje w momencie rozpoznania, można spodziewać się złych wyników. Należy rozważyć wdrożenie leczenia.

^a Ho i wsp. (2005)

^b Ruutu i wsp. (2007)

^c Cho i wsp. (2010)

^d Jodele i wsp. (2015)

na podstawie biopsji, chociaż to inwazyjne badanie nie zawsze jest możliwe do wykonania u ciężko chorego biorcy przeszczepu HSCT. TMA wykazuje kliniczne podobieństwa do idiopatycznej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP), zaś w celu potwierdzenia rozpoznania mogą zostać wykonane badania laboratoryjne na obecność regulatora czynnika von Willebranda ADAMTS13. W klasycznej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP) występuje poważny niedobór ADAMTS13, podczas gdy w TMA nie obserwuje się znaczącego spadku jego poziomu (Graf i Stern 2012).

Nerkową TMA należy podejrzewać, jeśli pacjent wymaga wyższych dawek leków przeciwnadciśnieniowych, niż można by się spodziewać, biorąc pod uwagę jego stan oraz stosowane jednocześnie leki, w tym nefrotoksyczne. Przykładem rozpoznania różnicowego jest nefropatia wirusowa.

Objawy takie jak tachykardia, ból w klatce piersiowej i hipoksemia powinny prowadzić do podejrzenia zająęcia płuc i nadciśnienia płucnego. Rozpoznanie może być poparte stwierdzeniem kardiomegalii na zdjęciu rentgenowskim klatki piersiowej, obecnością płynu w worku osierdziowym w echokardiografii przezklatkowej i badaniami krwi.

TMA jelitowa objawia się takimi samymi objawami jak ostra postać GvHD (aGvHD) – bólem brzucha, biegunką, wymiotami i krwawieniem z przewodu pokarmowego. Objawy mogą również zostać błędnie uznane za zapalenie jelita o podłożu infekcyjnym, jednak w przypadku TMA przyczyną krwawienia jest niedokrwienie jelit spowodowane mikroangiopatią. Poza ogólnymi kryteriami diagnostycznymi zaproponowano specyficzne kryteria dla TMA przewodu pokarmowego. Oprócz objawów klinicznych kryteria diagnostyczne TMA przewodu pokarmowego obejmują wyniki badań rentgenowskich wykazujące objawy niedrożności jelit i pogrubienia ściany błony śluzowej oraz wyniki badań endoskopowych wykazujące nadżerki błony śluzowej i krwawienia, jednak jedynym ostatecznym badaniem diagnostycznym jest biopsja tkanki.

W wyniku uogólnionego uszkodzenia naczyń w TMA może wystąpić zapalenie błon surowiczych z wysiękiem osierdziowym i opłucnowym oraz wodobrzuszem. Można je łatwo pomylić z GvHD, ale o ile GvHD rzadziej wiąże się z niedokrwistością mikroangiopatyczną, białkomoczem i nadciśnieniem, objawy te są powszechne w TMA.

10.9.6 Profilaktyka

Nie istnieje specyficzna profilaktyka, dlatego konieczne jest uważne monitorowanie klinicznych

objawów przedmiotowych i podmiotowych. Stężenie CNI we krwi oraz dehydrogenazy mleczanowej (LD albo LDH) i kreatyniny w surowicy należy ściśle monitorować, tj. dwa do trzech razy w tygodniu, za pomocą badań laboratoryjnych. Dodatkowe badania krwi – w tym rozmaz krwi obwodowej, oznaczenie haptoglobiny oraz bezpośrednie i pośrednie testy antyglobulinowe (DAT i IAT) należy wykonać, jeśli zaobserwuje się wzrost stężenia CNI, LD i kreatyniny.

10.9.7 Leczenie

Obecnie nie ma przyjętego leczenia TMA, ale zawsze należy podejmować leczenie wspomagające. Tradycyjnie pierwszym krokiem jest przerwanie podawania CNI, pomimo braku dostatecznych dowodów na rzecz takiego działania. Ważne jest również leczenie zakażeń, GvHD i nadciśnienia. Zmiana stosowanej profilaktyki GvHD i wdrożenie leków przeciwdrobnoustrojowych powinny opierać się na ocenie ryzyka i korzyści, na przykład w przypadku nefrotoksyczności. Podawanie leków moczopędnych może być konieczne w celu leczenia retencji płynów i sodu spowodowanej leczeniem sterydami. W leczeniu nadciśnienia tętniczego można również stosować leki rozszerzające naczynia krwionośne i antagonistów układu renina-angiotensyna.

Zaleca się ograniczenie przetaczania płytek krwi w przypadku choroby mikroangiopatycznej, ale często jest to niemożliwe ze względu na konieczność zapobiegania powikłaniom krwotocznym.

Potencjalną metodą leczenia TMA jest ekulizumab. Ekulizumab zatrzymuje kaskadę aktywacji dopełniacza, zapobiegając powstawaniu C5b-9. Prowadzi to do zahamowania hemolizy wewnątrznaczyniowej. Ekulizumab wykazuje skuteczność, jeśli zostanie zastosowany wcześniej po rozpoznaniu (Jodele i wsp. 2015). Ważne jest monitorowanie skuteczności poprzez oznaczanie stężenia leku w surowicy, zaś do osiągnięcia i utrzymania pożądanych stężeń terapeutycznych i działania może być konieczne dostosowanie dawki.

W niewielkiej liczbie przypadków odnotowano skuteczne leczenie rytuksymabem i innymi przeciwciałami monoklonalnymi.

Podjęto również próby leczenia defibrytorem w takich samych dawkach, jak zatwierdzone do leczenia ciężkiego zespołu niedrożności zatokowej wątroby /choroby zarostowej żył wątrobowych (SOS/VOD), ale z różnymi wynikami.

Próbowano całkowitej wymiany osocza (total plasma exchange, TPE) ze względu na podobieństwa kliniczne między TMA i TTP, ale o ile TTP można skutecznie leczyć za pomocą TPE, nie jest to zalecane

w przypadku TMA ze względu na niski wskaźnik odpowiedzi.

10.9.8 Aspekty pielęgniarskie

Dokładna ocena ułatwi wczesne rozpoznanie albo wykluczenie TMA, a tym samym poprawi wyniki leczenia. Standardowo należy ściśle monitorować parametry życiowe i zwracać uwagę na wszelkie zmiany albo trendy. Równie ważne jest śledzenie bilansu płynów i masy ciała. Ciśnienie krwi u dorosłych pacjentów powinno być utrzymywane poniżej 140/90 (Jodele i wsp. 2015). Mocz pacjenta powinien być monitorowany pod kątem białkomoczu, a pacjent powinien zostać poinstruowany na jakie nieprawidłowe wyniki i objawy podmiotowe należy zwracać uwagę, a także że należy powiadomić personel o wszelkich dolegliwościach, w tym oznakach krwawienia z przewodu pokarmowego. W przypadku konieczności przeprowadzenia badań inwazyjnych, takich jak biopsja, niezbędne jest odpowiednie przygotowanie i wsparcie.

W przypadku rozpoczęcia leczenia farmakologicznego ekulizumabem należy monitorować stężenie leku w surowicy. Rytuksymab i defibrotyd należy podawać zgodnie z zaleceniami, a pacjenta należy odpowiednio monitorować pod kątem działania i skutków ubocznych.

Ponieważ początek TMA może wystąpić po wypisaniu z oddziału transplantacyjnego, ważne jest, aby zwracać uwagę na objawy podmiotowe i rozważać tę diagnozę nawet w warunkach ambulatoryjnych.

Podziękowania: Nordic Oral Care w ramach Grupy Onkologicznej (Cancer Group), United Kingdom Oral Management w ramach Grupy Onkologicznej, European Oral Care w ramach Grupy Onkologicznej.

Bibliografia

- Afessa B, Tefferi A, Litzow MR, et al. Outcome of diffuse alveolar hemorrhage in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:1364–8. <https://doi.org/10.1164/rccm.200208-792OC>. Originally Published in Press as on September 25, 2002.
- Afessa B, Abdulai RM, Kremers WK, et al. Risk factors and outcome of pulmonary complications after autologous hematopoietic stem cell transplant. *Chest*. 2012;141(2):442–50. <https://doi.org/10.1378/chest.10-2889>.
- Al-Dasoogi N, Sonis ST, Bowen JM, Bateman E, Blijlevens N, Gibson RJ, Logan RM, Nair RG, Stringer AM, Yazbeck R, Elad S, Lalla RV. Emerging evidence of the pathology of mucositis. *Support Care Cancer*. 2013;21:3233–41.
- Bonifazi F, Barbato F, Ravaoli F, Sessa M, Defrancesco I, Arpinati M, Cavo M, Colecchia A. Diagnosis and treatment of VOD/SOS after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Front Immunol*. 2020;11:489. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00489>. PMID: 32318059; PMCID: PMC7147118.
- British Dental Health Foundation. 2021. <https://www.dentalhealth.org/tell-me-about/topic/caring-for-teeth>. Accessed 22 Apr 2022.
- Carreras E. How I manage sinusoidal obstruction syndrome after haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol*. 2015;168:481–91. <https://doi.org/10.1111/bjh.13215>. First published online 17 November 2014.
- Cesaro S. Haemorrhagic cystitis and renal dysfunction. In: Carreras, et al., editors. *EBMT hand-book*. Berlin: Springer Open; 2019. https://www.ebmt.org/sites/default/files/2019-01/2019_Book_TheEBMTHandbook.pdf.
- Chang L, Frame D, Braun T, et al. Engraftment syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation predicts poor outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20:1407–17. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.05.022>.
- Chi AK, Soubani AO, White AC, et al. An update on pulmonary complications of hematopoietic stem cell transplantation. *Chest*. 2013;144(6):1913–22. <https://doi.org/10.1378/chest.12-1708>.
- Chien JW, et al. Pulmonary function testing prior to hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35(5):429–35.
- Cho BS, et al. Validation of recently proposed consensus criteria for thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Transplantation*. 2010;90(8):918–26.
- Corbacioglu S, et al. Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in paediatric haemopoietic stem-cell transplantation: an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379:1301–9.
- Corbacioglu S, et al. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53:138–45.
- Cornell RF, et al. Engraftment syndrome after autologous stem cell transplantation: an update unifying the definition and management approach. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21:2061–8.
- Daniels R, et al. The sepsis six and the severe sepsis resuscitation bundle: a prospective observational cohort study. *Emerg Med J*. 2011;28:507–12. E-pub 2011, October 29.
- de Padua SL. Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplants is the complex result of BK virus infection, preparative regimen intensity and donor type. *Haematologica*. 2010;95:1183–90.
- deLeve LD, et al. Vascular disorders of the liver. *Hepatology*. 2009;49:1729–64.

- Diab M, et al. Major pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplant. *Exp Clin Transplant*. 2016;14(3):259–70.
- Dignan FL, et al. BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2013;163: 444–57.
- Droller MJ, Saral R, Santos G. Prevention of cyclophosphamide- induced hemorrhagic cystitis. *Urology*. 1982;20:256–8.
- Dropulic LK, Jones RJ. Polyomavirus BK infection in blood and marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41:11–8.
- Duyck J, Vandamme K, Muller P, Teughels W. Overnight storage of removable dentures in alkaline peroxide-based tablets affects biofilm mass and composition. *J Dent*. 2013;41(12):1281–9.
- Eisenberg S. Hepatic sinusoidal obstruction syndrome in patients undergoing hematopoietic stem cell transplant. *Oncol Nurs Forum*. 2008;3:385–97.
- Elad S, Raber-Durlacher J, Brennan MT, et al. Basic oral care for hematology-oncology patients and hematopoietic stem cell transplantation recipients: a position paper from the joint task force of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *J Support Care*. 2014;23(1):223–36.
- Elad S, Raber-Durlacher JE, Brennan MT, et al. Basic oral care for hematology-oncology patients and hematopoietic stem cell transplantation recipients: a position paper from the joint task force of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Support Care Cancer*. 2015;23:223–36.
- Elbahawan L, et al. A critical care and transplantation-based approach to acute respiratory failure after hematopoietic stem cell transplantation in children. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22:617–26. E-learning package Sepsis and Sepsis Six. <http://sonet.nottingham.ac.uk/>. Accessed online 11 Sep 2017.
- European Society for Medical Oncology. Immunotherapy-related side effects and their management: an ESMO guide for patients. esmo.org; 2017.
- Graf L, Stern M. Acute phase after haematopoietic stem cell transplantation - bleeding and thrombotic complications 2012. *Hamostaseologie*. 2012;32(1):56–62.
- Gussgard AM, Hope AJ, Jokstad A, Tenenbaum H, Wood R. Assessment of cancer therapy-induced oral mucositis using a patient-reported oral mucositis experience questionnaire. *PLoS One*. 2014;9:e91733.
- Hannen JB, Carbonnel F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up ESMO guidelines committee. *Ann Oncol*. 2017;1(28):119–42.
- Hassan M, Ljungman P. *Cytostatika*. Stockholm: Liber; 2003.
- Ho VT, et al. Blood and marrow transplant clinical trials network toxicity committee consensus summary: thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11:571–5.
- Hosokawa K, Aoki G, Ohata K, et al. Effectiveness of hyperbaric oxygen therapy for virus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol*. 2021;114:109–15. <https://doi.org/10.1007/s12185-021-03120-y>.
- Jodele S, et al. A new paradigm: diagnosis and management of HSCT-associated thrombotic microangiopathy as multi-system endothelial injury. *Blood Rev*. 2015;29(3):191–204.
- Jones RJ, Lee KS, Beschoner WE, Vogel VG, Grochow LB, Braine HG, et al. Venooclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation*. 1987;44:778–83.
- Keating GM. Defibrotide: a review of its use in severe hepatic veno-occlusive disease following haematopoietic stem cell transplantation. *Clin Drug Investig*. 2014;34:895–904.
- Kee PPL, et al. Diagnostic yield of timing blood culture collection relative to fever. *Pediatr Inf Dis J*. 2016;35(8):846–50.
- Lalla RV, Bowen J, Barasch A, et al. Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). MASCC/ ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2014;120(10):1453–61.
- Leung AYH, et al. Polyoma BK virus and haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplantation: a changing paradigm. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36:929–37.
- Lunde LE, Dasaraju S, Cao Q, Cohn CS, Reding M, Bejanyan N, Trotter B, Rogosheske J, Brunstein C, Warlick E, Young JA, Weisdorf DJ, Ustun C. Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: risk factors, graft source and survival. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(11):1432–7. <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.162>. Epub 2015 Jul 13. PMID: 26168069; PMCID: PMC5343753.
- Maiolino A, et al. Engraftment syndrome following autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31:393–7.
- Majhail NS, et al. Diffuse alveolar hemorrhage and infection-associated alveolar hemorrhage following hematopoietic stem cell transplantation: related and high-risk clinical syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12:1038–46.
- Martino R. Other life-threatening infections. In: Carrera, et al., editors. *EBMT handbook*. Berlin: Springer Open; 2019. https://www.ebmt.org/sites/default/files/2019-01/2019_Book_TheEBMTHandbook.pdf.
- McDonald GB, et al. Venooclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis,

- incidence and predisposing factors. *Hepatology*. 1984;4:116–22.
- McDonald GB, et al. Veno-occlusive disease of the liver and multi organ failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med*. 1993;118:255–67.
- Mesna Summary of Product Characteristics (SPC) [in Swedish]. <https://lakemedelsverket.se/LMF/Lakemedelsinformation/?nplid=19900208000063&type=product>. Accessed online 11 Sep 2017.
- Mikulska M. Infection control and isolation procedures. In: Carrera, et al., editors. *EBMT hand-book*. Berlin: Springer Open; 2019. https://www.ebmt.org/sites/default/files/2019-01/2019_Book_TheEBMTHandbook.pdf.
- Mohty M, et al. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives—a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant*. 2015;(50):781–9. <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.52>. Published online 23 March 2015.
- Mohty M, et al. Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *BMT*. 2016;51:906–12. Published online 2016, May 16.
- Nadir Y, Brenner B. Thrombotic complications associated with stem cell transplantation. *Blood Rev*. 2012;26:183–7.
- National Cancer Institute (US). Oral mucositis chemoradiotherapy and hematopoiesis stem cell transplantation patients management of mucositis. 2013. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/oralcomplications/>. Accessed online 3 Apr 2016.
- NCI Dictionary of Cancer Terms. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=695987>. Accessed 10 Oct 2022.
- Nesher L, et al. Utility of routine surveillance blood cultures in asymptomatic allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients with indwelling central venous catheters at a comprehensive cancer center. *Am J Infect Control*. 2014;42:1084–8.
- Panoskaltis-Mortari A, et al. American Thoracic Society Committee on idiopathic pneumonia syndrome. An official American Thoracic Society research statement: noninfectious lung injury after hematopoietic stem cell transplantation: idiopathic pneumonia syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(9):1262–79.
- Park MS. Diffuse alveolar Hemorrhage. *Tuberc Respir Dis*. 2013;74:151–62.
- Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ, Herrstedt J. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(Suppl 5):v139–51.
- Quinn B, Botti S, Kurstjens M, et al. European oral care in cancer group: oral care guidance and support: first edition; 2016.
- Quinn B, Kelly C, Harding J (2019) Oral care in the cancer setting. *Dentistry*. <https://dentistry.co.uk/2019/07/24/oral-care-cancer-setting/>. Accessed 22 Apr 2022.
- Quinn B, Campbell F, Fulmann L, et al. Oral care of patients in the cancer setting. *Cancer Nurs Pract*. 2020;19(5):35–42. <https://journals.rcni.com/cancer-nursing-practice/cpd/oral-care-of-patients-in-the-cancer-setting-cnp.2020.e1706/print/abs>. Accessed 22 Apr 2022.
- Quinn B, Berthelsen A, Brandt L, Wallhult E. Oral care support and guidance in cancer (Nordic countries). 1st ed. 2021. <http://www.eocc.co.uk/wp-content/uploads/2022/03/Nordic-Oral-Care-Guidance-November-2021-English-V.pdf>. Accessed 22 Apr 2022.
- Rabe C, et al. Severe respiratory failure due to diffuse alveolar hemorrhage: clinical characteristics and outcome of intensive care. *J Crit Care*. 2010;25: 230–5.
- Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43:304–77.
- Richardson PG, et al. Drug safety evaluation of defibrotide. *Expert Opin Drug Saf*. 2013;12(1):123–36.
- Rosenthal J. Hematopoietic cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy: a review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Blood Med*. 2016;7:181–6.
- Rovira M, et al. Chapter 12: Infections after HSCT. In: *EBMT-ESH handbook*. Berlin: Springer Open; 2012. p. 196–215.
- Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2 standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS. 2019. <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2>.
- Ruutu T, et al. Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: results of a consensus process by an international working group. *Haematologica*. 2007;92:95–100.
- Sahin U, et al. An overview of hematopoietic stem cell transplantation related thrombotic complications. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;107:149–55.
- Sambunjak D, Nickerson JW, Poklepovic T, Johnson TM, Imai P, Tugwell P, Worthington HV. Flossing for the management of periodontal diseases and dental caries in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(12):CD008829.
- Savva-Bordalo J, et al. Clinical effectiveness of hyperbaric oxygen therapy for BK-virus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(8):1095–8.
- Schorr CA, et al. Severe sepsis and septic shock management and performance improvement. *Virulence*. 2014;5(1):226–35.
- Shorrer MC, Woo SB, Treister NS. Oral graft versus host disease. *Dent Clin N Am*. 2014;58(2):351–68.
- Singer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–10.

- Soubani AO, Pandya CM. The spectrum of non-infectious pulmonary complications following hematopoietic stem cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2010;3(3):143–57.
- Spitzer TR. Engraftment syndrome following autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001;27:893–8.
- Swedish “Pro Sepsis” Programme Group Sepsis. Care Program Severe Sepsis and Septic Shock – Early identification and initial intervention [För Svenska Infektionsläkarföreningen “Pro Sepsis” Programgrupp Sepsis. Vårdprogram svår sepsis och septisk chock – tidig identifiering och initial handläggning. Reviderat oktober 2015] 2015 edition; 2015.
- Thoele K. Engraftment syndrome in hematopoietic stem cell transplantations. *Clin J Oncol Nurs.* 2014;18(3):349–54.
- Toubert A. Chapter 14. Immune reconstitution after allogeneic HSCT. In: EBMT-ESH handbook on haematopoietic stem cell transplantation. 6th ed. Genova: Forum Service Editore; 2012. p. 235–47.
- Umbro I, et al. Possible antiviral effect of ciprofloxacin treatment on polyomavirus BK replication and analysis of non-coding control region sequences. *Virology.* 2013;10:274.
- Wallhult E, et al. Management of veno-occlusive disease: the multidisciplinary approach to care. *Eur J Haematol.* 2017;98:322–9.
- Watson M, et al. Palliative adult network guidelines. 3rd ed. London: Tricord; 2011.
- Wu J, Fu HX, He Y, et al. Risk factors and outcomes of diffuse alveolar haemorrhage after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56:2097–107. <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01293-y>.
- Yanik GA, et al. Randomized, double-blind placebo-controlled trial of soluble tumor necrosis factor receptor: Enbrel (Etanercept) for the treatment of idiopathic pneumonia syndrome after allogeneic stem cell transplantation: blood and marrow transplant clinical trials network protocol. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20:858–64.
- Yeoung-Hau HL, Syed AA. Brain teaser: encephalopathy after stem cell transplantation. *Am J Med.* 2014;127(4):281–3.
- Young JA, Pallas CR, Knovich MA. Transplant-associated thrombotic microangiopathy: theoretical considerations and a practical approach to an unrefined diagnosis. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56:1805–17. <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01283-0>.
- Zhu K-E, et al. Incidence, risks, and outcome of idiopathic pneumonia syndrome early after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Haematol.* 2008;81:461–6.

Otwarty dostęp Niniejszy rozdział jest udostępniany na warunkach licencji Creative Commons Attribution 4.0 International (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), która zezwala na wykorzystywanie, udostępnianie, dostosowywanie, rozpowszechnianie i powielanie na dowolnym nośniku i w dowolnym formacie, pod warunkiem odpowiedniego wskazania oryginalnych autorów i źródeł, podania łączy do licencji Creative Commons i wskazania, czy wprowadzono jakieś zmiany.

Obrazy czy inne materiały podmiotów zewnętrznych zawarte w tym rozdziale są objęte licencją Creative Commons dotyczącą rozdziału, o ile nie wskazano inaczej w przypadku konkretnego materiału. Jeżeli materiały nie są objęte licencją Creative Commons dotyczącą rozdziału, a ich zamierzone zastosowanie nie jest dozwolone na mocy przepisów ustawowych albo przekracza dozwolone wykorzystanie, należy uzyskać zgodę bezpośrednio od posiadacza praw autorskich.



Leczenie wspomagające

11

S. J. van der Linden, M. E. G. Harinck,
H. T. Speksnijder, Teija Schröder,
Ilen Schlösser, Vera Verkerk, Michaela van
Bohemen, A. M. Rusman-Vergunst,
J. C. Veldhuijzen, i W. J. A. Quak

Streszczenie

Leczenie związane z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych jest bardzo złożone. Ten rozdział koncentruje się na aspektach leczenia wspomagającego wymaganego w przypadku przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.

Narzędzia oceny są kluczowym elementem praktyki pielęgniarskiej oraz są niezbędne do planowania i świadczenia opieki skoncentrowanej na pacjencie. Opieka okołoprzeszczepowa związana z transplantacją krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) musi być planowana, realizowana i poddana ocenie, a jej fundamentem jest współpraca całego zespołu

multidyscyplinarnego.

Ostatecznym celem leczenia wspomagającego po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych jest poprawa jakości życia naszych pacjentów w okresie po przeszczepie.

Leczenie wspomagające obejmuje nie tylko leczenie objawów, ale także opiekę społeczną, psychologiczną i duchową. Potrzeby pacjenta zależą od wielu czynników i mogą być złożone, różne kwestie mogą się na siebie nakładać i obejmować wiele dyscyplin.

W leczeniu wspomagającym realizowanym przez personel pielęgniarski kluczowe znaczenie mają kompetencje kliniczne, które są uzupełniane przez doświadczenie, wiedzę i uważność.

Słowa kluczowe

Leczenie wspomagające · Ocena · Skale wczesnego ostrzegania · Pielęgnacja jamy ustnej · Odżywianie · Zaangażowani pracownicy ochrony zdrowia · Przetoczenie · Fizjoterapia · Opieka duchowa · Uzupełniające metody leczenia · Muzyka · Dotyk · Masaż · Pacjenci pediatryczni

S. J. van der Linden (✉) · M. E. G. Harinck ·
I. Schlösser · V. Verkerk · M. van Bohemen ·
A. M. Rusman-Vergunst · J. C. Veldhuijzen ·
W. J. A. Quak
Centrum Medyczne Erasmus, Rotterdam Holandia
Adres e-mail: s.vanderlinden@erasmusmc.nl;
m.harinck@erasmusmc.nl;
h.schlösser@erasmusmc.nl;
v.verkerk@erasmusmc.nl;
m.vanbohemen@erasmusmc.nl;
a.vergunst@erasmusmc.nl;
j.c.veldhuijzen@erasmusmc.nl;
W.quak@erasmusmc.nl

H. T. Speksnijder
Uniwersytet Nauk Stosowanych w Rotterdamie,
Rotterdam, Holandia
Adres e-mail: h.t.speksnijder@erasmusmc.nl

T. Schröder
Uniwersytecki Szpital dla Dzieci i Młodzieży
w Helsinkach, Helsinki, Finlandia
Adres e-mail: Teija.Schroder@hus.fi

11.1 Ocena przeprowadzana przez personel pielęgniarski

Wysoko wyspecjalizowana i złożona opieka pielęgniarska jest niezbędna w przypadku problemów zdrowotnych związanych z chorobą i leczeniem pacjentów z chorobami układu krwiotwórczego (Kluin-Nelemans i Tanasale-Huisman 2013). Choroby układu krwiotwórczego są zróżnicowane, ale na ogół wiążą się z określonym zestawem objawów. Choroby układu krwiotwórczego można ogólnie podzielić na

złośliwe i niezłośliwe. Podstawowa choroba układu krwiotwórczego i skumulowane skutki wcześniejszego leczenia mogą wpływać na stopień i zakres skutków ubocznych i objawów występujących po leczeniu kondycjonującym związanym z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych. Skutki te mogą mieć postać dolegliwości fizycznych, takich jak zmęczenie, gorączka, zakażenie i krwawienie, oraz mogą powodować złożone choroby wymagające specjalistycznej opieki i leczenia. Problemy psychologiczne są powszechne i mogą się często objawiać jako lęk i depresja o niskim nasileniu, a rzadziej jako znaczna trauma. Pielęgniarki stanowią kluczowy element zespołu wielospecjalistycznego oraz mają wyjątkową możliwość identyfikowania i oceny objawów związanych z chorobą lub leczeniem na wczesnym etapie. Pielęgniarki uczestniczące w przeszczepianiu krwiotwórczych komórek macierzystych posiadają rozległą wiedzę, która pozwala optymalizować leczenie. Ocenę często przeprowadza się w celu odzwierciedlenia dynamicznego charakteru i szybko zmieniającego się obrazu klinicznego oraz uwzględnienia parametrów życiowych pacjenta, wyników badań krwi i objawów, a także wiedzy na temat jego wyjściowego stanu fizycznego. Biorąc pod uwagę wywiad medyczny i społeczny pacjenta, możemy zyskać większą świadomość potencjalnych problemów związanych z leczeniem, które mogą się pojawić. Zrozumienie i przyswojenie informacji pochodzących z tych źródeł w połączeniu z ustandaryzowanymi narzędziami i instrumentami oceny umożliwia wymierne i obiektywne świadczenie opieki.

11.2 Ocena bólu

W niektórych chorobach układu krwiotwórczego, takich jak chłoniak lub szpiczak mnogi, pacjenci odczuwają ból na skutek ucisku przez węzły chłonne lub wyniszczenia kości. W niektórych przypadkach pacjenci nie chcą zgłaszać bólu lekarzowi prowadzącemu, jeżeli jest to interpretowane jako słaba odpowiedź na leczenie. Aby przeprowadzić kompleksową ocenę, konieczne jest rozważenie zarówno werbalnych, jak i niewerbalnych objawów podmiotowych i przedmiotowych bólu.

Pielęgniarka przyłóżkowa jest dobrze przygotowana do tego, aby przeprowadzić ocenę pacjenta i wyjaśnić mu znaczenie odpowiedniego leczenia bólu przy użyciu środków farmakologicznych i metod wspomagających. Poprawa komfortu pacjenta zwiększy jego tolerancję leczenia i poprawi jego doświadczenia.

W przypadku przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych ból zazwyczaj wiąże się z zapaleniem błony śluzowej, ale pacjenci zgłaszają również ból innego rodzaju, w tym ból kości związany z działaniem czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów, ból brzucha w wyniku biegunki albo ogólny dyskomfort związany z gromadzeniem się płynów.

Nie wszystkie zgłaszane objawy związane z bólem lub dyskomfort są leczone w ten sam sposób. Wyjaśniając naszym pacjentom możliwą przyczynę bólu i sposób leczenia, możemy również pomóc im radzić sobie z oczekiwaniami wobec środków przeciwbólowych i innych interwencji wspomagających. Powinniśmy informować naszych pacjentów o częstych skutkach ubocznych stosowania leków przeciwbólowych, takich jak senność i zaparcia, oraz sposobach ich ograniczania.

W celu oceny bólu należy wykorzystywać ustandaryzowane narzędzie, aby zapewnić spójność między pacjentami i między ocenami. Należy przeprowadzić kompleksową ocenę bólu, lokalizacji, cech, momentu wystąpienia, czasu trwania, częstości występowania, nasilenia bólu oraz czynników zaostrzających i łagodzących. Ocena ta powinna być poparta niewerbalnymi reakcjami pacjenta, takimi jak wyraz twarzy, bladłość, tempo mowy, pozycja ciała itp., a także jego parametrami żywymi.

Według Kluin-Nelemans i Tanasale-Huisman (2013) personel pielęgniarski może przekazywać pacjentowi informacje oraz wskazówki i porady dotyczące łagodzenia bólu:

- Sprawdzić, w jakim stopniu ból występuje podczas wykonywania codziennych czynności (wstawanie, branie prysznica lub ubieranie się). Zastosowanie skali bólu może pozwolić uzyskać informacje na temat nasilenia bólu odczuwanego przez pacjenta. Zapytać pacjenta, jak ocenia nasilenie bólu w skali od 0 (brak bólu) do 10 (najsilniejszy możliwy ból). Jeśli stosowane są środki przeciwbólowe, można monitorować ich działanie, ponownie przeprowadzając ocenę bólu.
- Podanie leków przeciwbólowych przed rozpoczęciem codziennych czynności może umożliwić pacjentowi poruszanie się samodzielnie lub w bardziej komfortowy sposób.
- *Nie należy* przepisywać niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) pacjentom poddawanych przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych. Leki te mogą powodować obniżenie aktywności trombocytów i uszkodzenie nerek oraz komplikować monitorowanie zakażeń.

- Jeżeli pacjent jest unieruchomiony przez dłuższy czas, ból może się nasilić. Pielęgniarka powinna ocenić ryzyko wystąpienia obszarów ucisku i rozważyć zaoferowanie materaca przeciwdleżynowego lub poduszki żelowej, aby zwiększyć komfort i ograniczyć pogarszanie się stanu w obszarze ucisku.
- Oprócz farmaceutycznych metod łagodzenia bólu można również zaoferować opiekę uzupełniającą: wkłady chłodzące/rozgrzewające, relaksację przez muzykoterapię, odwracanie uwagi lub delikatne masaże (jeśli to możliwe przy niskiej liczbie trombocytów).
- Temperatura
- Świadomość (wynik w skali AVPU [Alert, Verbal, Pain, Unresponsive – przytomność, reakcja na głos, reakcja na ból, brak reakcji])

Ponadto zmniejszona produkcja moczu, $\text{SaO}_2 < 90\%$ przy odpowiedniej tlenoterapii oraz uwagażność lub przecucie pielęgniarki zwiększają wartość istniejących wyników (Ludikhuizen i wsp. 2012). Jeśli wynik jest nieco wyższy, zaleca się częstsze monitorowanie czynności życiowych i informowanie lekarza prowadzącego. Jeżeli wynik wzrośnie, konieczne jest ciągle monitorowanie oraz należy poprosić o ocenę zespół interwencyjny lub zespołu ratownictwa medycznego. Zespoły te funkcjonują w większości ośrodków zajmujących się przeszczepianiem krwiotwórczych komórek macierzystych i zwykle składają się z lekarza i pielęgniarki oddziału intensywnej terapii (OIT)/pielęgniarki pogotowia ratunkowego. Przeprowadzono badanie w celu porównania tradycyjnej skali MEWS i skali MEWS-SF pod kątem skuteczniejszej identyfikacji pogarszającego się stanu pacjentów z nowotworami złośliwymi układu krwiotwórczego. W skali MEWS-SF dodano wskaźnik $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ (SF) w celu identyfikacji wskaźnika oksigenacji jako markera czynności płuc (Lee i wsp. 2020).

Ustandaryzowane i ustrukturyzowane techniki komunikacji mogą pomóc pielęgniarkom w uzyskaniu odpowiednich i jasnych informacji na temat obecnego stanu pacjenta (Dayton i Henriksen 2007). Najbardziej znaną techniką stosowaną w opiece zdrowotnej jest mnemotechnika SBAR (Situation, Background, Assessment, Recommendation – sytuacja, tło, ocena, zalecenie) (Riesenberg i wsp. 2009). Jednak w przeprowadzonym niedawno przeglądzie systematycznym (Lo i wsp. 2021) stwierdzono, że zmierzona poprawa w zakresie komunikacji wynikająca ze stosowania techniki SBAR w warunkach klinicznych była niewielka lub umiarkowana. Gdy technika SBAR była stosowana w połączeniu z wieloaspektowymi interwencjami, takimi jak skala wczesnego ostrzegania lub systemy szybkiego reagowania, odnotowano poprawę wyników pacjentów.

11.3 Znaczenie skal wczesnego ostrzegania

11.3.1 Skale wczesnego ostrzegania w przypadku pacjentów dorosłych

Obserwacja parametrów życiowych stanowi kluczowy element opieki nad pacjentem po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych. Stan pacjenta może ulec radykalnej zmianie w krótkim czasie na skutek leczenia i choroby. Monitorowanie czynności życiowych umożliwiają różne przyrządy pomiarowe. Skale wczesnego ostrzegania są wykorzystywane jako model przewidywania wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Skala wczesnego ostrzegania powinna umożliwić zidentyfikowanie oznak pogorszenia stanu pacjenta i ostrzeżenie pielęgniarki (Morgan i wsp. 1997). Ocena według Zmodyfikowanej skali wczesnego ostrzegania (Modified Early Warning Score, MEWS), jednego z najczęściej przytaczanych modeli (Subbe i wsp. 2001), pozwala stwierdzić, kiedy wartości czynności życiowych odbiegają od normy i należy podjąć interwencję.

W skali MEWS (Subbe i wsp. 2001) oceniane są różne pozycje (Tabela 11.1):

- Częstość akcji serca
- Ciśnienie krwi (skurczowe)
- Częstość oddechów

Tabela 11.1 Zmodyfikowana skala wczesnego ostrzegania

Wynik	3	2	1	0	1	2	3
Skurczowe ciśnienie krwi (mmHg)	<70	71–80	81–100	101–199		≥200	
Częstość akcji serca (liczba uderzeń serca na minutę)		<40	41–50	51–100	101–110	111–129	≥130
Częstość oddechów (liczba oddechów na minutę)		<9		9–14	15–20	21–29	≥30
Temperatura (°C)		<35		35–38,4		≥38,5	
Wynik w skali AVPU				Przytomność	Reakcja na głos	Reakcja na ból	Brak reakcji

Subbe (2001)

11.3.2 Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych i intensywna terapia

Wyniki pacjentów po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych uległy znacznej poprawie w ciągu ostatnich dziesięcioleci dzięki nowym metodom leczenia i ulepszeniu metod leczenia wspomagającego (Saillard i wsp. 2016). Czasami konieczne jest przyjęcie na oddział intensywnej terapii, aby podjąć leczenie stanów zagrażających życiu, które mogą wystąpić po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych.

Powody przyjęcia mogą obejmować:

- niewydolność oddechową w następstwie zakażenia,
- sepsę wymagającą intensywnej terapii,
- niewydolność wielonarządową,
- niewydolność nerek,
- powikłania, takie jak choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi po allogenicznym przeszczepieniu komórek macierzystych.

Leczenie na OIT obejmuje:

- wentylację mechaniczną,
- wspomaganie czynności życiowych,
- leczenie sepsy/wstrząsu septycznego,
- kontynuację chemioterapii.

Zarówno krótko-, jak i długoterminowe przeżycie pacjentów w stanie krytycznym po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych uległo znacznej poprawie w ostatnich latach (Lueck i wsp. 2018; Netters i wsp. 2010; Ven van der i wsp. 2009). Jeżeli pacjent z chorobą układu krwiotwórczego zostanie przyjęty na OIT na wczesnym etapie choroby, jego szanse na przeżycie są większe (Peigne i wsp. 2009). Wczesne przyjęcie pozwala na ograniczenie dalszego pogarszania się czynności narządów i zwiększa prawdopodobieństwo wyeliminowania istniejącej niewydolności narządów poprzez zapewnienie terminowego i odpowiedniego wsparcia narządów. Zmodyfikowana skala wczesnego ostrzegania (MEWS) może przyczynić się do takiego wczesnego rozpoznania i szybkiego skierowania na OIT.

Gdy stan pacjenta jest wystarczająco dobry, aby przenieść go z powrotem na oddział dla osób po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych, może wystąpić obawa przed przeniesieniem. Może to wynikać z faktu zaprzestania ciągłego monitorowania czynności życiowych oraz tego, że środowisko oddziału bardzo różni się od środowiska intensywnej terapii. Pacjent może odczuwać stres i lęk, dlatego należy go przygotować do przeniesienia na oddział dla osób po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych podczas pobytu na OIT, uwzględniając psychologiczny wpływ przeniesienia na pacjenta i jego rodzinę (Coyle 2001).

11.3.3 Skale wczesnego ostrzegania w przypadku pacjentów pediatrycznych

Jak zauważyli Agulnik i wsp. (2016) hospitalizowani pacjenci onkologiczni oraz po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych stanowią grupę wysokiego ryzyka, u której często dochodzi do nagłego pogorszenia stanu zdrowia, wymagającego nieplanowanego przeniesienia na oddział intensywnej terapii dziecięcej (PICU), i charakteryzują się wysoką śmiertelnością. Wiadomo, że wcześniejsza identyfikacja i podjęcie leczenia występujących u tych pacjentów powikłań, takich jak posocznica i niewydolność oddechowa, pozwala uzyskać lepsze wyniki.

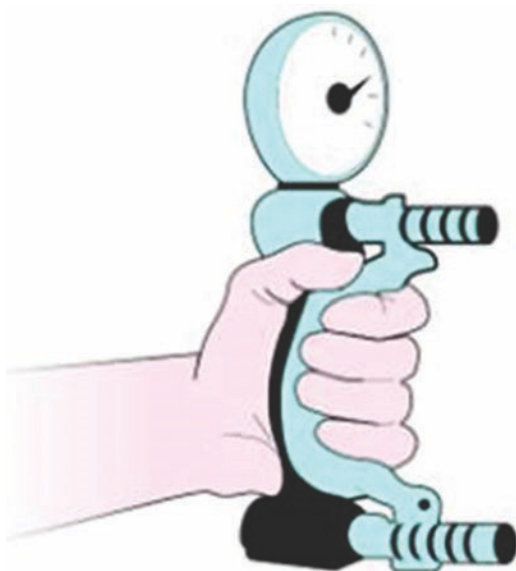
Ważne jest, aby znać prawidłowe wartości parametrów życiowych u dzieci w różnym wieku. To podstawa, która pomaga rozpoznać wczesne objawy ostrzegawcze u dzieci. Wykorzystanie Pediatrycznej skali wczesnego ostrzegania (Pediatric Early Warning Score, PEWS) jako narzędzia oceny może umożliwić ilościową ocenę stopnia nasilenia choroby u dzieci (Murray i wsp. 2015).

Odnosząc się do Agulnik i wsp. (2016), skalę PEWS wdrożono w wielu placówkach pediatrycznych. Ich badanie pokazuje, że skala PEWS stanowi ważne narzędzie do identyfikacji onkologicznych pacjentów pediatrycznych po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych wymagających nieplanowego przeniesienia na OITP. W przeprowadzonym niedawno badaniu stwierdzono, że stan hospitalizowanych pacjentów pediatrycznych z nowotworami układu krwiotwórczego i po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych często się pogarsza, co prowadzi do wysokiej śmiertelności (Agulnik i wsp. 2022). Krytyczne pogorszenie stanu jest poprzedzone długotrwałym występowaniem nieprawidłowych parametrów życiowych. To wskazuje na wykorzystanie skali PEWS do wczesnego przewidywania krytycznego pogorszenia stanu.

Wykorzystanie Pediatrycznej skali wczesnego ostrzegania (Pediatric Early Warning Score, PEWS) jako narzędzia oceny może umożliwić ilościową ocenę stopnia nasilenia choroby u dzieci. Oczekuje się, że pozwoli to ułatwić wczesną identyfikację pacjentów zagrożonych pogorszeniem stanu klinicznego i szybką interwencję w celu uniknięcia konieczności przeniesienia pacjenta na oddział o wyższym poziomie opieki (Murray i wsp. 2015).

11.4 Ocena odżywiania

Uniwersalne narzędzie do oceny ryzyka niedożywienia (MUST) jest zwalidowanym narzędziem służącym do rozpoznawania i leczenia niedożywienia (Elia 2003). Formularz MUST musi być wypełniony dokładnie przy przyjęciu, z uwzględnieniem wzrostu, masy ciała, utraty masy ciała oraz informacji, czy pacjent nie przyjmował pokarmu przez kilka dni.



Rys. 11.1 Dynamometr ręczny

U pacjentów poddawanych przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych często występuje zmniejszone spożycie pokarmów w trakcie leczenia kondycjonującego i po nim, ale często nie jest to brane pod uwagę w momencie przyjęcia.

Czasami trudno ocenić utratę masy ciała ze względu na wzrost ilości płynów. Przy użyciu metod konwencjonalnych nie zawsze można określić, w jakim stopniu utrata masy ciała wynika z utraty tkanki mięśniowej, a w jakim z utraty tkanki tłuszczowej.

Przyrządy pomiarowe wykorzystywane do uzyskiwania informacji na temat czynności mięśni i masy mięśniowej to dynamometr ręczny i urządzenie do analizy impedancji bioelektrycznej (bioelectrical impedance analysis, BIA).

Dynamometr do pomiaru siły ścisku dłoni (patrz Rys. 11.1) może być używany do pomiaru maksymalnej siły ściskania. Maksymalna siła ścisku pozwala dobrze oszacować czynność mięśni obwodowych i jest związana z całkowitą ilością masy mięśniowej w organizmie. Siła ścisku dłoni zależy od wieku i płci. Mogą na to mieć wpływ również inne czynniki, takie jak choroba. Uzyskując różne pomiary siły ścisku w trakcie leczenia można określić, czy czynność mięśni pacjenta ulega poprawie czy pogorszeniu (Norman i wsp. 2011).

Analiza impedancji bioelektrycznej (BIA) (patrz Rys. 11.2 i 11.3) to narzędzie do pomiaru rezystancji, z jaką ciało reaguje na prąd przemienny o częstotliwości 50 kHz (Ursula 2004). Beztłuszczową masę ciała



Rys. 11.2 Analiza impedancji bioelektrycznej (BIA)



Rys. 11.3 Oporność BIA. (Źródło zdjęcia <http://nutritionassessment.azm.nl/algoritme+na/onderzoek/lichaamssamenstelling/bia.htm>)

oblicza się przy użyciu wzoru uwzględniającego rezystancję, wzrost, masę ciała, płeć i wiek. W ten sposób można ocenić, czy pacjent, u którego doszło do utraty masy ciała, stracił masę mięśniową czy tłuszczową. Obliczenie beztłuszczowej masy ciała za pomocą BIA nie jest wiarygodne w przypadku nieprawidłowego stanu nawodnienia (Kylea i wsp. 2004).

11.5 Rola zaangażowanych pracowników ochrony zdrowia

W opiece nad pacjentami poddawany HSCT ogromne znaczenie ma współpraca między specjalistami z różnych obszarów wspierających. Aby ułatwić pacjentowi powrót do zdrowia, konieczna jest nie tylko opieka medyczna

i pielęgniarska, ale także troska o ciało, umysł i opieka psychospołeczna. Zaangażowani pracownicy ochrony zdrowia są kluczowymi członkami zespołu wielospecjalistycznego, a należą do nich:

- Dietetyk
- Fizjoterapeuta
- Terapeuta zajęciowy
- Pielęgniarka zajmująca się ranami lub żywotnością tkanek
- Pielęgniarka lub specjalista ds. leczenia bólu
- Pracownik duchowy
- Pracownik socjalny
- Doradca/psycholog
- Pielęgniarka-konsultantka psychiatryczna (consultative psychiatric nurse, CPN)
- Psychiatra

11.6 Zasady wsparcia żywieniowego

Pacjenci poddawani przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych stosują intensywną chemioterapię, czasami w połączeniu z napromienianiem całego ciała, co zwiększa ryzyko utraty masy ciała i niedożywienia. Ponadto niektórzy biorcy mogą być niedożywieni już przed przeszczepem na skutek leczenia indukcyjnego lub zakażenia i są narażeni na występowanie dalszych znaczących zaburzeń odżywiania w trakcie przeszczepu i po nim.

11.6.1 Problemy żywieniowe podczas intensywnej chemioterapii

11.6.1.1 Obniżona oporność na zakażenia

Po intensywnej chemioterapii u pacjentów występuje zmniejszona tolerancja z powodu neutropenii lub zwiększonej przepuszczalności jelit. W przypadku neutropenii znacząco zmniejsza się liczba krwinek białych, co skutkuje tzw. aplazją i zwiększonym ryzykiem zakażenia. U pacjenta stwierdza się neutropenię, jeśli liczba granulocytów obojętnochłonnych (rodzaj leukocytów) wynosi mniej niż $0,5 \times 10^9/l$. Zwiększona przepuszczalność ściany jelita jest spowodowana intensywną chemioterapią, która uszkadza błonę śluzową przewodu pokarmowego. W rezultacie do krwiobiegu mogą przedostać się bakterie chorobotwórcze (bakterie pochodzące z organizmu lub pokarmu) (posocznica lub zatrucie krwi). Ze względu na zmniejszoną oporność u pacjenta występuje zwiększone ryzyko

zakażenia. Jeśli należy spodziewać się, że neutropenia u pacjenta będzie utrzymywać się dłużej niż przez 7–10 dni po chemioterapii, można zastosować profilaktykę przeciwdrobnoustrojową ze względu na wysokie ryzyko zakażenia. W niektórych ośrodkach pacjent może rozpocząć taką profilaktykę (selektywne odkażanie układu pokarmowego) w czasie leczenia kondycjonującego. Te konkretne antybiotyki rozpoznają tlenowe i potencjalnie patogenne bakterie we florze jelitowej pacjenta i usuwają je (Bouakline i wsp. 2014).

Aby zapobiec zakażeniom związanym z żywnością, należy postępować zgodnie z wytycznymi dotyczącymi higieny żywienia albo „diety neutropenicznej” lub „czystej diety” (Sonbol i wsp. 2019). Wytyczne zazwyczaj stosuje się od rozpoczęcia leczenia kondycjonującego do zakończenia selektywnego odkażania układu pokarmowego albo regeneracji neutrofilii. Krajowe Konsylium Dietetyków w zakresie Hematologii i Przeszczepiania Komórek Macierzystych w Holandii opracowało wytyczne dotyczące higieny żywienia, która stanowi podstawę dla wszystkich szpitali w Holandii. Istnieją niewielkie różnice między kilkoma szpitalami (LODHS 2020).

11.6.1.2 Niechęć do jedzenia, zmiany odczuwania smaku i zapachu oraz nieprzyjemny smak w ustach

Intensywna chemioterapia, a także inne leki, takie jak antybiotyki i środki przeciwwgrzybicze, niekorzystnie wpływają na zmysły smaku i węchu. Sama choroba również może wpływać na smak, który może być ograniczony lub może wystąpić zwiększona wrażliwość na wszystkie smaki i zapachy. Często zgłaszane są przypadki niechęci do określonych potraw, nasilone odczucie smaku lub nieprzyjemny smak (posmak metalu, kartonu lub piasku). Czasami odczuwanie smaku nie odpowiada zapamiętanym smakom. Pacjenci mogą być również bardziej wrażliwi na zapachy i uznawać za nieprzyjemne zapachy wielu pokarmów lub produktów, takich jak perfumy lub środki czyszczące.

11.6.1.3 Nudności i wymioty

Leki cytotoksyczne często powodują nudności i wymioty. Podaje się leki łagodzące nudności i wymioty (leki przeciwwymiotne) oraz wlewy nawadniające i często dostosowuje ich dawkę. Nudności i wymioty po chemioterapii mogą być nasilone (4–24 godziny) i często mają ciężki przebieg. Objawy mogą również wystąpić później (dwa lub kilka dni, a czasem kilka

tygodni po chemioterapii) (Hesketh i wsp. 2018). Zwykle nie ma związku między wymiotami a rodzajem stosowanej diety. Jeśli pacjent stosuje wiele cykli chemioterapii, mogą wystąpić wymioty antycypacyjne. W takim przypadku wymioty występują przed leczeniem w odpowiedzi na wcześniejsze chemioterapie i są wywoływane przez wspomnienia, doświadczenia, zapach, smak, a czasami bodźce wzrokowe.

11.6.1.4 Zmniejszony apetyt i wczesne uczucie sytości (uczucie pełności żołądka)

Intensywna chemioterapia, a także inne leki, zakażenia i gorączka, mogą zmniejszać apetyt i powodować wczesne uczucie sytości lub pełności żołądka. W efekcie spożycie pokarmów może ulec zmniejszeniu, co może niekorzystnie wpłynąć na stan odżywienia.

11.6.1.5 Zapalenie błony śluzowej (więcej informacji znajduje się w części Powikłania w obrębie jamy ustnej)

Na skutek leczenia kondycjonującego często dochodzi do zapalenia błony śluzowej (jamy ustnej i przewodu pokarmowego). Stopień nasilenia zależy od rodzaju i intensywności chemioterapii. Leki chemoterapeutyczne wywołujące zapalenie błony śluzowej to busulfan, etopozyd, melfalan i metotreksat (van Sebillle i wsp. 2015). Zapalenie błony śluzowej może wystąpić w jamie ustnej i gardle oraz w pozostałej części przewodu pokarmowego.

Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej może mieć różny charakter, począwszy od nadwrażliwości dziąseł (zapalenie błony śluzowej stopnia 1), gdy pacjent często jest w stanie jeść wszystko, aż do pojawienia się pęcherzy i owrzodzeń w jamie ustnej, gdy pacjent ma trudności nawet z przełykaniem wody (zapalenie błony śluzowej stopnia 4, zgodnie ze skalą WHO) (Özlem i Sümeyye 2021). W celu ograniczenia powikłań związanych z zapaleniem błony śluzowej jamy ustnej bardzo ważna jest prawidłowa higiena jamy ustnej. Zapalenie błony śluzowej zwykle występuje 4–10 dni po leczeniu kondycjonującym i trwa około 2–3 tygodni. Gdy tylko liczba leukocytów zaczyna wracać do wartości prawidłowych, zapalenie błony śluzowej szybko się goi.

W przypadku zapalenia błony śluzowej o ciężkim nasileniu ilość pokarmów spożywanych drogą doustną jest zwykle niewystarczająca, a pacjentowi zaleca się interwencję żywieniową. Karmienie przez zgłębnik nosowo-żołądkowy (sondę żołądkową) jest preferowane względem żywienia pozajelitowego, ponieważ jest fizjologicznie bardziej naturalne i zmniejsza ryzyko zaniku jelit (Lieshout i wsp. 2020). Głównym przeciwwskazaniem do karmienia przez sondę jest ryzyko krwawienia z powodu owrzodzeń

w przewodzie pokarmowym.

Wprowadzenie nosowo-żołądkowego zgłębnika żywieniowego jest bezpieczne, jeśli nasilenie zapalenia błony śluzowej ma stopień 1 albo 2 oraz jeśli liczba płytek krwi jest wystarczająca (co najmniej $40 \times 10^9/l$). W przeciwnym razie u pacjenta najpierw trzeba przetoczyć płytki krwi, aby wprowadzić zgłębnik. Jeżeli nasilenie zapalenia błony śluzowej jest zbyt duże, aby wprowadzić zgłębnik, pozostaje żywienie pozajelitowe.

Biegunka spowodowana zapaleniem błony śluzowej przewodu pokarmowego to częsta dolegliwość występująca po leczeniu kondycjonującym. Należy zwrócić uwagę na błonnik, elektrolity i nawodnienie. U pacjentów z ciężką wodnistą biegunką wchłanianie pokarmu przez jelita jest ograniczone i wskazane może być żywienie pozajelitowe.

W momencie wypisu pacjenta ze szpitala po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych spożycie pokarmów często nadal nie jest optymalne, w szczególności po allogenicznym przeszczepieniu komórek macierzystych poddawanych kondycjonowaniu mieloablacyjnemu (myeloablative conditioned, MAC). Pacjenci często zgłaszają suchość w jamie ustnej, nudności, wymioty i wczesne uczucie sytości. W ich przypadku pomocne jest ciągłe monitorowanie odżywiania i wsparcie w warunkach ambulatoryjnych przez pewien czas. Ponadto u tych pacjentów może występować zapotrzebowanie na energię z powodu leczenia i konieczne może być rozważenie dalszych interwencji, takich jak karmienie przez zgłębnik w domu, aby ograniczyć dalszą utratę masy ciała i przywrócić odpowiednie odżywienie.

Na ogół po autologicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych występuje mniej powikłań i problemów związanych z zakażeniem. Jednak po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych układ odpornościowy potrzebuje kilka miesięcy, aby się zregenerować; dlatego pacjenci ci są podatni na zakażenia przez dość długi czas. Ponadto czynność układu odpornościowego jest hamowana za pomocą leków zapobiegających odrzuceniu przeszczepu oraz stosowanych w celu zapobiegania chorobie przeszczep przeciwko gospodarzowi albo jej leczenia.

11.7 Przetoczenie

11.7.1 Wprowadzenie

Przetoczenie krwi stanowi niezbędny element leczenia wspomagającego w przypadku wielu chorób układu krwiotwórczego, a biorcy przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych prawie zawsze będą wymagać

wsparcia w postaci przetoczenia w przypadku aplazji. Co ważne, w przypadku biorców przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych zwykle wymagane jest napromienianie produktu, aby zapobiec poprzetoczeniowej chorobie przeszczep przeciwko gospodarzowi. W tej części przedstawiono ogólne informacje na temat przetaczania krwi. Aby uzyskać szczegółowe informacje, należy zapoznać się z miejscowymi i krajowymi wytycznymi lub politykami dotyczącymi przetaczania krwi.

11.7.2 Produkty krwiopochodne i wskazania

Przetaczać można różne rodzaje produktów krwiopochodnych: koncentrat krwinek czerwonych, koncentrat płytek krwi i osocze. Najczęściej stosowanym produktem krwiopochodnym jest koncentrat krwinek czerwonych (Sanquin 2016). Koncentrat krwinek czerwonych jest podawany w przypadku ciężkiej niedokrwistości, ponieważ niewystarczająca ilość hemoglobiny zmniejsza zdolność krwi do transportu tlenu. Może wystąpić ostra niedokrwistość, na przykład z powodu krwawienia lub przewlekła niedokrwistość, na przykład z powodu choroby przewlekłej.

Koncentrat płytek krwi podaje się w celu skorygowania trombocytopenii, a tym samym zapobiegania krwawieniom lub ich leczenia. Wskazanie do profilaktycznego podawania płytek krwi zależy od stanu pacjenta oraz tego, czy u pacjenta wymagana jest wyższa liczba krążących płytek krwi w celu leczenia krwawienia, ograniczania lub zapobiegania krwawieniom. Prawidłowe wartości progowe dla przetoczeń są dostępne w miejscowych wytycznych dotyczących przetoczeń. Na całym świecie stosuje się różne wartości progowe dla przetoczeń.

Osocze jest podawane w celu poprawy czynników krzepnięcia. Wskazanie do przetoczenia osocza zwykle opiera się na wyniku PT/APTT i zawartości fibrynogenu we krwi.

Podsumowując, wskazanie do przetoczenia zależy od sytuacji klinicznej pacjenta i wyników badań laboratoryjnych.

11.7.3 Grupy krwi i badania przed przetoczeniem

Aby dobrać odpowiedni produkt krwiopochodny dla pacjenta, konieczne jest oznaczenie grupy krwi ABO i układu Rh. Jest to wystarczające do przetoczenia koncentratów płytek krwi i osocza. Oprócz układów grupowych krwi ABO i Rh istnieje znacznie więcej

układów, takich jak *Duffy*, *Kidd* i *MNS*. W przypadku podawania erytrocytów ważne jest, aby przed transfuzją oprócz grup krwi ABO i Rh wykonać u pacjenta badanie przesiewowe w kierunku występowania nieregularnych przeciwciał. Przeciwciała te zwykle nie występują naturalnie we krwi, ale mogą pojawić się w każdej ciąży, a ich stężenie może wzrastać w przypadku przewlekłej konieczności przetaczania krwi. W zależności od liczby i rodzaju przeciwciał może być trudno znaleźć odpowiedni koncentrat krwinek czerwonych. Po alogenicznym przeszczepieniu komórek macierzystych lub przeszczepieniu krwi pępowinowej należy również wziąć pod uwagę grupę krwi dawcy komórek macierzystych oraz grupę krwi biorecy. Przykładowo w przypadku podwójnego przeszczepienia krwi pępowinowej konieczne może być uwzględnienie nawet trzech różnych grup krwi ABO. W nagłych przypadkach i jeśli nie ma czasu na oznaczenie grupy krwi, należy podać czerwone krwinki z krwi grupy „O-”. Grupa krwi O- jest uniwersalnym dawcą krwinek czerwonych (Tabela 11.2).

Konieczne może być również rozważenie zastosowania przeciwciał przeciwpłytkowych, takich jak przeciwciała przeciwko ludzkim antygenom leukocytarnym (human leukocyte antigen, HLA). Przeciwciała te mogą wytworzyć się po wcześniejszych przetoczeniach lub ciąży. Czasami przeciwciała przeciwko HLA powodują brak przyrostu lub niski przyrost po przetoczeniu płytek krwi. W przypadku takich pacjentów są wybierani dawcy płytek krwi o największej zgodności pod względem HLA. Jest to proces intensywny, a czasami w przypadku konkretnego pacjenta można zidentyfikować tylko niewielką liczbę dawców płytek krwi. W takich przypadkach uzyskanie płytek krwi dla pacjenta może zająć więcej czasu niż zwykle, a w nagłych przypadkach można przepisać płytki krwi od losowego dawcy, dopóki nie będą dostępne zgodne płytki krwi. W przypadku przetaczania osocza ważna jest tylko grupa krwi ABO (Tabela 11.3). Uwaga: Grupa krwi AB jest uniwersalnym dawcą. W przypadku osocza nie trzeba brać pod uwagę układu grupowego Rh krwi, ponieważ antygeny Rh znajdują się na błonie erytrocytu.

Tabela 11.2 Zgodność grup krwi pod względem erytrocytów

Pacjent	Grupa krwi dawcy 0	Grupa krwi dawcy A	Grupa krwi dawcy B	Grupa krwi dawcy AB
0	Tak	Nie	Nie	Nie
A	Tak	Tak	Nie	Nie
B	Tak	Nie	Tak	Nie
AB	Tak	Tak	Tak	Tak

Tabela 11.3 Zgodność grupy krwi pod względem osocza

Pacjent	Grupa krwi dawcy 0	Grupa krwi dawcy A	Grupa krwi dawcy B	Grupa krwi dawcy AB
0	Tak	Tak	Tak	Tak
A	Nie	Tak	Nie	Tak
B	Nie	Nie	Tak	Tak
AB	Nie	Nie	Nie	Tak

Wiadomo, że niektóre leki mogą wpływać na dokładność badań laboratoryjnych wykonywanych przed przeszczepieniem. Przykładem jest daratumumab (przeciwciało monoklonalne przeciw antygenowi CD38). Dlatego ważne jest, aby w przypadku konieczności przeprowadzenia badań serologicznych przekazać laboratorium wszystkie istotne informacje medyczne i historię przetoczeń, w tym informacje na temat przeszczepień, ciąży, wcześniejszych ciężkich reakcji na przetoczenie i stosowania odpowiednich leków, takich jak fludarabina (analog puryny).

11.7.4 Przetworzone produkty krwiopochodne

Czasami produkty krwiopochodne wymagają przetworzenia. Ponadto koncentraty krwinek czerwonych i płytek krwi muszą zostać poddane napromienianiu, a w niektórych przypadkach mogą zostać przepłukane. Krwinki czerwone i płytki krwi płucze się w przypadku wcześniejszej ciężkiej reakcji anafilaktycznej na przetoczenie albo niedoboru IgA u pacjenta. Podczas płukania produktów krwiopochodnych usuwa się możliwie jak najwięcej białek osocza. W osoczu nie jest to możliwe. Erytrocyty i płytki krwi są napromieniowywane, aby uszkodzić limfocyty T w produktach krwiopochodnych, uniemożliwiając tym limfocytom wywołanie poprzetoczeniowej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi u pacjentów z czynnikami ryzyka, takimi jak przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych, globulina antytymocytarna (ATG), alemtuzumab i fludarabina. Tylko produkty krwiopochodne zawierające trombocyty i erytrocyty mogą być poddawane napromienianiu.

Tabela 11.4 Objawy, które mogą wskazywać na możliwą reakcję na przetoczenie

Łagodna	Umiarkowana	Ciężka
Wzrost temperatury >1 lub <2°C	Umiarkowane pogorszenie stanu klinicznego podczas przetoczenia	Ciężkie pogorszenie stanu klinicznego podczas przetoczenia
Pokrzywka	Dreszcze	Duszność
Świąd	Wzrost temperatury >2°C	Niewydolność oddechowa
Wysypka/rumień		Niedociśnienie tętnicze/wstrząs
		Ból okolicy lędźwiowo-krzyżowej

Vademecum (2020)

11.7.5 Reakcje na przetoczenie

Współczesne produkty krwiopochodne są bardzo bezpieczne, jednak pacjenci czasami odczuwają skutki uboczne przetoczenia. W Tabeli 11.4 przedstawiono objawy możliwej reakcji na przetoczenie, które mogą wystąpić w trakcie przetoczenia oraz maksymalnie kilka godzin po przetoczeniu.

Ostre reakcje na przetoczenie mogą być spowodowane podaniem niewłaściwego produktu krwiopochodnego, przeciążeniem objętościowym lub skażeniem bakteryjnym lub wirusowym przetoczonego produktu. Ponadto może wystąpić nieoczekiwana reakcja pacjenta. Jeśli objawy wystąpią w trakcie przetaczania, należy natychmiast przerwać przetaczanie i powiadomić o tym lekarza. Zawsze należy pozostawić dostęp dożylny na miejscu, a następnie postępować zgodnie z poleceniami lekarza. Bardzo ważne jest, aby poinformować laboratorium przygotowujące krew do przetoczenia o możliwej reakcji na przetoczenie, aby można było zbadać jej przyczynę. Może to zapobiec reakcji na przetoczenie podczas kolejnych przetoczeń (Federatie Medisch Specialisten 2022).

Oprócz reakcji ostrych przetoczenie krwi może powodować długoterminowe skutki. Na przykład, jeśli pacjent przyjmuje dużo koncentratów krwinek czerwonych przez dłuższy czas, rozwijające się przeładowanie żelazem może prowadzić do zwiększenia stężenia żelaza w narządach, takich jak serce, wątroba i nerki, prowadząc do ich poważnego uszkodzenia. Dzieje się tak, ponieważ koncentrat krwinek czerwonych zawiera żelazo, a w organizmie brakuje mechanizmów do rozbijania i usuwania takiego nadmiaru żelaza. Stan ten można leczyć przez comiesięczne wenesekcje, gdy wyniki morfologii krwi po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych ustabilizują się, a jeśli stężenie hemoglobiny nie jest wystarczające – za pomocą leków, takich jak Exjade lub Desferal.

11.7.6 Hemokontrola

Hemokontrola to systematyczne monitorowanie skutków ubocznych i zdarzeń niepożądanych w całym łańcuchu przeszczepienia od dawcy do pacjenta, a także wszystkiego, co przyczynia się do bezpieczniejszego i skuteczniejszego stosowania produktów krwiopochodnych (Tripnet 2017). W tym kontekście szpitale zgłaszają reakcje na przetoczenie i incydenty związane z przetoczeniem do swojego Krajowego organu ds. hemokontroli. Co roku Krajowy organ ds. hemokontroli zgłasza UE ciężkie reakcje na przetaczanie.

11.7.7 Podsumowanie

Aby zapewnić bezpieczne przetoczenie krwi, należy podać prawidłowe wskazanie. Laboratorium musi znać wszystkie istotne informacje medyczne, aby wybrać odpowiedni produkt krwiopochodny. Pielęgniarka musi zweryfikować:

1. Zlecenie – zlecenie na przetoczenie
2. Produkt – zidentyfikować produkt krwiopochodny
3. Pacjenta – pacjenta zawsze weryfikują dwie pielęgniarki

Ponadto pacjenta należy uważnie obserwować podczas przetaczania, w przypadku wystąpienia objawów możliwej reakcji na przetoczenie należy natychmiast poinformować lekarza. Krew jest narządem, a przetoczenie krwi jest stanowi przeszczepienie narządu, co wymaga zachowania maksymalnej ostrożności.

11.8 Fizjoterapia i ćwiczenia fizyczne

W ciągu ostatnich lat przeprowadzono kilka badań klinicznych, które dostarczyły dowodów potwierdzających korzystny wpływ ćwiczeń fizycznych u pacjentów z chorobą nowotworową oraz po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych. Podejmowanie ćwiczeń w różnych terminach w trakcie przeszczepiania i po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych może poprawić sprawność fizyczną, jakość życia oraz kontrolę objawów i zmniejszyć zmęczenie. Jednak nadal nie da się jasno wskazać najlepszego rodzaju, intensywności, momentu rozpoczęcia i czasu trwania ćwiczeń (Steinberg i wsp. 2015; Wiskemann i wsp. 2015; Wiskemann i Huber 2008; Cramp i Byron-Daniel 2012; Knols i wsp. 2005; Spence i wsp. 2010; Speck i wsp. 2010).

W okresie przed przeszczepieniem i po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych można skorzystać z pomocy wyspecjalizowanego fizjoterapeuty onkologicznego, który doradzi, zmotywuje i zapewni wsparcie podczas ćwiczeń (pod nadzorem). Zachowanie mobilności może zapobiec powikłaniom oraz zoptymalizować efekty leczenia. Fizjoterapeuta wyznaczy cele w zależności od fazy leczenia, w której znajduje się pacjent (stosując model podejmowania decyzji wspólnie z pacjentami). Celem może być utrzymanie stanu sprawności podczas leczenia lub poprawa stanu przed leczeniem, w trakcie leczenia lub po leczeniu.

Ze względu na długą hospitalizację w izolacji i skutki uboczne leczenia, ćwiczenia fizyczne mogą stanowić wyzwanie. Większość pacjentów nie może opuszczać swojego pokoju, więc pomocne może być zapewnienie przyrządów, takich jak lekkie ciężarki, taśmy do ćwiczeń lub rowery stacjonarny. Stan pacjenta zmienia się z dnia na dzień, więc fizjoterapeuta będzie musiał dostosowywać oczekiwania tak, aby pozostały realistyczne. W celu zachowania bezpieczeństwa i zapobiegania przeciążeniom lub obrażeniom ważne jest, aby nie wykonywać ćwiczeń na siłę.

11.9 Opieka psychologiczna/duchowa

11.9.1 Wprowadzenie

Problemy psychospołeczne mogą prowadzić do takiej utraty energii, że pacjenci stają się zależni od swoich partnerów lub opiekunów. Sytuację dodatkowo potęguje zmęczenie. Ponadto objawy fizyczne, takie jak ból, mogą wzmacniać poczucie zależności. Zmniejszony apetyt, bezsenność i skutki uboczne leków mogą powodować depresję, natomiast lęk i strach mogą wywoływać niepokój, problemy z pamięcią, nudności i napięcie. Ważne jest, aby regularnie oceniać te potrzeby pacjenta w zakresie opieki oraz wszelkie dodatkowe potrzeby w zakresie opieki lub opieki pozabiegowej.

- Pacjenci często odczuwają strach i bezsilność z powodu utraty kontroli nad chorobą i jej konsekwencjami. Ważne jest, aby przekazywać im fakty dotyczące diagnostyki, leczenia i możliwych skutków ubocznych oraz praktyczne wskazówki w celu poprawy ich rozumienia.
- Pacjenci często przechodzą przez etapy żałoby (zaprzeczenie, złość, negocjowanie i akceptacja) i w różny sposób reagują na rozpoznanie. Mogą również odczuwać te emocje podczas przeszczepienia. Lęk, smutek, bezsilność lub zaburzone postrzeganie własnego ciała mogą

powodować stany chorobowe, dlatego ważne jest, aby wspierać pacjenta w ograniczaniu strachu lub rozmawianiu o uczuciach. Stworzenie sieci społecznej wokół pacjenta będzie stanowić istotne źródło wsparcia zarówno w trakcie hospitalizacji, jak i po jej zakończeniu. Szybkie skierowanie do psychologa lub ewentualnie pielęgniarki-konsultantki psychiatrycznej albo psychiatry może być konieczne w przypadku pacjentów z problemami psychologicznymi w wywiadzie, pacjentów, którzy wydają się nie radzić sobie emocjonalnie lub co do których istnieją jakiekolwiek wątpliwości dotyczące ich dobrostanu psychicznego.

- Pacjentom posiadającym młodsze dzieci lub wnuki zaleca się przedyskutowanie z nimi rozpoznania i leczenia. Dostępne są różne materiały informacyjne skierowane do dzieci w różnym wieku.
- W rodzinie role pacjenta i członków rodziny mogą ulegać zmianom. Pracownik socjalny może pomóc znaleźć wsparcie w zarządzaniu tymi zmianami.
- Rozpoznanie i leczenie mogą wpłynąć na obniżenie samooceny u pacjentów. Leczenie może wpłynąć na ich wygląd fizyczny w sposób powodujący dyskomfort. Należy omówić wskazówki dotyczące higieny osobistej. Istnieje kilka organizacji, które mogą pomóc w doradztwie. Należy doradzić pacjentowi i w miarę możliwości zapewnić mu zasoby i przekazywać informacje.
- Znalezienie zaufanej osoby albo kontakt z innymi pacjentami może pomóc pacjentowi po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych porozmawiać o jego uczuciach lub obawach. Pacjentów należy kierować do odpowiednich stowarzyszeń pacjentów przed rozpoczęciem przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.

11.9.2 Podstawowe informacje dotyczące opieki psychologicznej dla biorcy HSCT

Oprócz wpływu fizycznego przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych ma duży wpływ na ogólny dobrostan psychospołeczny pacjenta (i jego bliskich). Problemy fizyczne w sposób ciągły oddziałują na stan psychiczny. Trwały charakter wielu problemów fizycznych wymaga dużej odporności. W tej części opisano emocjonalny wpływ przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych i znaczenie opieki zintegrowanej, ze szczególnym uwzględnieniem roli psychologa lub pielęgniarki-konsultantki psychiatrycznej oraz roli pielęgniarki przyłóżkowej w przypadku przeszczepiania krwiotwórczych komórek macierzystych.

Mogą wystąpić problemy emocjonalne, takie jak depresja i lęk przed wznową, wpływające negatywnie na jakość życia pacjentów (Syrjala i wsp. 2012). Obawy emocjonalne są często określane jako trudności psychologiczne, które zostało zdefiniowane w wersji I zarządzania trudnościami emocjonalnymi (Wytyczne dotyczące praktyki klinicznej w onkologii Krajowej Kompleksowej Sieci ds. Nowotworów [National Comprehensive Cancer Network, NCCN] 2002) jako „wieloaspektowe nieprzyjemne doświadczenie emocjonalne o charakterze psychologicznym (poznawczym, behawioralnym, emocjonalnym), społecznym lub duchowym, które może wpływać na zdolność do skutecznego radzenia sobie z nowotworem, jego objawami fizycznymi i leczeniem”.

Trudności emocjonalne obejmują zjawiska od często występujących uczuć bezbronności, smutku i obaw po problemy, które mogą uniemożliwiać działanie, takie jak depresja, lęk, panika, izolacja społeczna i kryzys duchowy (NCCN 2002).

Opis ten stanowi wystarczający powód, aby wokół tej szczególnej grupy pacjentów zorganizować interdyscyplinarny zespół opiekunów. „Zaspokajanie potrzeb pacjenta wymaga wielu kompetencji, które wielu opiekunów o różnych specjalizacjach będzie musiało wspólnie świadczyć, aby zaoferować komfort i najwyższej jakości opiekę. Jest to powszechna praktyka, zgodnie z którą każdy członek zespołu wdraża własne kompetencje. Na tym właśnie polega interdyscyplinarność” (Porchet 2006). Braamse, psycholożka z Wolnego Uniwersytetu w Amsterdamie (VUmc), napisała pracę doktorską na temat psychologicznych aspektów przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych u pacjentów z nowotworami złośliwymi układu krwiotwórczego (2015). Nowotwory złośliwe układu krwiotwórczego, a także procedury podejmowane w ramach leczenia, wiążą się z pogorszeniem jakości życia pacjentów. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) jakość życia odzwierciedla subiektywną koncepcję, zdefiniowaną jako „postrzeganie przez jednostkę jej pozycji w życiu w kontekście uwarunkowań kulturowych i systemów wartości, w których żyje, oraz w odniesieniu do jej celów, oczekiwań, standardów i obaw” (WHO 2017). Pogorszenie jakości życia jest spowodowane chorobą pierwotną, wcześniejszym leczeniem i intensywnym leczeniem kondycjonującym. Pacjenci z niektórych podgrup mają większe trudności z dostosowaniem się do choroby i leczenia, a w konsekwencji ich jakość życia związana ze zdrowiem po przeszczepieniu ulega silniejszemu pogorszeniu niż u pacjentów z innych podgrup. Cierpienie z powodu (przewlekłej

postaci) choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi powoduje problemy związane z ogólną jakością życia i dobrostanem fizycznym. Braamse (2015) stwierdza, że: „Inne podgrupy, którym grozi gorsze funkcjonowanie psychiczne i społeczne, to kobiety, pacjenci otrzymujący słabe wsparcie społeczne i pacjenci doświadczający trudności psychologicznych przed przeszczepieniem”. Jest to zgodne z innymi badaniami (Hill i wsp. 2011; Nordin i wsp. 2001) dotyczącymi funkcjonowania psychologicznego i społecznego pacjentów z chorobą nowotworową. Wykazano, że słabe wsparcie społeczne zwiększa ryzyko wystąpienia depresji i lęku. Braamse (2015) wskazuje, że większość pacjentów poddawanych przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych nie potrzebowała aktywnej interwencji w celu złagodzenia trudności psychologicznych: większość pacjentów wybrała uważną obserwację zamiast specjalnego programu interwencji online lub dodatkowej opieki psychologicznej. Braamse (2015) stwierdziła, że wydaje się istnieć rozbieżność między objawami zgłaszanymi przez pacjentów w roku po przeszczepieniu a ich potrzebami w zakresie dodatkowej opieki: wydaje się, że znaczna liczba pacjentów, którzy zgłaszają problemy emocjonalne po auto-HSCT, nie szuka pomocy. Wskazuje to na dużą odporność pacjentów mierzących się z różnymi aspektami związanymi z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych i ich siłę do radzenia sobie z tym bez dodatkowej profesjonalnej pomocy.

11.9.3 Rola pielęgniarki-konsultantki psychiatrycznej w przypadku pacjentów poddawanych przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych

Pielęgniarka-konsultantka psychiatryczna odwiedza pacjentów kierowanych na przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych w poradni, w „strefie dla oczekujących” przed przyjęciem. Pacjenci są poddawani badaniu przesiewowemu zgodnie z protokołem i proszeni, aby podzielili się swoimi doświadczeniami w zakresie:

- usłyszenia rozpoznania,
- leczenia,
- wpływu na różne aspekty życia,
- zdrowia fizycznego,
- wzorca snu,
- wpływu na relacje i pracę,
- kontaktów z opiekunami.

Pielęgniarka-konsultantka psychiatryczna prowadzi psychoedukację na różne tematy, na przykład dotyczące radzenia sobie, utraty kontroli i utraty ról społecznych. Badanie przesiewowe obejmuje kilka pytań, które pozwalają stwierdzić, czy istnieje ryzyko dekompensacji psychiatrycznej lub innych narastających problemów. Pielęgniarka-konsultantka psychiatryczna omawia z pacjentem wynik oceny i ewentualne potrzeby oraz przydatne zasoby. Może również zasugerować dodatkowe wsparcie ze strony zaangażowanych pracowników ochrony zdrowia lub specjalistów z innych dyscyplin.

W przypadku istniejącej psychopatologii zostanie opracowany specjalny plan opieki we współpracy z lekarzem, psychiatrą i pielęgniarkami z oddziału. Pielęgniarka-konsultantka psychiatryczna odnotowuje wnioski i porady w karcie pacjenta.

Pielęgniarka-konsultantka psychiatryczna odwiedza takich pacjentów w trakcie hospitalizacji, aby przeprowadzić krótką konsultację i obserwację, jak sobie radzą. Jest to nieformalny sposób doradztwa. Pielęgniarki-konsultantki psychiatryczne biorą udział w cotygodniowych spotkaniach interdyscyplinarnych w celu omówienia złożonych przypadków z personelem pielęgniarskim i przedstawicielami innych dyscyplin. Głównym celem takich spotkań jest udzielenie praktycznych porad dotyczących komunikacji i struktury codziennej opieki pielęgniarskiej. Spotkanie umożliwi również wzajemne wspieranie się w naszej pracy z tą grupą pacjentów, co ma duży wpływ na wszystkich opiekunów.

Z doświadczeń pielęgniarek-konsultantek psychiatrycznych wynika, że wielu pacjentów poddawanych przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych odczuwa bardzo skrajne emocje po usłyszeniu rozpoznania. W takim momencie często jest mało czasu, aby zastanawiać się nad wpływem różnych możliwości leczenia ze względu na presję związaną z rozpoczęciem leczenia. W tygodniach między chemioterapią i jej skutkami ubocznymi a przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych pacjenci często zaczynają mieć rozterki i zastanawiać się nad swoją sytuacją. Tymczasem ich stan fizyczny ulega poprawie i obawiają się, że to stracą, gdy rozpoczną leczenie związane z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych. Większość pacjentów dzieli się swoimi doświadczeniami (podczas wizyty u pielęgniarki-konsultantki psychiatrycznej w warunkach ambulatoryjnych), które obejmują dwie ścieżki emocjonalne: zdają sobie sprawę, że mogą umrzeć oraz starają się zachować siłę i pozytywne

nastawienie względem leczenia. Tracą złudzenia związane z izolacją i radzeniem sobie z wieloma problemami fizycznymi. Wreszcie, zmagają się ze swoją rolą społeczną oraz tym, jak radzić sobie w przypadku jej utraty lub zmiany.

Pacjenci podają wiele przykładów tego, kiedy czuli się zrozumiani przez lekarzy i pielęgniarki. Jednak wielu pacjentów zgłasza również brak zrozumienia oraz trudną i skomplikowaną komunikację z opiekunami.

Według Deweirdt i Vinckego (2008) dla pacjentów ważne jest, aby członek rodziny mógł przebywać w pokoju, gdy są niespokojni. Dla pacjentów ważne jest, aby opiekunowie zapewniali im podstawową, osobistą uwagę, dzielili się doświadczeniem, obawami i tym, co ich irytuje.

Faza powrotu do zdrowia różni się w zależności od pacjenta. Niektórzy z nich czują się starzy lub postarzaali. Inni wykorzystują pierwszy przypływ energii, aby poświęcić czas na pracę lub spędzić do z przyjaciółmi, co może wpływać na relacje w domu i interakcje z partnerami.

Pacjenci po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych są często ponownie hospitalizowani z powodu zakażeń, choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi lub innych powikłań. Po długim pobycie w szpitalu każde ponowne przyjęcie może stanowić ogromne obciążenie psychiczne. Zrozumiałe jest, że pacjenci czasami tracą odwagę. Czasami pacjenci mówią, że leczenie coraz bardziej narusza ich granice. Jest im trudno o tym mówić, ponieważ lekarz włożył w to dużo pracy i może to oznaczać, że nie chcą odmówić dalszego leczenia. Pielęgniarka-konsultantka psychiatryczna może pomagać pacjentom komunikować ich życzenia.

Współpraca między pielęgniarkami-konsultantkami psychiatrycznymi a pielęgniarkami hematologicznymi na oddziałach HSCT

Przykładowe przypadki w tej populacji

Przypadek 1

Pacjent A, mężczyzna, 21 lat, chłoniak nieziarniczy (non-Hodgkin lymphoma, NHL).

Nawrót chłoniaka nieziarniczego (początkowo rozpoznany w wieku 16 lat). Pacjent jest studentem i mieszka sam w pobliżu kampusu. Jest w stałym związku od roku, ale ze względu na jego leczenie i pogorszenie funkcjonowania, przeprowadził się z powrotem do domu i mieszka ze swoją matką. Jego rodzice są rozwiedzeni i nie komunikują się dobrze. Lubi grać w Internecie do późna w nocy, potem budzi się późno rano.

Podczas hospitalizacji miał pewne trudności z rutyną na oddziale, na przykład wstawaniem wcześniej rano i był nieprzychylny wobec pielęgniarek. Jego matka była bardzo przejęta, więc przestała pracować. Odwiedzała syna codziennie i siedziała przy jego łóżku przez całą wizytę, nawet gdy przyjeżdża jego dziewczyna.

Przez kilka dni miał gorączkę i zapalenie błony śluzowej wymagające podania opioidów oraz koszmary senne z powodu analgezji. Jego myśli i reakcje były spowolnione, a w nocy był bardziej niespokojny. Nie mógł normalnie jeść.

W takim przypadku pielęgniarka-konsultantka psychiatryczna może pomóc pielęgniarkom koordynować komunikację i codzienną rutynę oraz obserwować oznaki splątania lub omamów, które mogą wystąpić pomimo młodego wieku.

Przypadek 2

Kobieta B, 44 lata, ostra białaczka szpikowa.

Cierpi na chorobę afektywną dwubiegunową, na co przepisano jej lit. Lit ma określony zakres terapeutyczny, a stężenie litu we krwi musi być ściśle monitorowane. Pielęgniarki na oddziałach ogólnych są często niepewne co do opieki nad pacjentami z rozpoznaną chorobą psychiatryczną oraz własnych narzędzi i umiejętności w zakresie komunikacji. Zrozumiałe jest, że nie są pewnie swoich obserwacji, ponieważ zmiana zachowania może wynikać z przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych i istniejącej psychopatologii. Pacjent i pielęgniarka-konsultantka psychiatryczna mogą wspólnie to przepracować, aby wesprzeć zespół oddziałowy w opiece nad takimi pacjentami.

W takich przypadkach wzorce reakcji na zmienioną sytuację psychospołeczną są zupełnie zrozumiałe. Pacjenci nie robią niczego źle, ale czasami ich reakcje lub zachowanie mogą nie wpływać pozytywnie na powrót do zdrowia. W każdym przypadku ważne jest, aby pielęgniarki uczestniczące w HSCT wykorzystywały własne obserwacje w opiece nad pacjentem.

W praktyce pielęgniarskiej pomocne może być rozważenie następujących kwestii:

- Czy pacjent naprawdę rozumie potrzebę ścisłego przestrzegania ustalonego schematu leczenia po przeszczepieniu komórek macierzystych?
- Jak wygląda higiena w domu w odniesieniu do ryzyka zakażenia?
- W zwykłym życiu przyjemność z jedzenia wpływa na jakość życia: W jaki sposób pielęgniarka może pomóc pacjentowi w pokonywaniu trudności związanych z jedzeniem?

- Biegunka spowodowana chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi ma różny wpływ na dobrostan psychiczny pacjenta. W jaki sposób można udzielić wsparcia?
- Schemat aktywności ulega znacznej zmianie względem normalnego życia, a sala szpitalna i środowisko szpitalne mogą hamować mobilność.
- Schemat snu i rutyna są zaburzone z powodu leczenia dożylnego, które może stymulować potrzebę skorzystania z toalety. Inne czynniki mające wpływ to martwienie się rozpoznaniem i wpływem społecznym na ich życie.
- Niektórzy pacjenci nie rozumieją swojego schematu leczenia z powodu wcześniejszej utraty funkcji poznawczych, ośpienia, niskiego ilorazu inteligencji albo z powodu złożonego charakteru leczenia. Może to powodować nasilony niepokój i poczucie utraty kontroli.
- Częstym problemem jest postrzeganie samego siebie – role i relacje szybko się zmieniają i często pojawia się uczucie „odstawienia”, odsunięcia na bok.
- W jaki sposób wspieramy intymność i rozwiązujemy problemy związane z funkcjonowaniem seksualnym?

Pielęgniarki rozumieją, że ciało i umysł nieustannie wchodzą w interakcje i muszą rozwijać umiejętności, aby strukturyzować i interpretować swoje obserwacje. Powinny omawiać takie kwestie na spotkaniach interdyscyplinarnych i rozważać odpowiednie interwencje. Należy nauczyć pielęgniarki, jak korzystać z narzędzi opartych na dowodach, które pozwalają ocenić ten aspekt opieki i zająć się nim.

Pacjent jest najlepszym źródłem informacji na temat wpływu swoich obaw, radzenia sobie w normalnym życiu bez choroby i tego, co może mu w danym momencie pomóc. Aby promować samodzielną opiekę i wspólne podejmowanie decyzji, konieczne jest, aby pielęgniarki wiedziały o istnieniu różnych zasobów i jak z nich korzystać w ich środowisku pracy. Nawet jeśli w opiekę nad pacjentem zaangażowanych jest wielu specjalistów, niekoniecznie oznacza to, że będą oni pracować w sposób multidyscyplinarny. Praca interdyscyplinarna jest czasochłonna: czas na spotkania, dialog i analizowanie pracy zespołowej (Porchet 2006).

Coolbrandt (2005) napisała pracę o zachowaniu i traceniu odwagi na podstawie badania jakościowego z udziałem pacjentów po HSCT przeprowadzonym w Szpitalu Uniwersyteckim w Gandawie. Coolbrandt (2005) dostrzegła aktywną rolę pielęgniarek

w procesie powrotu do zdrowia pacjentów po HSCT. Pielęgniarki, podobnie jak lekarze, przyczyniają się do budowania pozytywnego obrazu i wspierają pacjentów w leczeniu. Pielęgniarki chronią pozytywny obraz, informując, czego pacjent może się spodziewać. Kiedy sprawy nie mają się dobrze – interweniują i wyjaśniają sytuację. Czasami należy wyjaśnić, że sytuacja jest normalna, aby pacjenci czuli się mniej spanikowani. Pielęgniarki udzielają pozytywnej informacji zwrotnej; pacjenci mówili, że pomagało im, jeżeli pielęgniarki były nastawione optymistycznie. Pielęgniarki dają poczucie komfortu, upewniając pacjenta, że objawy ustąpią i wskazują rozwiązanie, które łagodzi objawy. Pielęgniarki często szukają równowagi między „realistyczną nadzieją a realizmem pełnym nadziei”. Po badaniu przeprowadzonym przez Coolbrandt (2005) na tym samym oddziale przeprowadzono badanie dotyczące sposobu, w jaki pielęgniarki hematologiczne opiekują się pacjentami poddawanymi HSCT na najtrudniejszym etapie leczenia (Deweirdt i Vincke 2008). Było to wiadome już wcześniej, ale to badanie potwierdziło ogromne znaczenie empatycznej postawy i wiedzy specjalistycznej. Empatyczna postawa charakteryzuje się zrozumieniem doświadczeń pacjenta, gotowością do dostosowania planu, jeżeli pacjent tego potrzebuje oraz zwróceniem uwagi na osoby wspierające pacjenta. Wykazana wiedza specjalistyczna na temat tego, że pielęgniarki są w stanie wyjaśnić, że obawy i powikłania są normalne, buduje zaufanie w zakresie współpracy między pacjentem a opiekunami.

Specjalistka w zakresie psychologii Braamse (2015) dowiedziała się, że w przypadku niektórych pacjentów często nie da się znaleźć natychmiastowego rozwiązania problemów. Pacjenci muszą przejść przez tę sytuację – i zdają sobie z tego sprawę. Nie oczekują, że ich pielęgniarki i krewni będą dźwigać ich brzemię. Pacjenci wiedzą, że izolacja jest nieodłącznie związana z chorobą i leczeniem. Mimo tego nadal potrzebują obecności opiekunów i bliskich albo poczucia ich obecności w pobliżu. W ten sposób zyskują autonomię, aby wybrać własny sposób radzenia sobie z sytuacją. Choroba i leczenie często wpływają na tę autonomię.

Pielęgniarki mogą zawsze podjąć refleksję, zadając sobie podstawowe pytania przedstawione poniżej (wynikające z doświadczeń autorów):

- Co obserwuję?
- Co sygnalizuję?
- Jakie interwencje mogę podjąć?
- Co zgłosić w dokumentacji?
- Kogo mogę poprosić o dodatkowe wsparcie?

- Jaka postawa jest potrzebna? Czy ją wykazuję?
- Jaka wiedza jest potrzebna? Czy ją wykazuję?
- Jakie umiejętności są mi potrzebne? Czy je mam?
- Czego potrzebuję od moich współpracowników?
- Kogo mogę poprosić o poradę i coaching, gdy tego potrzebuję?

Pytania te mogą pomóc wrócić do podstaw pielęgniarstwa, gdy w związku ze złożonością przypadku różne kwestie są nadmiernie problematyzowane. W chwili bezsilności na skutek zbyt wielu problemów warto pamiętać, że sama obecność również jest interwencją.

11.10 Interwencje terapeutyczne, np. uzupełniające metody leczenia, muzyka, dotyk i masaż

W niektórych krajach istnieją oddziały zajmujące się samopoczuciem i relaksem pacjentów onkologicznych. Celem jest zapewnienie pacjentom szerokiego zakresu zajęć rekreacyjnych, które maksymalizują ich dobrostan podczas leczenia. W większości przypadków zespoły takie składają się z koordynatora, arteterapeuty, muzykoterapeuty oraz grupy wolontariuszy. W szpitalu mogą stworzyć „salon”, do którego pacjenci i ich rodziny mogą przyjść, aby się zrelaksować i ewentualnie wziąć udział w zajęciach kreatywnych lub warsztatach. Wsparcie obejmuje cztery różne obszary: terapia zajęciowa, arteterapia, muzykoterapia oraz leczenie uzupełniające/opieka uzupełniająca. Wszystkie obszary zostaną omówione poniżej.

11.10.1 Terapia zajęciowa

Terapia zajęciowa składa się z trzech filarów: działania twórcze, działania społeczne i usługi wypożyczalni.

11.10.1.1 Działania twórcze

Pacjenci mogą wybierać spośród szerokiej oferty zajęć twórczych. Mogą pracować samodzielnie, z wolontariuszem lub innymi pacjentami (warsztaty). W przypadku tej grupy pacjentów większość zajęć odbywa się w sali pacjenta.

Oferowane zajęcia twórcze obejmują, między innymi, tworzenie mozaiki, produkcję biżuterii, malowanie, rysowanie, tworzenie mandali, robienie na drutach i szydełkowanie. Specjalni kreatywni wolontariusze pomagają pacjentowi i zapewniają mu materiały do pracy kreatywnej. Zajęcia kreatywne można również realizować w formie warsztatów dotyczących np. układania bukietów z (suchych) kwiatów i warsztatów o tematyce sezonowej.

Zajęcia kreatywne skutkują pożądanym odwróceniem uwagi pacjenta, co pomaga mu przetrwać dzień. Pacjent nie myśli o negatywnych rzeczach i może stworzyć coś ładnego dla swoich bliskich.

11.10.1.2 Życie towarzyskie

Pacjenci regularnie poddają się leczeniu przez długie okresy. Niektórzy pacjenci nie mają dużej sieci społecznej i istnieje ryzyko, że będą czuć się samotni podczas pobytu w placówce. W ramach inicjatywy „dobre samopoczucie i relaks” specjaliści wolontariusze „towarzyscy” regularnie odwiedzają pacjentów. Wolontariusze mają wózek wypełniony różnego rodzaju czasopismami. Z tym wózkiem wolontariusze odwiedzają wszystkich pacjentów na oddziale. Nawiązują kontakt z nowymi pacjentami, rozdają czasopisma i opowiadają, co mogą zaoferować podczas pobytu. Poświęcają dodatkowy czas na odwiedzanie samotnych pacjentów i rozmowę z nimi. Większość pacjentów naprawdę nie może się doczekać cotygodniowych spotkań z wolontariuszami.

11.10.1.3 Usługi wypożyczania (w niektórych szpitalach/organizacjach)

Pacjenci mają możliwość wypożyczenia przedmiotów, które umilą im pobyt. Mogą wypożyczyć laptopy, konsole do gier, czytniki elektroniczne, tablety i odtwarzacze audiobooków. Pacjenci mogą wypożyczać płyty DVD bezpośrednio ze strony internetowej. Gry planszowe, łamigłówki i przydatne gadżety, takie jak podstawka na książkę (poręczny przedmiot, który umożliwia położenie książki lub tabletu na łóżku bez konieczności trzymania w ręku), to tylko niektóre z przedmiotów, które można zaoferować pacjentowi.

11.10.2 Arteterapia

Arteterapia skupia się na sile obrazu, gdzie istotne są kolor i forma. Arteterapia może stanowić wsparcie, gdy ciało, umysł i dusza są rozregulowane z powodu napięcia fizycznego i psychicznego związanego z chorobą. Podstawą arteterapii jest pytanie przewodnie lub konkretny temat. Tematami mogą być akceptacja, zbliżenie się do siebie, oświecenie, relaks i radzenie sobie z emocjami. W przypadku arteterapii najważniejszy jest proces. Nie ma znaczenia, czy pacjent jest kreatywny, czy nie; liczy się tylko to, że pacjent jest gotowy i otwarty na terapię.

Pacjent ma do wyboru wiele różnych form twórczych: rysowanie, malowanie, filcowanie i formowanie. Możliwe jest również połączenie tych technik. Można również zaproponować wykonanie kolażu lub pisanie poezji. Można korzystać z różnych materiałów: miękkie pastele, kredki akwarelowe oraz farby akwarelowe i akrylowe. Arteterapeuta wspólnie z pacjentem decyduje, jaki materiał i technikę zastosować.

Pacjenci regularnie korzystają z arteterapii. W związku z długim pobytem w szpitalu arteterapeuta może zaoferować pacjentom wiele sesji terapeutycznych, które ułatwiają pracę nad określonym celem.

11.10.3 Muzykoterapia

Muzykoterapia skupia się na sile melodii, harmonii i rytmie. Muzykoterapia może stanowić wsparcie, gdy ciało, umysł i dusza są rozregulowane z powodu napięcia fizycznego i psychicznego związanego z chorobą. Podstawą muzykoterapii jest pytanie przewodnie lub konkretny temat. Tematami mogą być akceptacja, zbliżenie się do siebie, oświecenie, relaks i radzenie sobie z emocjami. W przypadku muzykoterapii najważniejszy jest proces. Nie ma znaczenia, czy pacjent jest kreatywny, czy nie; liczy się tylko to, że pacjent jest gotowy i otwarty na terapię.

Pacjent ma do wyboru wiele różnych form muzycznych, zarówno jako uczestnik, jak i odbiorca. Terapeuta muzyczny może grać obok łóżka pacjenta; pacjent może po prostu słuchać, ale może również śpiewać lub grać na instrumencie. Pacjent może

wypożyczyć instrument, aby podczas pobytu w szpitalu samemu muzykować. Istnieje również możliwość słuchania muzyki wraz z muzykoterapeutą (terapeuta ma głośnik Bluetooth z mikrofonem), a pacjent może skomponować, a następnie nagrać własną piosenkę na płytę CD. To świetna technika, ponieważ muzyka nie tylko ma korzystny wpływ w danym momencie, ale także stanowi miłe wspomnienie w przyszłości.

Do wyboru są następujące instrumenty muzyczne: gitara, keyboard, soundbary oraz lira (rodzaj harfy).

Pacjenci regularnie korzystają z muzykoterapii. Wielu pacjentów uważa, że muzyka, którą grają arteterapeuci, jest bardzo kojąca i pozwala im uwolnić swoje emocje. Niektórzy pacjenci proszą nawet, aby muzykoterapeuta grał, kiedy będą umierać lub na ich pogrzebie.

11.10.4 Leczenie uzupełniające/opieka uzupełniająca

Ze względu na skutki uboczne choroby lub leczenia związanego z HSCT niektóre metody leczenia uzupełniającego, takie jak masaż, manicure i pedicure, są ograniczone lub niemożliwe do zastosowania w tej grupie pacjentów. Poniżej omówiono metody leczenia uzupełniającego, które mogą być stosowane przez pacjentów.

11.10.4.1 Aromatoterapia

Dzięki aromaterapii pacjent może poznać szeroką gamę różnych zapachów. Każdy zapach ma swoje zastosowanie. Niektóre zapachy koją lub uspokajają, a inne zwiększają aktywność pacjenta. Elektryczne dyfuzory pozwalają wypełnić salę pacjenta zapachem.

11.10.4.2 Dotyk terapeutyczny

Dotyk terapeutyczny to technika, która pomaga ludziom się zrelaksować, łagodzi ból i przyspiesza gojenie. Czasami nazywa się to „nakładaniem rąk” i opiera się na starożytnych praktykach uzdrawiania. Uważa się, że dotyk terapeutyczny sprzyja gojeniu poprzez zapewnianie równowagi w ciele.

11.10.4.3 Lampa LivingColors

Lampa LivingColors może zmienić kolor pomieszczenia, aby dopasować go do nastroju pacjenta. Pacjenci mogą zmieniać kolory za pomocą pilota. Kolory, podobnie jak aromaterapia, również mogą wpływać na samopoczucie pacjentów.

11.11 Pielęgnacja skóry (patrz również rozdział 11 Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi a kwestia pielęgnacji skóry)

11.11.1 Wprowadzenie

Nasza skóra jest ważna pod wieloma względami. Grégoire (1999) stwierdził, że skóra stanowi pierwszą linię obrony przed szkodliwym wpływem środowiska. Skóra zapobiega przegrzewaniu, wychłodzeniu lub wyschnięciu. Skóra jest narządem zmysłu dotyku, dzięki czemu możemy dotykać przedmiotów, a także wykonywać złożone czynności, na przykład przy użyciu rąk i twarzy. Skóra jest niepowtarzalna dla każdego z nas i tego, kim jesteśmy jako osoby, rozpoznawalna przez ludzi wokół nas lub umożliwiającą identyfikację poprzez odciski palców i blizny.

Skóra składa się z trzech warstw:

- naskórek,
- skóra właściwa,
- podskórna tkanka łączna.

Grégoire (1999) pisał o tym w swojej książce o patologii i fizjologii warstw skóry. Naskórek to warstwa zewnętrzna. Składa się on w większości z keratynocytów. Komórki te nieustannie powstają w dolnej warstwie naskórka. Komórki mnożą się przez podział. Nowo powstałe keratynocyty zawsze przesuwają się nieznacznie w stronę powierzchni skóry, ponieważ są wypychane do góry przez ciągle produkowane nowe komórki. Po dotarciu do powierzchni naskórka komórki te obumierają. Nasza skóra stanowi bardzo silną warstwę (jak zbroja), która jest trudna do przeniknięcia przez patogeny, a ponadto przeciwdziała odwodnieniu skóry. Warstwa rogową jest wyjątkowo gruba na niektórych obszarach ciała, takich jak podeszwy stóp i wewnętrzna strona dłoni.

W dolnej warstwie naskórka pomiędzy

keranocytami znajdują się również inne komórki – melanocyty. Komórki pigmentowe wytwarzają małe cząsteczki pigmentu, które są przekazywane do keratynocytów, aby chronić jądro. Wrażliwy materiał dziedziczny w jądrze jest chroniony przed szkodliwym działaniem promieniowania ultrafioletowego znajdującą się w świetle słonecznym.

Grégoire (1999) pisał, że skóra właściwa to solidna konstrukcja z tkanki łącznej, która pod względem budowy znacznie różni od naskórka, składającego się z kilku rodzajów komórek. Skóra właściwa stanowi również najważniejszą część aktywnego systemu obronnego skóry – zawarte w niej specjalne krwinki białe przyczyniają się do rozpoznawania i unieszkodliwiania wirusów i bakterii. Skóra właściwa zapewnia również elastyczność i wytrzymałość skóry na rozciąganie. Gdy skóra starzeje się lub jest uszkodzona przez światło słoneczne, elastyczność i odporność maleją. Skóra właściwa nie jest stale odnawiana, jak ma to miejsce w przypadku naskórka. Dlatego uszkodzenia skóry właściwej zawsze będą widoczne jako blizny. Natomiast jeśli uszkodzeniu ulegnie sam naskórek, rana zagoi się całkowicie.

Podskórna tkanka łączna to warstwa, która oddziela skórę od mięśni i ścięgien. Występują w niej naczynia krwionośne (zaopatrywanie w składniki odżywcze i tlen), naczynia limfatyczne (odprowadzanie produktów przemiany materii) i nerwy (wrażenia dotykowe, przewodzenie impulsów, odczuwanie temperatury). Skomplikowany układ naczyń krwionośnych precyzyjnie reguluje dopływ składników odżywczych i tlenu do skóry właściwej i niższych warstw naskórka. Naczynia krwionośne w skórze odgrywają również ważną rolę w regulacji temperatury ciała. W wyniku rozszerzenia naczyń krwionośnych można odprowadzić nadmiarowe ciepło na zewnątrz organizmu, a na skutek ich zwężenia można zmniejszyć uwalnianie ciepła, dzięki czemu nie dochodzi do utraty energii.

11.11.2 Skóra i chemioterapia

U pacjentów stosujących chemioterapię często występują problemy skórne. W skórze występuje wiele szybko rosnących komórek, na które chemioterapia będzie wpływać.

Możliwe dolegliwości to:

- sucha, łuszcząca się skóra,

- wysypka,
- szybsze odbarwienie lub uszkodzenie skóry przez światło słoneczne,
- brązowe plamy i brązowe przebarwienia,
- białe plamy pozbawione pigmentu,
- trądzik,
- zaczerwienienie,
- swędzenie,
- hiper-/hipopigmentacja.

Zwykle po zakończeniu chemioterapii skóra szybko się regeneruje.

Podstawowe porady dla pacjentów poddawanych chemioterapii (Erasmus MC (Podręcznik dotyczący pielęgnacji) 2009):

- Nie zaleca się stosowania perfum, dezodorantu w rolnce, preparatów po goleniu i golarek. W wyniku leczenia skóra może stać się bardziej wrażliwa na te produkty, co może powodować podrażnienia lub uszkodzenia. Zwiększa to ryzyko zakażenia. Dozwolone jest stosowanie żelu pod prysznic, szamponu i balsamu do ciała.
- Można stosować makijaż pod warunkiem, że skóra i łóżysko paznokcia są dobrze widoczne. Na przykład dozwolone są cienie do powiek i bezbarwne balsamy do ust, ponieważ pokrywają bardzo małą część skóry i nie są specyficzne. Nie wolno stosować różu, pudru i podobnych produktów, ponieważ pokrywają one większą powierzchnię skóry i mogą zakrywać ewentualne nieprawidłowości na skórze.
- Zaleca się noszenie kapci i dużej ilości ubrań. Ubrania należy zmieniać, gdy są wyraźnie zabrudzone. Jednak w przypadku gorączki (pocenia się), suchej skóry (łuszczenia się) lub stosowania kremu, zmienianie ubrań jest pożądane. Ubrania można prać w zwykłej pralce razem z ubraniami innych osób. Należy je jednak prać w temperaturze co najmniej 40°C.

11.11.3 Reakcja skóry na leczenie

Zmiany skórne zależą od rodzaju stosowanej chemioterapii. Na przykład skóra jest bardziej sucha i ciemniejsza (= problem z pigmentacją) lub wygląda na ciemną lub szarą. Ponadto zmiana może ulec

struktura paznokci. To skutek chemioterapii. Należy poradzić pacjentowi, aby dostosował codzienną pielęgnację skóry do zachodzących zmian.

Można doradzić pacjentowi, aby (Erasmus MC (Podręcznik dotyczący pielęgnacji) 2009):

- nie używał bardzo gorącej ani bardzo zimnej wody podczas prysznica lub kąpieli;
- unikał produktów na bazie alkoholu. Wysuszają one skórę;
- nie używał perfumowanego mydła podczas prysznica lub kąpieli. Odrobina olejku (migdałowego) w wodzie do kąpieli może pomóc w zachowaniu gładkości skóry;
- używał łagodnego, nieperfumowanego, nawilżającego balsamu lub kremu do ciała.

11.11.4 Skóra i wysypka

Jeśli u pacjenta występuje świąd, łuszczenie, pękanie i pieczenie, można mu doradzić, aby:

- stosował kojące i ochronne kremy i maści. Pozwalają one zachować gładkość skóry i zapobiegają jej wysychaniu. Przykładowe kremy zapobiegające wysychaniu skóry: Lanette i krem zawierający Cetomacrogol. Przykładowe kremy do bardzo suchej skóry: krem z wazeliną Lanette;
- nie leczył wysypki środkami przeciwtrądzikowymi.

11.11.5 Skóra i trądzik

Chemioterapia może powodować trądzik. Jest to skutek uboczny, który wywołuje niepewność u chorych. Pacjentom można doradzić, aby:

- pozostawili skórę w spokoju;
- myli skórę nie za zimną ani nie za ciepłą wodą i nie używali mydła, albo używali żelu pod prysznic o neutralnym pH;
- ostrożnie osuszali skórę ręcznikiem;
- nie drapali ani nie wyciskali zmian;
- dermatolog może zalecić specjalny lek do stosowania miejscowego.

11.11.6 Porady dotyczące swędzenia

Na skutek leczenia skóra może wysychać, co może powodować swędzenie lub uczucie mrowienia i stanowić dyskomfort. Pacjentom można doradzić, aby:

- Nie drapali. Należy powiedzieć pacjentom, aby obcinali paznokcie bardzo krótko i utrzymywali je w czystości.
- Czasami swędzenie nasila się na skutek gorąca albo kontaktu z ubraniami lub pościelą.
- Należy używać maści chłodzącej lub proszku mentolowego (na konkretne obszary), aby złagodzić świąd. Ma to zastosowanie tylko w przypadku, gdy skóra nie jest uszkodzona.

11.11.7 Skóra oraz ryzyko krwawienia i zakażenia

Chemioterapia może (tymczasowo) zwiększać ryzyko zakażenia i krwawienia. Należy obserwować pacjentów pod kątem występowania ran, pęcherzy lub przebarwień. W przypadku nagłego zaczerwienienia skóry lub wystąpienia pęcherzy należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym. Zalecana jest dodatkowa pielęgnacja skóry.

11.11.8 Skóra i słońce

Pacjentom należy zalecać zachowanie ostrożności podczas ekspozycji na światło słoneczne i zachęcać ich do stosowania kremów z mocnym filtrem SPF (30–50). Pacjent musi zachować ostrożność podczas bezpośredniej ekspozycji na światło słoneczne, a także na światło odbite, jeśli znajduje się w cieniu. W okresach chemioterapii pacjenci mogą chodzić na spacer lub pracować w ogrodzie, ale należy odradzać im opalanie się. Powinni unikać słońca w godzinach 12–15. Chemioterapia może powodować wypadanie włosów i przerzedzanie się włosów na skórze głowy. Skóra głowy jest bardziej narażona na oparzenia słoneczne. Po chemioterapii słońce może powodować większe przebarwienia skóry. Pacjenci muszą zawsze chronić skórę. Zaleca się noszenie kapelusza lub czapki i zakrywanie ramion. Bardzo ważne jest stosowanie kremu z filtrem przeciwsłonecznym o stopniu ochrony 30 albo wyższym.

11.12 Wypisanie ze szpitala

Okres po wypisaniu pacjenta po HSCT jest często pełen niepokoju. Pacjent opuszcza „bezpieczne” środowisko lekarzy i pielęgniarek. Niektórzy pacjenci obawiają się, że ich ciało nie zasygnalizuje im, kiedy ich stan będzie zły.

Należy poinformować pacjenta o ogólnych aspektach/zasadach życia, aby mógł podjąć swoje codzienne obowiązki w domu: prace domowe lub wydarzenia towarzyskie.

11.12.1 Szkoła, nauka i praca

- Jeżeli neutropenia już ustąpiła a ich stan fizyczny na to pozwala, pacjenci mogą wracać do nauki lub innych zajęć.

11.12.2 Prace domowe

- Pacjenci mogą podejmować prace domowe i zwiększać ich zakres. Dla większości pacjentów całonocna praca stanowi zbyt duży wysiłek. Należy zachęcać ich, aby zaczynali powoli. Ponowne poczucie bycia przydatnym może być bardzo stymulujące dla pacjentów.
- Jeśli u pacjenta występuje neutropenia, należy odradzić mu sprzątanie mieszkania po zwierzętach domowych (klatek dla ptaków, posłania dla psa itp.). Kuwety dla kotów i klatki dla ptaków mogą stanowić źródło drobnoustrojów (toksoplazmoza). Jeśli nikt nie może przejąć tego zadania, pacjentowi należy zalecić czyszczenie miejsca przebywania zwierzęcia w rękawicach domowych.
- Pacjent może wykonywać niektóre prace ogrodowe, ale zaleca się unikanie dotykania gołymi rękami piasku lub gleby (toksoplazmoza) oraz unikanie przenoszenia liści i ścięci, które mogą uwalniać zarodniki grzybów. Pacjentów należy zachęcać, aby używali narzędzi ogrodniczych i nosili rękawice domowe.
- Świeże kwiaty i rośliny mogą stać w domu, ale należy doradzić pacjentom, aby regularnie wymieniali wodę.

11.12.3 Aspekty społeczne

- Pacjentów należy poinformować, że w przypadku chęci odbycia wycieczek na świeżym powietrzu, na przykład wyjazdu na wakacje albo wizyty na kempingu, w należy omówić to z lekarzem prowadzącym. Jest to szczególnie ważne, jeśli pacjent po HSCT chce wyjechać za granicę. Pacjent musi wziąć pod uwagę warunki higieniczne oraz szczepienia, które mogą być wymagane w odwiedzanym kraju.
- Pacjent musi unikać wizyt chorych (na choroby zakaźne) członków rodziny lub przyjaciół do czasu zakończenia fazy leukopenii i utrzymywania się obniżonej odporności.

11.12.4 Prowadzenie samochodu

- W kwestii powrotu do prowadzenia pojazdów pacjent powinien skonsultować się z lekarzem prowadzącym. Niektóre leki lub niedokrwistość mogą wpływać na zdolność koncentracji, przez co prowadzenie pojazdu nie jest bezpieczne.

11.12.5 Aktywność sportowa

- Należy udzielić pacjentowi informacji na temat budowania siły fizycznej i kondycji. Niektóre programy rehabilitacji poprzez sport można prowadzić w miejscu zamieszkania pacjenta. W celu poprawy swojej kondycji fizycznej pacjent może również skonsultować się z fizjoterapeutą w okolicy.

11.13 Ponowne przyjęcie do szpitala

Pacjenci często nie mają pewności co do zasad życia i stanu fizycznego w trakcie i po HSCT. Ważne jest, aby pacjenci ambulatoryjni otrzymali jasne informacje, kiedy mogą wznowić określone działania w życiu społecznym i ogólnym. Ważne jest, aby przekazać pacjentowi wszystkie informacje na temat zasad życia, aby mógł szybciej stać się samodzielny po tym intensywnym okresie leczenia.

Po HSCT mogą wystąpić w domu skutki uboczne lub problemy. Pacjent powinien skontaktować się ze szpitalem lub lekarzem prowadzącym. W wielu ośrodkach wykonujących HSCT istnieją procedury związane z połączeniami alarmowymi. Pacjent powinien o nich wiedzieć. Zgodnie z Podręcznikiem dotyczącym pielęgnacji Centrum Medycznego Erasmus (2009) z ośrodkiem należy skontaktować się w niżej wymienionych sytuacjach.

11.13.1 Nagłe dolegliwości

Pacjenci po HSCT powinni natychmiast (w godzinach pracy i poza nimi) skontaktować się z ośrodkiem w przypadku następujących dolegliwości:

- gorączka (temperatura powyżej 38,5°C),
- dreszcze,
- krew w stolcu lub moczu,
- krwawienie z nosa,
- krwiaki lub siniaki powstające bez uderzenia,
- trudności z poruszaniem rękami lub nogami,
- nagła duszność,
- uporczywe i ciągłe wymioty,
- przewlekła biegunka,
- nagła/nowa wysypka skórna.

11.13.2 Dolegliwości

Pacjenci po HSCT powinni skontaktować się z ośrodkiem (w godzinach pracy) w przypadku następujących dolegliwości:

- brak stolca przez dłuższy niż trzy dni,
- objawy niedokrwistości, takie jak silne zmęczenie lub zawroty głowy,
- ból w jamie ustnej,
- trudności i ból przy połykaniu,
- ból i uczucie pieczenia podczas oddawania moczu,
- pieczenie lub ból oczu,
- niewystarczające przyjmowanie płynów lub oddawanie moczu.

11.14 Kwestie dotyczące pacjentów pediatrycznych

Rozwój metod leczenia i lepsze rokowanie zwiększają liczbę dzieci i rodzin z doświadczeniem leczenia nowotworów wieku dziecięcego. Wyższe wskaźniki przeżywalności są okupione agresywną chemioterapią, radioterapią i zabiegami chirurgicznymi, a każda z tych metod może wiązać się z działaniami niepożądanymi i trudnościami psychospołecznymi dla rodziny (Meyler i wsp. 2010).

Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) może wpływać na dzieci i ich rodziny, wywołując depresję, lęk, objawy wypalenia i objawy stresu pourazowego, ale także rozwój pourazowy (posttraumatic growth, PTG), który obejmuje poczucie siły wewnętrznej, bliższe relacje z członkami rodziny i przyjaciółmi oraz większą radość z życia oraz czynniki, które mogą prowadzić do ogólnego poczucia rozwoju (Riva i wsp. 2014). Ponadto te metody leczenia mogą wywoływać późne skutki uboczne o charakterze fizycznym, które mogą powodować konsekwencje psychospołeczne dla pacjenta i rodziny długo po zakończeniu leczenia (Meyler i wsp. 2010).

Ważne jest, aby zrozumieć ogólny wpływ nowotworów wieku dziecięcego na rodziny, w tym wpływ emocjonalny, wpływ na poszczególnych członków rodziny i dalszą rodzinę oraz zakłócenia w życiu rodzinnym. Należy wziąć pod uwagę, w jaki sposób choroba wpływa na życie społeczne i sieci rodzinne oraz implikacje społeczne dla rodzin (Meyler i wsp. 2010).

Istnieje wiele specyficznych interwencji psychologicznych, które pomagają dzieciom radzić sobie z leczeniem choroby nowotworowej. Jak cytują Weinstein i Henrich (2013) w swoich badaniach, interwencje, które są najczęściej podejmowane w celu pomocy dzieciom przed bolesnym lub wywołującym lęk zabiegiem, to edukacja dzieci poprzez wyjaśnienie zabiegu, zapewnienie emocjonalnego wsparcia dzieciom poprzez słuchanie i odpowiadanie na lęki i obawy dzieci lub trzymanie ich za ręce oraz odwracanie ich uwagi poprzez działania pasywne, takie jak muzyka, telewizja i książki lub działania aktywne, takie jak zabawa, opowiadanie historii, śpiewanie i puszczanie baniek mydlanych. Według Weinstein i Henricha (2013) najrzadziej zgłaszane strategie stosowane przez pielęgniarki, to ćwiczenia

oddechowe w celu zrelaksowania dziecka, korzystanie z książek, nagrań dźwiękowych i materiałów wideo, aby edukować dzieci w zakresie leczenia oraz hipnoza. Wszystkie te interwencje psychologiczne skutecznie ograniczają ból i lęk, a także zwiększają akceptację leczenia (Weinstein i Henrich 2013).

Weinstein i Henrich (2013) stwierdzili również, że jedną z głównych korzyści płynących z tych interwencji psychologicznych jest to, że dzieci przechodzą z biernego i bezradnego stanu bólu i niepokoju do stanu kontroli i upodmiotowienia oraz czynnej postawy adaptacyjnej do życia. Dzięki tym interwencjom dzieci są uważane za aktywnych uczestników zaopiekowanych przez samych siebie. Przygotowując dzieci do procedur medycznych pod kątem psychologicznym i ucząc je strategii radzenia sobie, pielęgniarki mogą pomóc zmniejszyć ryzyko wystąpienia zachowań nieadaptacyjnych i psychopatologii. Meyler i wsp. (2010) wskazują, że lekarze i pielęgniarki pracujący na oddziałach onkologii dziecięcej mają wyjątkową możliwość, aby rozpoznawać i radzić sobie z problemami psychospołecznymi w dzieciństwie.

Aby zapobiec poczuciu izolacji i bezradności, w prawach dzieci w szpitalach (EACH 2016) podkreśla się, że należy podjąć kroki w celu złagodzenia stresu fizycznego i emocjonalnego. Personel powinien unikać sytuacji lub działań określanych przez dziecko jako stresujące albo je ograniczać. Personel powinien nauczyć się rozpoznawać objawy i wątpliwości dziecka i rodziny oraz reagować na nie, niezależnie od tego, czy zostały one wyraźnie wyrażone. Aby złagodzić stres emocjonalny, dziecku i rodzinie należy zaoferować wsparcie emocjonalne.

Ważne jest, aby współpracować z członkami zespołów multidyscyplinarnych, takimi jak terapeuci ds. życia dzieci, psychologowie i pracownicy socjalni, którzy mogą pomóc w zapewnieniu wsparcia psychologicznego dziecku i jego rodzinie (Weinstein i Henrich 2013). Członkom rodziny należy przekazać kontakty do opieki społecznej, psychologów i terapeutów, a w razie potrzeby do osób zapewniających wsparcie lub poradnictwo religijne, biorąc pod uwagę pochodzenie kulturowe rodziny i kontakt z grupami samopomocy, odpowiednimi grupami wsparcia oraz organizacjami pacjentów lub konsumentów (EACH 2016).

W przypadku dzieci ważne jest, aby starać się, aby życie w szpitalu było jak najbardziej zbliżone

do normalnego życia. Dla dzieci w wieku szkolnym istotną część takiego życia stanowi szkoła. Szkoła jest również ważną częścią życia nastolatków i młodych dorosłych, a rozpoznanie choroby nowotworowej w dzieciństwie może wpływać na postrzeganie szkoły. Choroby nowotworowe i ich leczenie mają negatywny wpływ na zdrowie psychiczne i fizyczne oraz często prowadzą do nieobecności w szkole. Ponadto stosowanie radioterapii i chemioterapii, zwłaszcza u pacjentów z rozpoznaniem nowotworem ośrodkowego układu nerwowego (OUN), może znacząco wpływać na funkcje neuropsychiczne i poziom wykształcenia (Winterling i wsp. 2015).

Wyniki badań Winterling i wsp. (2015) pokazują, że osoby, które przeżyły chorobę nowotworową, osiągały porównywalny poziom wykształcenia co osoby w grupach kontrolnych, chociaż niektóre badania wskazują, że osoby takie częściej powtarzają rok szkolny i otrzymują dodatkowe wsparcie w kształceniu.

Ponadto nieobecność w szkole stanowi duży problem dla nastolatków rozpoczynających chemioterapię.

Bibliografia

- Agulnik A, Forbes PW, Stenquist N, Rodriguez-Galindo C, Kleinman M. Validation of a pediatric early warning score in hospitalized pediatric oncology and hematopoietic stem cell transplant patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(4):e146–53.
- Agulnik A, Ferrara G, Puerto-Torres M, Gillipelli SR, Elish P, Muniz-Talavera H, Gonzalez-Ruiz A, Armenta M, Barra C, Diaz R, Hernandez C, Juárez Tobias S, de Jesus Loeza J, Mendez A, Montalvo E, Penafiel E, Pineda E, Graetz DE. Assessment of Barriers and Enablers to Implementation of a Pediatric Early Warning System in Resource-Limited Settings. *JAMA Netw Open*. 2022;5(3):e221547. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.1547>. PMID: 35262714; PMCID: PMC8908074.
- Bouakline A, Lacroix C, Roux N, Gangneux J, Derouin F. Fungal contamination of food in hematology. *Units Laboratoire de Parasitologie-Mycologie I and Service de Dietetique*, September 2000; 2014.
- Braamse AMJ. Psychological aspects of hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematological malignancies. Amsterdam: Ipskamp Drukkers Enschede; 2015.
- Coolbrandt A. Moed houden en moed verliezen: een kwalitatief onderzoek bij stamceltransplantatiepatiënten. Masterthese; 2005.
- Coyle MA. Transfer anxiety: preparing to leave intensive care. *Intensive Crit Care Nurs*. 2001;17:138–43.
- Cramp F, Byron-Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD006145.
- Dayton E, Henriksen K. Communication failure: basic components, contributing factors, and the call for structure. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2007;33(1):34–47. [https://doi.org/10.1016/s1553-7250\(07\)33005-5](https://doi.org/10.1016/s1553-7250(07)33005-5). PMID: 17283940.
- Deweirdt N, Vincke J. Patiënten door het ergste heen helpen. *Een onderzoek naar de ondersteuning van hematologische verpleegkundigen aan stamceltransplantatie- en acute myeloïde leukemiepatiënten*. Gent: Universiteit Gent; 2008.
- EACH and The European Association for Children in Hospital. EACH Charter & Annotations 2016. <https://www.each-for-sick-children.org/each-charter/introduction-each-charter-annotations.html>.
- Elia M. THE 'MUST' REPORT Nutritional screening of adults: a multidisciplinary responsibility; 2003. [must-report.pdf](https://www.bapen.org.uk/must-report.pdf) (bapen.org.uk).
- Erasmus MC Zorggids (Care guide). Hematology intended for patients with hematologic disease, including acute and chronic leukemia, (non) Hodgkin lymphomas and multiple myeloma. 2nd ed. Team Patient Communication; 2009.
- Federatie Medisch Specialisten. Richtlijnen database. Startpagina Bloedtransfusie beleid; 2022.
- Grégoire L. Inleiding anatomie/fysiologie van de mens. *Integraal*. 1999;2:232–45.
- Hesketh PJ, Palmas M, Nicolas P. Preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with lung cancer: efficacy of NEPA (netupitant-palonosetron), the first combination antiemetic. *Support Care Cancer*. 2018;26(4):1151–59. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3936-9>. Epub 2017 Oct 28. PMID: 29080920; PMCID: PMC5847067.
- Hill J, Holcombe C, Clark L, Boothby MRK, Hincks A, Fisher J, Salmon P. Predictors of onset of depression and anxiety in the year after diagnosis of breast cancer. *Psychol Med*. 2011;41(7):1429–36.
- Kluin-Nelemans JC, Tanasale-Huisman EA. Hematologie. *Bohn Stafleu van Loghum*. 2013;2:156, 158, 245, 248–9, 253–5.
- Knols R, Aaronson NK, Uebelhart D, Fransen J, Aufdemkampe G. Physical exercise in cancer patients during and after medical treatment: a systematic review of randomized and controlled clinical trials. *J Clin Oncol*. 2005;23(16):3830–42.
- Kylea UG, Bosaeus I, De Lorenzoc AD, Deurenberg P, Eliae M, Gomez JM, Heitmann BL, Kent-Smith L, Melchiori J-C, Pirlich M, Scharfetter H, Schols AMWJ, Pichard C, Composition of the ESPEN Working Group. Bioelectrical impedance analysis part I: review of principles and methods. *Clin Nutr*. 2004;23(5):1226–43.
- Lee J, Jung Y, Jung Kim H, Koh Y, Lim C, Hong S, Won HJ. Derivation and validation of modified early warning score plus SpO₂/FiO₂ score for predicting acute deterioration of patients with hematological malignancies. *Korean J Intern Med*. 2020;35(6):1477–88. <https://doi.org/10.3904/kjim.2018.438>.

- Lo L, Rotteau L, Shojania K. Can SBAR be implemented with high fidelity and does it improve communication between healthcare workers? A systematic review. *BMJ Open*. 2021;11(12):e055247. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-055247>.
- LODHS National consultation dieticians hematology and stem cell transplantation, hygienic food with a weakened immune system - Nutrition and Cancer Info. 2020 hygienic food directive.
- Ludikhuizen J, Smorenburg SM, de Rooij SE, de Jonge E. Identification of deteriorating patients on general wards; measurement of vital parameters and potential effectiveness of the modified early warning score. *J Crit Care*. 2012;4:424.e7–13.
- Lueck C, Stadler M, Koenecke C, Hoepfer MM, Dammann E, Schneider A, Kielstein JT, Ganser A, Eder M, Beutel G. Improved short- and long-term outcome of allogeneic stem cell recipients admitted to the intensive care unit: a retrospective longitudinal analysis of 942 patients. *Intensive Care Med*. 2018;44(9):1483–92. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5347-x>.
- Meyler E, Guerin S, Kiernan G, Breatnach F. Review of family-based psychosocial interventions for childhood cancer. *J Pediatr Psychol*. 2010;35(10):1116–32. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsq032>. Epub 2010 May 5. PMID: 20444851.
- Morgan R, Lloyd-Williams F, Wright M, Morgan-Warren RJ. An early warning scoring system for detecting developing critical illness. 1997. <https://www.scienceopen.com/document?vid=28251d22-8476-40a6-916d-1a34796816e4>.
- Murray JS, Williams LA, Pignataro S, Volpe D. An integrative review of pediatric early warning system scores. *Pediatr Nurs*. 2015;41(4):165–74.
- NCCN. 2002. https://www.nccn.org/patients/resources/life_with_cancer/pdf/nccn_distress_thermometer.pdf.
- Netters FJS, Huls G, Tichelaar YIGV, Reyners AKL, Kluin-Nelemans JC, Zijlstra JG. Evidente toename in overleving van hematologische patiënten opgenomen op de intensive care. *Nederlands tijdschrift voor hematologie*. 2010;8:339–44.
- Nordin K, Berglund G, Glimelius B, Sjöden PO. Predicting anxiety and depression among cancer patients: a clinical model. *Eur J Cancer*. 2001;37(3):376–84.
- Norman K, Stobäus N, Gonzalez MC, Schulzke JD, Pirlich M. Hand grip strength: outcome predictor and marker of nutritional status. *Clin Nutr*. 2011;30(2):135–42. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2010.09.010>. Epub 2010 Oct 30. PMID: 21035927.
- Özlem F, Sümeyye A. Development and validation of the oral mucositis risk assessment scale in hematology. *Semin Oncol Nurs*. 2021;37(3):151159.
- Peigne V, Rusinova K, Karlin L, Darmon M, Femand JP, Schlemmer B, Azoulay E. Continued survival gains in recent years among critically ill myeloma patients. *Intensive Care Med*. 2009;35:512–8.
- Porchet F. Interdisciplinary communication. Berlin: Springer; 2006.
- Lieshout RV, Tick LW, Laats DD, Custers S, Dekker IM, Douma MD, Kalter D, Kranenburg S, Lee DVD, Rhoon-Bruijnzeel P, Schlösser I, Somer M, Tilborg CJV, Visser WK, Schouten HC, Beijer S. Adherence to guidelines on nutrition support during intensive treatment of acute myeloid leukemia patients: A nationwide comparison. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2020;39:242–50.
- Riesenberg LA, Leitzsch J, Little BW. Systematic review of handoff mnemonics literature. *Am J Med Qual*. 2009;24(3):196–204. <https://doi.org/10.1177/1062860609332512>. Epub 2009 Mar 5. PMID: 19269930.
- Riva R, Forinder U, Arvidson J, Mellgren K, Toporski J, Winiarski J, Norberg A. Patterns of psychological responses in parents of children that underwent stem cell transplantation. *Psycho-Oncology*. 2014;23(11):1307–13.
- Saillard C, Bliase D, Mokart D. Critically ill allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients in the intensive care unit: reappraisal of actual prognosis. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51:1050–61.
- Sanquin. 2016. https://www.sanquin.nl/repository/documenten/nl/over-sanquin/over-sanquin/37356/Sanquin_jaarverslag_2016.pdf.
- Sonbol M, Jain T, Firwana B, Hilal T, Deleon T, Murad A, Murad M, Khera N. Neutropenic diets to prevent cancer infections: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ Support Palliat Care*. 2019;9(4):425–33.
- Speck RM, Courneya KS, Masse LC, Duval S, Schmitz KH. An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and metaanalysis. *J Cancer Surviv*. 2010;4(2):87–100.
- Spence RR, Heesch KC, Brown WJ. Exercise and cancer rehabilitation: a systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2010;36(2):185–94.
- Steinberg A, Asher A, Bailey C, Fu JB. The role of physical rehabilitation in stem cell transplantation patients. *Support Care Cancer*. 2015;23(8):2447–60.
- Subbe CP, Kruger M, Rutherford P, Gemmel L. Validation of a modified early warning score in medical admissions. *QJM*. 2001;94:521–6.
- Syrjala KL, Martin PJ, Lee SJ. Delivering care to long-term adult survivors of hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2012;30(30):3746–51.
- Tripnet. Trip, hemo- en biovigilantie. 2017. www.tripnet.nl.
- Ursula G. Kyle, Ingvar Bosaeus, Antonio D. De Lorenzo, Paul Deurenberg, Marinos Elia, José Manuel Gómez, Berit Lilienthal Heitmann, Luisa Kent-Smith, Jean-Claude Melchior, Matthias Pirlich, Hermann Scharfetter, Annemie M.W.J. Schols, Claude Pichard, Bioelectrical impedance analysis—part I: review of principles and methods. *Clinical Nutrition*. 2004;23(5):1226–43.
- Vademecum. 2020. <https://www.vademecumhematologie.nl/artikelen/transfusiebeleid/transfusiereacties/soorttransfusiereacties>.
- van Sebille Y, Stansborough R, Wardill H, Bateman H, Gibson R, Keefe D. Management of mucositis during chemotherapy: from pathophysiology to pragmatic therapeutics. *Curr Oncol Rep*. 2015;17(11):50.

- Ven van der M, Silderhuis VM, Brouwer RM. Patiënten met een hematologische maligniteit op de Intensive Care. *Ned tijdschrift Geneeskunde*. 2009;153:A582.
- Weinstein AG, Henrich CC. Psychological interventions helping pediatric oncology patients cope with medical procedures: a nurse-centered approach. *Eur J Oncol Nurs*. 2013;17(6):726–31.
- Winterling J, Jervaeus A, Sandeberg Af M, Johansson E, Wettergren L. Perceptions of school among childhood cancer survivors: a comparison with peers. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2015;32:201–8. <https://doi.org/10.1177/1043454214563405>.
- Wiskemann J, Huber G. Physical exercise as adjuvant therapy for patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41(4):321–9.
- Wiskemann J, Kuehl R, Dreger P, Huber G, Kleindienst N, Ulrich CM, Bohus M. Physical exercise training versus relaxation in allogeneic stem cell transplantation (PETRA study) - rationale and design of a randomized trial to evaluate a yearlong exercise intervention on overall survival and side-effects after allogeneic stem cell transplantation. *BMC Cancer*. 2015;15:619.
- World Health Organization (WHO). 2017. http://www.who.int/mental_health/publications/whoqol/en/.

Otwarty dostęp Niniejszy rozdział jest udostępniany na warunkach licencji Creative Commons Attribution 4.0 International (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), która zezwala na wykorzystywanie, udostępnianie, dostosowywanie, rozpowszechnianie i powielanie na dowolnym nośniku i w dowolnym formacie, pod warunkiem odpowiedniego wskazania oryginalnych autorów i źródła, podania łączy do licencji Creative Commons i wskazania, czy wprowadzono jakieś zmiany.

Obrazy czy inne materiały podmiotów zewnętrznych zawarte w tym rozdziale są objęte licencją Creative Commons dotyczącą rozdziału, o ile nie wskazano inaczej w przypadku konkretnego materiału. Jeżeli materiały nie są objęte licencją Creative Commons dotyczącą rozdziału, a ich zamierzone zastosowanie nie jest dozwolone na mocy przepisów ustawowych albo przekracza dozwolone wykorzystanie, należy uzyskać zgodę bezpośrednio od posiadacza praw autorskich.



Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD)

12

John Murray, Jacqui Stringer i Daphna Hutt

Streszczenie

Ostra i przewlekła postać choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (graft-versus-host disease, GvHD) jest główną przyczyną zachorowalności i śmiertelności u pacjentów poddawanych allogenicznemu przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (haematopoietic cell transplantation, HCT) i dotyczy około 30–40% biorców. Celem działań pozostaje profilaktyka, a sytuację zmienia niedawne wprowadzenie cyklofosfamidę po przeszczepieniu od dawcy haploidentycznego. Rozpoznanie GvHD jest skomplikowane, a klasyfikacja i ocena stopnia zaawansowania różnią się w zależności od narzędzia i ośrodka transplantacyjnego. U większości pacjentów, u których występuje GvHD, metodą leczenia pierwszego rzutu zarówno w ostrych, jak i przewlekłych postaciach choroby są nadal kortykosteroidy. Biorcy, którzy są oporni na leki sterydowe o działaniu ogólnoustrojowym mają dostęp do wielu opcji leczenia drugiego i trzeciego rzutu. „Standardowe leczenie” nie zostało jeszcze uzgodnione na całym świecie ze względu na niewystarczające dowody z niewielkich i ograniczonych randomizowanych badań z grupą

kontrolną. Jednakże niedawno przeprowadzone badania REACH (Zeiser i wsp. N Engl J Med. 382(19): 1800-10, 2020; Zeiser i wsp. N Engl J Med. 385(3): 228-38, 2021) oraz ROCKstar (Cutler i wsp. Blood. 38(22):2278–89, 2021) dały klinicystom dostęp do nowych i skutecznych metod leczenia. Leczenie wspomagające ma kluczowe znaczenie, a personel pielęgniarski znajduje się w centrum opieki nad pacjentem i jest w najlepszej pozycji, aby kierować i doradzać pacjentowi i rodzinie w trakcie tego często długotrwałego powikłania.

Słowa kluczowe

Ostra postać choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi · Przewlekła postać choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi

J. Murray (✉) · J. Stringer
The Christie NHS Foundation Trust & The University
of Manchester, School of Medical Sciences,
Manchester, Wielka Brytania
Adres e-mail: j.murray10@nhs.net;
jacqui.stringer3@nhs.net

D. Hutt
Wydział Hematoonkologii i Pediatrii oraz BMT,
Szpital Dziecięcy im. Edmonda i Lily Safra, Sheba
Medical Center, Tel-HaShomer, Izrael
Adres e-mail: dhutt@sheba.health.gov.il

12.1 Czym jest choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi?

12.1.1 Definicje

Ostra postać choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (acute graft versus host disease, aGvHD) jest reakcją komórek odpornościowych dawcy na tkanki gospodarza. Trzy główne tkanki, na które wpływa ostra postać GvHD to skóra, wątroba i przewód pokarmowy (Zeiser 2019).

Przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (chronic graft versus host disease, cGvHD) jest zespołem o zmiennych cechach klinicznych przypominających choroby autoimmunologiczne i inne zaburzenia immunologiczne. Objawy przewlekłej

postaci GvHD mogą być ograniczone do jednego narządu lub miejsca albo mogą być rozległe, co ma poważny wpływ na jakość życia (Jagasia i wsp. 2015).

12.2 Informacje ogólne o GvHD

The *New England Journal of Medicine* w 1957 r. poinformował o przeprowadzonym przez E. D. Thomasa i współpracowników wlewie szpiku kostnego u pacjentów po radioterapii albo chemioterapii. Przedkliniczne badania na zwierzętach wykazały, że przeszczep splenocytów od dawców nieonkogennych szczepów ułatwił regenerację układu krwiotwórczego, ale doprowadził do ciężkiej choroby charakteryzującej się jadłowstrętem, zmniejszoną masą ciała, biegunką, zmatowiałym futrem i ostatecznie zgonem. Została wówczas nazwana chorobą „wtórną” albo „chorobą niedorostka”, później stała się znana jako choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (graft-versus-host disease, GvHD). Było jasne, że objawy nie miały związku z leczeniem kondycjonującym, ale z zespołem o podłożu immunologicznym (Wolff i wsp. 2012).

Zarówno ostra, jak i przewlekła postać choroby GvHD jest główną przyczyną zgonu niezwiązanego z nawrotem choroby i wiąże się z wysoką zachorowalnością, która w coraz większym stopniu wpływa na jakość życia (Gooptu i Antin 2021). Jednak powodzenie allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (haematopoietic stem cell transplant, HSCT) zależy od jednoczesnej reakcji przeszczep przeciwko nowotworowi (graft-versus-tumour, GvT). Choroba aGvHD wiąże się zarówno z zagrożeniami, jak i korzyściami, między którymi przebiega cienka granica. Objawy i skutki uboczne mogą być nieprzyjemne i uciążliwe, a w ciężkich przypadkach mogą zagrażać życiu. Jednak bogata baza dowodów naukowych potwierdza, że określony poziom aGvHD jest korzystny. Stwierdzono, że częstość nawrotów po przeszczepieniu allogenicznym była niższa u pacjentów z aGvHD w porównaniu z pacjentami bez aGvHD (Baron i wsp. 2012). Dlatego szeroko zakrojone strategie immunosupresyjne są mniej korzystne, ponieważ mogą osłabić korzyści płynące z GvT. Znaczny odsetek niepowodzeń leczenia po HSCT stanowią nawroty; w związku z tym strategie zapobiegania GvHD przy minimalnym wpływie na GvT są „świętym Graalem” transplantacji (Magenau i Reddy 2014). Wprowadzenie cyklofosfamidę po przeszczepieniu może być krokiem w kierunku

lepszego profilaktyki i zapobiegania GvHD w szeregu protokołów (Gooptu i Antin 2021).

W przeszłości choroba GvHD była określana jako „ostra” przed upływem 100 dni, a jako „przewlekła” po ich upływie. Jednak od tego czasu uznano, że czasami jej rodzaje mogą „nakładać się na siebie”, w związku z czym do pomocy w ustaleniu diagnozy wykorzystuje się objawy podmiotowe i przedmiotowe. Najczęstszym narządem dotkniętym chorobą jest skóra, następnie przewód pokarmowy, a później wątroba. Zazwyczaj na skórze pojawia się wysypka, która często, ale nie zawsze, pojawia się najpierw na dłoniach i podeszwach stóp i może szybko rozprzestrzeniać się na resztę ciała. Objawy GvHD dotyczące układu pokarmowego i wątroby, takie jak nudności, wymioty, biegunka, nieprawidłowe poziomy enzymów wątrobowych i żółtaczka, są podobne zarówno w ostrej, jak i przewlekłej postaci GvHD.

Zgodnie z konsensusem NIH z 2014 r. aGvHD obejmuje klasyczną postać aGvHD (plamisto-grudkową wysypkę rumieniową, objawy ze strony układu pokarmowego albo cholestazy zapalenie wątroby), występującą w ciągu 100 dni po HCT albo wlewie leukocytów dawcy. Szerokie rozumienie aGvHD obejmuje również przewlekłą, nawracającą postać albo postać o późnym początku, występującą ponad 100 dni po przeszczepieniu albo wlewie leukocytów dawcy. Obecność GvHD bez diagnostycznych albo charakterystycznych objawów cGvHD wpisuje się w szerszą definicję aGvHD (Vigorito i wsp. 2009; Jagasia i wsp. 2015).

12.3 Ostra postać GvHD

Informacje ogólne: aGvHD występuje po allogenicznym przeszczepieniu hematopoetycznych komórek macierzystych i jest reakcją komórek odpornościowych dawcy przeciwko tkankom gospodarza; pozostaje ona główną przyczyną chorobowości i śmiertelności (Greinix 2008). Chemioterapia wysokodawkowa +/- radioterapia powoduje uszkodzenie komórek, co prowadzi do procesu zapalnego; aktywowane limfocyty T dawcy oddziałują z komórkami nabłonkowymi gospodarza. U około 35–50% biorców HSCT rozwinię się aGvHD (Dignan i wsp. 2012). Na rozwój aGvHD może wpływać szereg czynników: źródło komórek macierzystych, wiek pacjenta, schemat kondycjonowania i zastosowana profilaktyka GvHD. Wszystkie postaci aGvHD mogą wiązać się z gorączką z ujemnymi wynikami posiewów. Często wykonuje

się biopsje skóry i tkanki przewodu pokarmowego (rzadziej wątroby), chociaż rozpoznanie aGvHD przeprowadza się co do zasady na podstawie objawów przedmiotowych i podmiotowych. Biopsja jest przydatna, aby pomóc odróżnić tę chorobę od innych schorzeń, które mogą przypominać GvHD, takich jak zakażenie wirusowe (zapalenie wątroby, zapalenie jelita grubego) albo reakcja na lek (powodująca wysypkę na skórze). Zmodyfikowane kryteria Glucksberga-Seattle'a (Przepiorka i wsp. 1995), Międzynarodowy Rejestr Przeszczepów Szpiku Kostnego (International Bone Marrow Transplant Registry, IBMTR) (Rowlings i wsp. 1997) oraz kryteria Mount Sinai aGvHD International Consortium (MAGIC) (Harris i wsp. 2016) są powszechnie stosowane i przedstawiają stopień zaawansowania oraz ocenę (stopień 0–IV) dla każdego narządu i stopnia jego zajęcia. Brak ustandaryzowanej klasyfikacji doprowadził do trudności w porównywaniu grup pacjentów w różnych ośrodkach.

12.4 Patofizjologia GvHD

W latach 60. XX w. Billingham (1966) zaproponował trzy główne zasady rozwoju GvHD. Są to:

1. Obecność komórek immunokompetentnych dawcy.
2. Niezdolność biorcy do odrzucenia komórek dawcy.
3. Różnice w zgodności tkankowej pomiędzy dawcą a biorcą.

Limfocyty T dawcy są obecnie uznawane za odgrywające kluczową rolę w ograniczaniu skutków GvHD po interakcjach z aktywowanymi komórkami prezentującymi antygen gospodarza i dawcy (antigen-presenting cells, APC). Złożona sieć cytokin, chemokin, receptorów komórkowych i podzbiorów komórek odpornościowych moduluje następnie interakcje limfocytów T/APC, które skutkują wystąpieniem i trwaniem GvHD (Magenau i Reddy 2014).

Proces trójfazowy aGvHD:

początkowe uszkodzenie tkanki spowodowane
leczeniem kondycjonującym



aktywacja APC gospodarza



aktywacja, a następnie proliferacja limfocytów T dawcy

Na koniec uwalniane są cytokiny zapalne, takie jak interleukina-1 i czynnik martwicy nowotworów alfa, które powodują martwicę tkanek.

Ostra postać GvHD jest modulowana częściowo przez obecność komórek zdolnych do hamowania odpowiedzi immunologicznej, w szczególności regulatorowych limfocytów T (Magenau i Reddy 2014) (Rys. 12.1).

Zarówno zapobieganie, jak i leczenie aGvHD jest próbą przerwania trzystopniowego cyklu patofizjologicznego. Większość obecnych opcji leczenia aGvHD wpływa na więcej niż jedno zdarzenie w tym cyklu poprzez stosunkowo nieswoiste mechanizmy immunosupresyjne i przeciwzapalne (Greinix 2008).

Kondycjonowanie o zmniejszonej intensywności zwykle obejmuje leki, które zmniejszają liczbę limfocytów T, takie jak Campath-1H albo ATG. Zmniejsza to początkowe ryzyko aGvHD, ale zwiększa ryzyko powikłań infekcyjnych, takich jak CMV, a także ryzyko późnego wystąpienia aGvHD i cGvHD. Nawet u 50% pacjentów aGvHD wystąpi pomimo zastosowania profilaktyki (Mohty i wsp. 2020).

12.4.1 Czynniki ryzyka

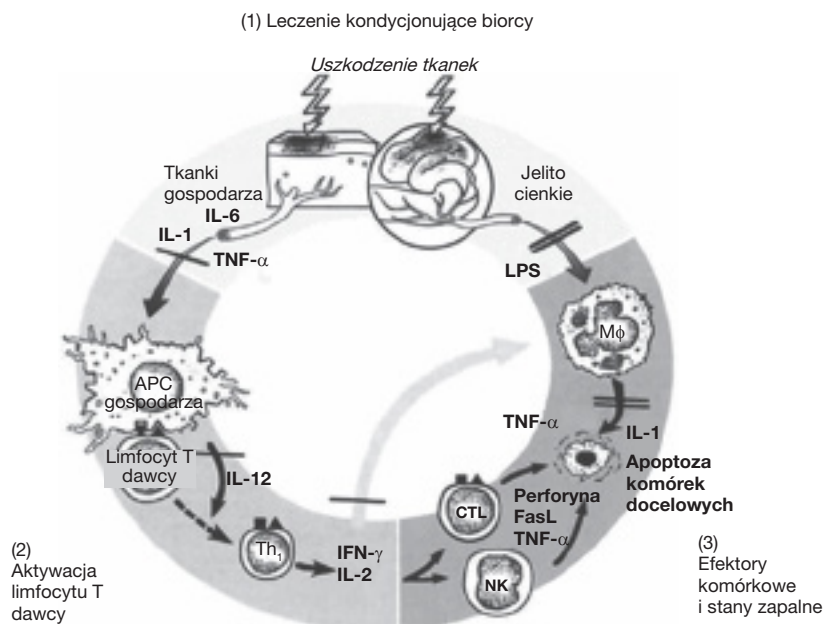
Czynniki, które mogą zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia aGvHD obejmują podeszły wiek biorcy/dawcy i niedopasowanie płci, a szczególnie przypadek, kiedy dawczynią jest wieloródka, a biorcą mężczyzna. Ponadto intensywność schematu przygotowawczego wydaje się korelować ze zwiększoną częstością występowania aGvHD. Efekt ten może wystąpić z powodu większego uszkodzenia tkanek w wyniku stosowania schematu przygotowawczego, predysponującego te tkanki do wystąpienia większego stanu zapalnego z komórek alloreaktywnych. Większe dawki promieniowania prowadzą również do większego nasilenia GvHD. Niedawne wprowadzenie niemieloablacyjnych schematów przygotowawczych doprowadziło do zmniejszenia częstości występowania aGvHD w niektórych badaniach (Jacobsohn i Vogelsang 2007).

12.4.2 Objawy przedmiotowe i podmiotowe aGvHD

12.4.2.1 Skóra

Ostra postać GvHD może powodować wysypkę, która jest zwykle płaska i czerwona i na początku często pojawia się na dłoniach, stopach, wokół uszu i na górnej

Rys. 12.1 Trzy fazy ostrej postaci GvHD według opisu Ferrary i współpracowników (Hill i Ferrara 2000. Powielono za zgodą)



części klatki piersiowej. Może szybko rozprzestrzenić się na całe ciało. Często, ale nie zawsze, powoduje swędzenie i ból i może przypominać oparzenie słoneczne. Może zostać pobrana próbka biopsyjna, ale nie zawsze jest ona pomocna w postawieniu diagnozy. W badaniu można zidentyfikować apoptozę u podstawy sopli naskórkowych, dyskeratozę, egzocytozę limfocytów, limfocyty satelitarne sąsiadujące z wykazującymi dyskeratozę keratynocytami naskórka i okołonaczyniowy naciek limfocytarny w skórze właściwej (Ferrara i Deeg 1991).

12.4.2.2 Układ pokarmowy

Objawy obejmują utratę masy ciała, dyskomfort i ból żołądka, nudności, wymioty i biegunkę. Biegunka może być obfita w wydzielinę i może również powodować krwawienie z owrzodzeń błony śluzowej. Należy wykluczyć skutki leczenia wysokodawkowego i zakażenia. Biopsja w tej grupie pacjentów dostarcza więcej informacji; może wykazywać ciała apoptotyczne przy podstawach krypt, owrzodzenia krypt i spłaszczenie nabłonka powierzchniowego (Dignan i wsp. 2012).

12.4.2.3 Wątroba

Żółtaczka spowodowana hiperbilirubinemią jest cechą charakterystyczną zaawansowanej postaci GvHD wątroby; występuje w jej przypadku cholestatyczny wzorzec wzrostu stężenia bilirubiny sprzężonej, fosfatazy alkalicznej i gamma-

glutamylotranspeptydazy (gamma-glutamyl transpeptidase, GGT) i może być ona związana ze świądem. Możliwy jest szeroki zakres rozpoznaw różnicowych, które należy wziąć pod uwagę i wykluczyć, takich jak choroba zarostowa żył, toksyczność leku i zakażenie. Przeprowadzenie biopsji jest często wyjątkowo trudne ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia, ale jeśli zostanie wykonana, histologia wykaże zapalenie śródbłonka, naciek limfocytarny przestrzeni bramnych, zapalenie okołokomorowe i wyniszczenie przewodu żółciowego wspólnego (Dignan i wsp. 2012).

12.4.3 Klasyfikacja ostrej postaci GvHD: Stopnie I–IV

Ostra postać GvHD wiąże się ze znaczną śmiertelnością okołoprzeszczepową (transplant-related mortality, TRM), przy czym stopnie 0–I (łagodny) stanowią około 28% przypadków, a stopnie II, III i IV (bardzo ciężki) stanowią odpowiednio 43%, 68% i 92% przypadków (Greinix 2008).

12.4.4 Zapobieganie GvHD

Profilaktyka: Profilaktyka GvHD w alloprzeszczepach po kondycjonowaniu pełnej intensywności opiera się na inhibitorach kalcyneuryny (calcineurin inhibitors,

CNI) wraz z metotreksatem (methotrexate, MTX) podawanym krótkookresowo (Gooptu i Antin 2021). Polega na zakłócaniu zależnej od wapnia aktywacji genu interleukiny-2 (IL-2) i metabolizmu de novo puryny. CNI i MTX działają synergistycznie, nieselektywnie hamując aktywację i proliferację limfocytów. Wykazano przewagę skojarzenia cyklosporyny i MTX albo takrolimusu i MTX w profilaktyce aGvHD w porównaniu z dowolną monoterapią (Greinix 2008).

12.4.5 Leki stosowane w profilaktyce GvHD

Poniżej wymieniono standardowe leki stosowane w całej społeczności transplantologicznej.

Cyklosporyna (CsA) jest podawana w postaci wlewu dożylnego rozpoczynającego się zwykle na jeden albo dwa dni przed wlewem HSCT w celu obciążenia krwioobiegu i jest ostatecznie zamieniana na preparat doustny, gdy pacjent jest w stanie ponownie tolerować tabletki. Cyklosporyna wiąże się z cyklofiliną i zapobiega wytwarzaniu jądrowego czynnika aktywowanych limfocytów T (nuclear factor of activated T-cells, NF-AT), który jest jądrowym czynnikiem inicjującym transkrypcję genów limfokin, w tym interleukiny-2 i interferonu gamma. Działanie to prowadzi do zahamowania produkcji cytokin i w konsekwencji do zahamowania aktywacji limfocytów T (Greinix 2008).

Metotreksat (MTX) jest środkiem antyproliferacyjnym podawanym dożylnie w dniach 1, 3, 6 i 11 po HSCT u pacjentów otrzymujących przeszczep po kondycjonowaniu pełnej intensywności. Zapobiega podziałowi i klonalnej ekspansji limfocytów T. Ważne jest, aby przyjąć wszystkie cztery dawki, ale ciężkie zapalenie błony śluzowej (stopnia IV) często uniemożliwia podanie czwartej i ostatniej dawki, której podanie pozostawia się do decyzji lekarza.

Mykofenolan mofetylu (MMF), stosowany głównie w schematach kondycjonowania przeszczepów o zmniejszonej intensywności, jest antymetabolitem, który powoduje niekompetycyjne odwracalne zahamowanie dehydrogenazy inozynomonofosforanu. Prowadzi to do selektywnej inhibicji limfocytów oraz syntezy i proliferacji puryny. W porównaniu ze stosowaniem metotreksatu u pacjentów występuje mniejsze nasilenie zapalenia błony śluzowej i szybsza regeneracja neutrofili (2008).

Takrolimus wiąże się z białkiem FK506 12, innym białkiem niż CsA, ale ich ostateczny wspólny szlak

jest identyczny (Greinix 2008).

Syrolimus jest naturalnym antybiotykiem makrolidowym, który wywiera działanie immunosupresyjne poprzez hamowanie opartych na cytokinach szlaków sygnałowych limfocytów T i B poprzez blokadę mTOR, a dokładnie poprzez hamowanie progresji komórek od fazy G1 do fazy S. Korzyść polega na tym, że syrolimus ma zupełnie inny profil toksyczności niż inhibitory kalcyneuryny i może być stosowany w skojarzeniu z nimi (Dignan i wsp. 2012).

Campath-1H albo alemtuzumab jest podawany w różnych dawkach od 30 do 90 mg i zależy od źródła komórek i stopnia niedopasowania między dawcą a biorcą. Jest niesprzężonym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1 kappa, ukierunkowanym na antygen CD52 na limfocytach T i B, a także na monocytych, makrofagach, eozynofiliach i komórkach dendrytycznych. Główną wadą tego leku jest wzrost zakażeń z powodu przedłużonego okresu limfopenii. Reaktywacje i zakażenia CMV są szczególnie uciążliwe w tej kohorcie pacjentów i wymagają ścisłego nadzoru (Dignan i wsp. 2012).

Globulina antytymocytna (anti-thymocyte globulin, ATG) zmniejsza liczbę limfocytów T, a także prowadzi do infekcji wirusowych. Reaktywacje wirusa Epsteina-Barr (EBV) mogą być problematyczne i prowadzić do potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej (post-transplant lymphoproliferative disease, PTLD).

Cyklofosfamid po przeszczepieniu (PT-Cy) jest stosowany w przeszczepieniach od dawców haploidentycznych i umożliwia przeszczepienie od dawcy niezgodnego, przeciwdziałając zarówno odrzuceniu przez gospodarza, jak i GvHD.

Abatacept jest białkiem fuzyjnym, które selektywnie hamuje kostymulację limfocytów T i jest skuteczne w profilaktyce aGvHD (Ngwube i wsp. 2020).

12.4.5.1 Wstępne leczenie ostrej postaci GvHD

Pomimo ostatnich postępów w zrozumieniu i leczeniu GvHD, leki sterydowe pozostają najlepszą metodą leczenia pierwszego rzutu. Mechanizm działania leków sterydowych w leczeniu aGvHD jest niejasny, ale najprawdopodobniej związany jest z supresją cytokin, na przykład zapobieganiem syntezie interleukiny-1 przez komórki prezentujące antygen i aktywność limfocytów (Greinix 2008).

Stopień I: nie powinien wymagać leczenia ogólnoustrojowego. Jeśli poziom CsA jest zoptymalizowany, można zastosować miejscowo leki sterydowe w połączeniu z emolientem i lekiem przeciwhistaminowym na świąd skóry.

Stopień II: choroba w stopniu II albo wyższym prawdopodobnie będzie wymagać leczenia ogólnoustrojowego. Jeśli po optymalizacji CNI i leczeniu miejscowym u pacjenta następuje progresja ze stopnia I do II, wskazane jest stosowanie kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym. U pacjentów z objawami stopnia II należy rozpocząć stosowanie leków sterydowych o działaniu ogólnoustrojowym ze względu na ich właściwości przeciwzapalne i postępować zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi dawkowania. Niektórzy pacjenci z objawami ze strony układu pokarmowego mogą odnieść korzyść ze stosowania budezonidu jako leczenia ograniczającego stosowanie sterydów, ponieważ jest on uważany za niewchłaniałą metodę leczenia.

Stopnie III i IV: wymagają leczenia lekami sterydowymi o działaniu ogólnoustrojowym. Jeśli objawy ze strony układu pokarmowego są głównym problemem, wówczas leki sterydowe należy podawać dożylnie, aby zapobiec ograniczeniom wchłaniania z powodu wymiotów, biegunki i nieprawidłowej błony śluzowej.

Leki sterydowe stanowią skuteczną metodę leczenia u około 40% osób, przy czym u 30% występuje długotrwała odpowiedź, a prawdopodobieństwo przeżycia po jednym roku wynosi u nich 53%; skóra wykazuje odpowiedź na leczenie na poziomie 40%, w przypadku osób z zajęciem wątroby wskaźnik odpowiedzi wynosi 15–35%, a w przypadku przewodu pokarmowego 45%. Im niższy stopień aGvHD i im mniej narządów jest dotkniętych chorobą, tym lepsza reakcja na leki sterydowe (Greinix 2008). Mohty i wsp. (2020) sugerują, że oporność na kortykosteroidy występuje po trzech dniach leczenia metyloprednizolonem w dawce 2 mg/kg albo w przypadku braku poprawy po siedmiu dniach albo progresji do nowego narządu albo wznowy w trakcie albo po zmniejszeniu dawki.

12.4.6 Metody leczenia drugiego rzutu aGvHD

Po niepowodzeniu leczenia pierwszego rzutu istnieje wiele innych opcji, takich jak:

Ruksolitynib: dopuszczony w Stanach Zjednoczonych w maju 2019 r. do stosowania w leczeniu GvHD odpornej na leczenie kortykosteroidami u osób dorosłych i dzieci w wieku powyżej 12 lat. Badanie REACH 1 dostarczyło dowodów klinicznych (Jagasia i wsp. 2020) i zostało potwierdzone przez badanie REACH 2 dotyczące stosowania ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną metodą leczenia. Ruksolitynib jest ukierunkowany na kilka szlaków sygnałowych i może powodować neutropenię oraz zwiększać ryzyko zakażenia (Wolff i wsp. 2021).

Fotofereza pozaustrojowa: 8-metoksypsoralen (8-MOP) to fotoaktywowany lek, który kowalencyjnie wiąże się z zasadami pirymidynowymi DNA, cząsteczkami powierzchni komórkowej i składnikami cytoplazmatycznymi w wystawionych na jego działanie jądrzystych białych krwinkach, powodując zmiany prowadzące do ich śmierci. Jest on dodawany do krwi pacjenta po pobraniu jej przez separator komórek; komórki są następnie wystawiane na działanie światła ultrafioletowego A (UVA) i przetaczane ponownie pacjentowi. Po taki przetoczeniu komórki ulegają apoptozie w ciągu kolejnych 24–48 godzin. Mechanizm działania nie jest obecnie w pełni poznany (Cho i wsp. 2018). Ponowny wlew, a następnie fagocytoza przez komórki prezentujące antygen (antigen-presenting cells, APC) mogą regulować homeostazę immunologiczną poprzez modulację produkcji cytokin i indukcję tolerancji APC (Bładon i Taylor 2006). ECP jest bezpieczną metodą leczenia, ponieważ wiąże się ze stosunkowo minimalnymi skutkami ubocznymi: niedociśnieniem, gorączką, spadkiem stężenia hemoglobiny, światłowstrętem i zmęczeniem po zabiegu. Procedura jest wykonywana w większości ośrodków przez wysoko wykwalifikowany personel pielęgniarski przeprowadzający aferezę.

Pozostałe metody leczenia drugiego i trzeciego rzutu zostały omówione poniżej.

<i>Metody leczenia drugiego rzutu</i>				
Martwica przeciwnowotworowa	Infliksymab	Etanercept		
Komórki docelowe u ssaków, inhibitory rapamycyny mTOR	Syrolimus			
<i>Metody leczenia trzeciego rzutu</i>				
Przeciwciała przeciw receptorowi interleukiny-2	Daklizumab	Denileukin difitox	Inolimomab	Bazyliksymab
Mezenchymalne komórki macierzyste (MSC)				
Alemtuzumab				
Pentostatyna				
Metotreksat				
Inhibitor kinazy tyrozynowej	Imatinib			

Często przed przejściem do leczenia trzeciego rzutu stosuje się co najmniej dwie metody leczenia drugiego rzutu

12.4.7 Uwagi dotyczące opieki pielęgniarskiej w przypadku aGvHD

Oprócz leczenia ogólnoustrojowego dostępne są często techniki leczenia miejscowego, a także opieka ogólna, którą personel pielęgniarski może zapewnić pacjentom, i która może przyczynić się do złagodzenia często uciążliwych objawów aGvHD. Poniżej przedstawiono kilka kwestii, które należy wziąć pod uwagę podczas opieki nad pacjentami z aGvHD wpływającą na ich skórę albo układ pokarmowy.

12.4.8 Skóra

Podstawowa pielęgnacja skóry

Kluczowym problemem u pacjentów ze skórą postacią aGvHD jest zachowanie integralności skóry, a kluczową kwestią jest tu: Regularne stosowanie preferowanych emolientów (np. QV, Hydromol, Diprobase). Zaleca się nałożenie cienkiej warstwy (na tyle, aby skóra wyglądała na „błyszczącą”), w kierunku wzrostu włosów. Należy się starać unikać wcierania, ponieważ zwiększy to ból albo świąd. Odnosnie do ilości zaleca się, aby osoba dorosła stosowała średnio 500 g/tydzień, a dziecko 250 g/tydzień. Zaleca się stosowanie preparatów do kąpieli/pod prysznic (np. Dermol, QV, Hydromol) zamiast mydła, używanie filtrów przeciwsłonecznych o wysokim stopniu ochrony SPF (np. SunSense SPF 50+) i miejscowe stosowanie środków

przeciwświądowych (np. Dermacool 0,5–1%) w razie potrzeby. Jeśli skóra nadal się łuszczy, pacjentowi można zasugerować, aby oprócz emolientów stosował lipidy (np. olej kokosowy). Kremy o równie dobrej jakości zawierające żel aloesowy mają często bardzo łagodzące właściwości (uwaga: nie należy używać samego żelu aloesowego, ponieważ wysuszy to skórę). Należy zalecić miejscową immunomodulację (np. krem sterydowy/takrolimus) zgodnie z lokalnym protokołem; istnieje jednak kilka ogólnych zasad dotyczących stosowania leków sterydowych podawanych miejscowo: należy wziąć pod uwagę siłę/czas działania stosowanego produktu w zależności od wieku pacjenta i obszaru ciała, na który jest nakładany. Zawsze nakładać cienką warstwę – zwykle wystarczy raz na dobę. Jeżeli na skórze występują pęcherze albo jest sucha/łuszcząca się, preferowane jest stosowanie maści. Leków sterydowych nie należy stosować jednocześnie z emolientami (konieczna jest co najmniej 30-minutowa przerwa), aby zapewnić skuteczne wchłanianie; należy także pamiętać, że uszkodzenie skóry stanowi przeciwwskazanie do stosowania.

Miejscowe leczenie określonych stadiów postaci skórnej aGvHD/wysypki plamisto-grudkowej (świądowa/bolesna).

Emolienty są kluczowe dla leczenia na wszystkich etapach. W przypadku skóry wrażliwej i podrażnionej zbyt gęsty emolient nie będzie stosowany, z kolei zbyt „rzadki” będzie postrzegany jako nieskuteczny.

Leki sterydowe do stosowania miejscowego: każdy szpital ma własny protokół przepisywania leków

sterydowych do stosowania miejscowego i należy go przestrzegać.

Krem mentolowy (0,5–1%, np. Dermacool) może być przydatny w łagodzeniu bólu i świądu skóry, ale musi być stosowany ostrożnie, ponieważ może sprawić, że pacjent będzie odczuwał silne zimno przy stosowaniu na dużą powierzchnię, w związku z czym lepiej jest go stosować tylko na ogniskach skrajnego świądu/bólu.

Odzież z jedwabiu klasy medycznej (np. Dernasilk, Espere Healthcare): ważne jest, aby zapoznać się z holistyczną opieką nad pacjentem. Wiele materiałów odzieżowych może powodować podrażnienia – nawet materiały naturalne, takie jak bawełna. W przypadku rozległych obszarów tułowia dotkniętych chorobą warto zasugerować użycie jedwabiu klasy medycznej, ponieważ jest on produkowany z myślą o zminimalizowaniu podrażnień, a w niektórych krajach może być wydany na receptę. Jeśli nie jest to możliwe, jako alternatywę można zaproponować odzież wykonaną z bambusa.

Szpital może posiadać protokół przeznaczony specjalnie dla pacjentów z pęcherzami i łuszczeniem się skóry, a leczenie byłoby podobne do leczenia osób cierpiących na poważne oparzenia. Przykładowo, można przepłukać skórę wodą jałową, nałożyć krem antybakteryjny (np. flamazyne) i chronić obszar przed powietrzem w celu zminimalizowania bólu i ryzyka zakażenia. Krem można nałożyć bezpośrednio na jałową przezroczystą gazę i owinąć ją wokół pacjenta, aby zapobiec urazom.

12.4.9 Układ pokarmowy

Pacjenci, u których wystąpią objawy ze strony układu pokarmowego wpływające na górny i dolny odcinek przewodu pokarmowego oraz wątrobę, mogą mieć wiele problemów: zmniejszony apetyt, wzdęcia i wczesne uczucie sytości z nudnościami i częstymi odruchami wymiotnymi albo wymiotami oraz dyskomfort w jamie brzusznej związany z bólem wątroby albo w wyniku zwiększonej aktywności jelit. Pielęgniarki powinny zadbać o wysyłanie próbek kału do badań w celu wykluczenia składników zakaźnych. Po ich wykluczeniu i rozpoczęciu leczenia opieka pielęgniarska może pomóc w szybszym powrocie do zdrowia i utrzymaniu masy ciała. Podstawowe znaczenie ma zapewnienie odpowiedniej ilości pokarmów przyjmowanych drogą doustną z wysokokalorycznymi suplementami i ścisłą równowagą płynów. Jeśli powyższe

działania nie są wystarczające, należy wziąć pod uwagę opcje żywienia dojelitowego albo dożylnego całkowitego żywienia pozajelitowego w perspektywie krótkoterminowej w celu umożliwienia odpoczynku jelita; w perspektywie długoterminowej stosowane są procedury takie jak gastrostomia wprowadzona pod kontrolą radiologiczną (radiologically inserted gastrostomy, RIG). Pacjentom z zaburzeniami górnego odcinka przewodu pokarmowego, nudnościami i wymiotami należy doradzić częste spożywanie niewielkich posiłków oraz stosowanie suplementów. W przypadku świądu związanego z żółtaczką można zastosować miejscowe albo doustne leki przeciwhistaminowe. Pacjenci, u których wystąpi aGvHD przewodu pokarmowego stopnia IV mogą czerpać korzyści z wyrobów do pobierania kału typu flexi-seal w przypadku dużej ilości wydalanego kału.

12.5 Przewlekła postać choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi

Przewlekła postać GvHD jest poważnym i zagrażającym życiu schorzeniem i stanowi główną przyczynę późnej zachorowalności i śmiertelności po allogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych, występującym u 30–70% pacjentów (Miklos i wsp. 2017). Częstość występowania i nasilenie przewlekłej postaci GvHD wzrosły wraz ze stosowaniem HSCT w leczeniu pacjentów w podeszłym wieku, powszechnym użyciem zmobilizowanych komórek krwi zamiast szpiku do przeszczepiania oraz poprawą wskaźników przeżycia w trakcie pierwszych kilku miesięcy po alloprzeszczepie. Zapobieganie cGvHD pozostaje wyzwaniem (Inamoto i wsp. 2021). Choroba ta zwykle występuje w ciągu pierwszych 12 miesięcy po przeszczepieniu; można ją zaobserwować najwcześniej po dwóch miesiącach i nawet po siedmiu latach; wystąpienie po upływie ponad jednego roku od przeszczepienia ma miejsce w <10% przypadków (Flowers i Martin 2015). Główną przyczyną zgonów w tej grupie pacjentów pozostaje ryzyko zakażenia z powodu opóźnienia rekonstrukcji immunologicznej i stosowania leków immunosupresyjnych w leczeniu cGvHD (Couriel i wsp. 2006). Postępy w leczeniu wspomagającym zmniejszyły zachorowalność, ale przeżywalność nie zmieniła się znacząco od lat 80. XX w. Wskaźnik pięcioletniego przeżycia w przypadku pacjentów z cGvHD wynosi 40–70%, przy czym tylko u 50% immunosupresja zostaje zatrzymana po

pięciu latach, a 10% wymaga leczenia po tym czasie. Pozostałe 40% albo umiera, albo rozwija się u nich kolejny nowotwór złośliwy, zanim cGvHD ustąpi (Martin i wsp. 2006).

12.6 Ocena przewlekłej postaci GvHD

W przeszłości, jeśli u pacjentów wystąpiły objawy przedmiotowe i podmiotowe GvHD po 100 dniach, postać choroby była określana jako przewlekła, nawet jeśli z klinicznego punktu widzenia u pacjenta wydawały się występować cechy ostrej postaci choroby. Kryteria rozpoznania cGvHD opierają się na zmianach patologicznych zachodzących w skórze, płucach, błonach śluzowych, przewodzie pokarmowym i układzie mięśniowo-szkieletowym (Greinix 2008).

Przewlekła postać GvHD obejmuje klasyczną postać GvHD, z objawami, które można przypisać tylko cGvHD; jednak obejmuje również zespół nakładania, który wiąże się z diagnostycznymi albo charakterystycznymi objawami cGvHD wraz z cechami typowymi dla aGvHD (Vigorito i wsp. 2009).

Narodowy Instytut Zdrowia (National Institute of Health, NIH) opisał wiarygodny i powtarzalny system punktacji do oceny nasilenia dla poszczególnych narządów, obejmujący cztery stopnie (wynik 0–3):

- Brak; wynik 0.
- Nasilenie łagodne (brak istotnego zakłócenia czynności życia codziennego); wynik 1.
- Nasilenie umiarkowane (znaczne zakłócenie czynności życia codziennego); wynik 2.
- Nasilenie ciężkie (poważne zakłócenie czynności życia codziennego); wynik 3.

Ocena kliniczna opisuje, jaki wpływ na pacjenta ma niezdolność do wykonywania czynności dnia codziennego. Ocena ta obejmuje zajęcie poszczególnych narządów i lokalizacji. Przykładowo, jeśli pacjent jest niezdolny do pracy z powodu utraty wzroku, ocena wyniesie 3, nasilenie ciężkie (Carpenter 2011). Ocenę należy przeprowadzić na początku po trzech miesiącach od przeszczepu, a następnie w odstępach trzymiesięcznych, częściej w przypadku stwierdzenia nowych objawów przedmiotowych albo podmiotowych albo zmiany metody leczenia.

W 2014 r. NIH przedstawił Sprawozdanie grupy roboczej ds. diagnozy i oceny stopnia zaawansowania. Dokonano przeglądu kryteriów diagnostycznych dotyczących zajęcia jamy ustnej, oczu, narządów płciowych i płuc. Usunięto test Schirmera i dodano zalecenie oceny okulistycznej. Ponadto, jeśli można jednoznacznie wyjaśnić konkretną nieprawidłowość, która nie jest GvHD, należy uznać, że narząd ten nie jest dotknięty GvHD (Jagasia i wsp. 2015). Wczesne rozpoznanie jest ważne, a NIH opublikował serię prac w 2021 r. (Inamoto i wsp. 2021) opisujących cechy, które nie spełniały jeszcze kryteriów NIH 2014. Miało to na celu umożliwienie mniej doświadczonym lekarzom dokonanie rozpoznań i odpowiednich skierowań. Pojawiły się również opisy wykorzystania narzędzi elektronicznych takich jak aplikacja eGvHD do pomocy we wcześniejszym rozpoznawaniu (Kitko i wsp. 2021).

Przewlekła postać GvHD często występuje u pacjentów, u których wcześniej występowała aGvHD, chociaż nie jest to po prostu przypadek rozwoju z jednej postaci do drugiej. Przewlekła postać GvHD zwykle występuje w ciągu trzech lat od alloprzeszczepu; obejmuje dysregulację układu odpornościowego i zróżnicowane objawy, które przypominają choroby autoimmunologiczne, takie jak zespół Sjögrena, pierwotna marskość żółciowa wątroby, zespół wyniszczenia, zarostowe zapalenie oskrzelików, cytopenia immunologiczna i przewlekły niedobór odporności (Jagasia i wsp. 2015).

Choroba może zająć pojedynczy narząd i może następnie przechodzić do innych narządów; cGvHD prawie zawsze wpływa na wiele miejsc w organizmie, co ma duży wpływ na jakość życia pacjenta. Istnieje szeroki zakres stopni nasilenia i pogarszania jakości życia pacjentów, przy czym niektóre objawy są bardziej problematyczne w leczeniu (Flowers i Martin 2015).

12.6.1 Rozpoznanie cGvHD

Grupa robocza NIH 2014 sugeruje, aby rozpoznanie cGvHD następowało gdy obecny jest co najmniej jeden objaw diagnostyczny cGvHD albo co najmniej jeden charakterystyczny objaw, przy czym ten ostatni powinien zostać potwierdzony odpowiednim wynikiem biopsji, badań laboratoryjnych, oceny specjalisty albo badań radiologicznych w tym samym albo innym narządzie, chyba że określono inaczej.

W przypadku każdego narządu branego pod uwagę przy rozpoznawaniu cGvHD ważne jest, aby wykluczyć inne przyczyny objawów, takie jak zakażenie, nawrót nowotworu złośliwego albo nowy nowotwór złośliwy (Jagasia i wsp. 2015). Cechy stanu chorobowego powinny również odróżniać się od typowego zapalenia skóry, zapalenia jelit i cholestatycznych objawów dotyczących wątroby charakterystycznych dla aGvHD (pełne tabele oceny znajdują się w Załączniku 12.A.2).

12.6.2 Przewlekła postać GvHD skóry

Do klinicznego rozpoznania cGvHD skóry potrzebne są objawy poikilodermii, wykwyty podobne do liszaja płaskiego, cechy głębokiego stwardnienia, cechy powierzchownego stwardnienia podobne do twardziny ograniczonej czy zmiany podobne do liszaja twardzinowego (Jagasia i wsp. 2015). Podczas oceny skóry analizuje się cztery anatomiczne poziomy zajęcia, a wynik opiera się na odsetku zajętego obszaru i rozróżnieniu między cechami niestwardnieniowymi i stwardnieniowymi:

1. Wysypka rumieniowata (zajęcie naskórka).
2. Stwardnienie ruchome (zajęcie skóry).
3. Stwardnienie nieruchome, zwłóknienie skóry albo zajęcie tkanki podskórnej i powięzi (zajęcie podskórne).
4. Owrzodzenie (utrata pełnej grubości tkanki naskórka).

Punkty 1–3 są oceniane przy użyciu skali powierzchni ciała „zasada 9”. Miejscowe zajęcie skóry poniżej 20% powierzchni ciała i brak cech stwardnienia klasyfikuje się jako postać „łagodną”. Zajęcie skóry od 20% do 50% klasyfikuje się jako postać „umiarkowaną”, a ponad 50% jako „ciężką” (Greinix 2008). Ten system oceny jest skuteczny u dorosłych, ale mniej skuteczny u dzieci; niemniej jednak stosuje się go u dzieci w wieku powyżej jednego roku. Owrzodzenia rejestruje się, mierząc średnicę największego wrzodu (Pavletic i wsp. 2006). Skóra jest często bardzo krucha i łatwo ulega uszkodzeniu, czemu towarzyszy słabe gojenie się rany. Charakterystycznymi cechami cGvHD, których nie obserwuje się w aGvHD, są depigmentacja, chociaż występuje ona stopniowo i może być widoczna dopiero po długim czasie, oraz zmiany grudkowo-luszkowe, chociaż samo to nie wystarcza do rozpoznania. Należy je analizować w połączeniu z innymi objawami albo potwierdzić biopsją. Cechy wspólne zarówno ostrej, jak i przewlekłej postaci GvHD to rumień, wysypka grudkowo-plamista i świąd (Jagasia i wsp. 2015).

Świąd to powszechny objaw, w związku z czym należy go zarejestrować za pomocą skali nasilenia 1–10, pytając pacjenta, jaki był najwyższy wskaźnik w tym tygodniu (Pavletic i wsp. 2006).

Charakterystycznymi objawami cGvHD paznokci są podłużne bruzdy, rozszczepienia albo łamliwość, onycholiza i utrata paznokci; objawy te zwykle występują symetrycznie i obejmują większość paznokci (Jagasia i wsp. 2015).

Utrata włosów to objaw cGvHD, który może być druzgocący dla pacjentów; w tym kontekście jest uważana za cechę charakterystyczną. Włosy często odrastały po chemioterapii albo radioterapii, a utrata jest często niejednolita i występuje na całym ciele. Pacjenci mogą cierpieć na przedwczesne siwienie, przerzedzenie albo łamliwość włosów (Jagasia i wsp. 2015).

12.6.3 Przewlekła postać GvHD jamy ustnej

Pacjenci z cGvHD jamy ustnej skarżą się na ból w jamie ustnej, podobny do bólu odczuwanego w przebiegu zapalenia błony śluzowej jamy ustnej po chemioterapii/ radioterapii. Tolerancja pikantnych potraw jest niska, poparzenia pastą do zębów są powszechne, a picie gorących napojów, jak herbata i kawa, jest prawie niemożliwe. Ważne jest, aby wykluczyć zakażenie, ponieważ spowoduje to nasilenie bólu. Należy często pobierać wymazy w kierunku zakażenia wirusowego, bakteryjnego i grzybiczego i niezwłocznie reagować. Aby wspomóc leczenie bólu w jamie ustnej, można stosować Caphosol, Gelclair, lidokainę, paracetamol w sprayu i płyn do płukania jamy ustnej Difflam.

Należy zalecić pacjentom częste płukanie ust po jedzeniu zwykłą wodą, aby usunąć wszelkie zanieczyszczenia. Odświeża ona jamę ustną i ma neutralne pH równe 7, a płukanie jest komfortowe. Należy zachęcać do stosowania produktów wspomagających produkcję śliny, ponieważ błona śluzowa jest zwykle bardzo sucha. Można stosować sztuczną ślinę albo gumę bez cukru, a w niektórych ośrodkach pilokarpinę.

Wiele leków może powodować skutki uboczne przyczyniające się do suchości w jamie ustnej. Należy sprawdzić, czy istnieją jakiegokolwiek alternatywne metody, które można przepisać pacjentowi.

Wczesne skierowanie do dentysty ma kluczowe znaczenie, ponieważ ryzyko próchnicy zębów i wtórnych nowotworów jamy ustnej jest większe u pacjentów z GvHD jamy ustnej. Należy zalecić wykonywanie regularnych ćwiczeń jamy ustnej w celu zmniejszenia ryzyka przykurców.

Jama ustna jest najczęstszym miejscem zajęcia przez cGvHD u pacjentów, którzy otrzymali komórki macierzyste pochodzące ze szpiku kostnego, a drugim pod względem kolejności w przypadku pacjentów po przeszczepieniu PBSC (Meier i wsp. 2011). Ocena jamy ustnej i błony śluzowej jamy ustnej obejmuje trzy elementy:

1. zajęcie śluzówki,
2. zajęcie ślinianek,
3. stwardnienie jamy ustnej i otaczających tkanek (Couriel i wsp. 2006).

Kliniczne cechy diagnostyczne w obrębie jamy ustnej obejmują zmiany podobne do liszaja płaskiego. Opisuje się je jako białe linie i zmiany koronkowe albo zmiany podobne do osadu. Mogą wystąpić na każdej powierzchni jamy ustnej, w tym na języku i wargach. Jama ustna jest wysuszona (kserostomia) i występują w niej śluzowiaki, atrofia błony śluzowej, owrzodzenia i błony rzekome. Typowe cechy ostrej i przewlekłej postaci GvHD to zapalenie dziąseł, zapalenie błony śluzowej, rumień i ból (Jagasia i wsp. 2015). Jeśli nowe zmiany pojawiają się po upływie ponad trzech lat po przeszczepieniu, należy przy pomocy biopsji wykluczyć wtórny nowotwór złośliwy. Zmiana często zaczyna się jako leukoplakia; może być mylona z cGvHD, ale może być rakiem kolczystokomórkowym (squamous cell carcinoma, SCC) (Couriel i wsp. 2006).

Przewlekła postać GvHD jamy ustnej jest oceniana w podziale na trzy obszary przy użyciu standardowej skali 0–3, uwzględniającej odsetek zajętego obszaru:

1. rumień,
2. liszaj,
3. owrzodzenia.

Wrażliwość jamy ustnej jest mierzona w systemie samooceny w skali od 1 do 10 poprzez określenie najgorszego – najwyższego – wyniku, jaki odnotowano w ostatnim tygodniu (Pavletic i wsp. 2006). Konsekwencje cGvHD jamy ustnej w przypadkach hiposalivacji i kserostomii są związane z funkcją śliny i jej brakiem. Może dojść do osłabienia ochrony przed zakażeniami jamy ustnej oraz mechanicznymi i chemicznymi urazami nabłonka. Remineralizacja jest zaburzona, co może prowadzić do próchnicy zębów, mowa może ulec zmianie, mogą również wystąpić trudności z jedzeniem (Meier i wsp. 2011; Treister i wsp. 2013).

12.6.4 Przewlekła postać GvHD oczu

Nowy przypadek suchości lub bólu oka lub uczucia piasku pod powiekami z bliznowatym zapaleniem spojówek, suchym zapaleniem rogówki i spojówki oraz zlewającymi się obszarami punktowej keratopatii są cechami charakterystycznymi i mogą występować samodzielnie bez żadnej innej aktywnej postaci cGvHD (Couriel i wsp. 2006). Za objawy zespołu suchego oka odpowiada zaburzenie funkcji albo uszkodzenie gruczołu łzowego (Pavletic i wsp. 2006). Należy dokonać oceny pod kątem wystąpienia zakażenia i leczyć je, jeśli zostanie stwierdzone. Pacjenci mogą opisywać światłowstręt, pieczenie, podrażnienie, ból, uczucie obecności ciała obcego, nieostre widzenie i paradoksalnie nadmierne łzawienie.

Ocena oczu opiera się na częstości stosowania kropli do oczu i występowaniu suchego zapalenia rogówki i spojówki. Bezobjawowe suche zapalenie rogówki i spojówki albo potrzeba stosowania kropli do oczu rzadziej niż trzy razy na dobę klasyfikuje się jako „łagodne”, zaś jego objawowa postać i potrzeba stosowania kropli do oczu częściej niż trzy razy na dobę oraz ewentualnie zatyczek punktów łzowych jako „umiarkowane”. Osoby z „ciężką” postacią cGvHD oczu nie są w stanie pracować z powodu objawów okulistycznych, potrzebują specjalnych rozwiązań takich jak ciemne okulary w celu złagodzenia bólu albo występuje u nich utrata widzenia z powodu suchego zapalenia rogówki i spojówki (Greinix 2008).

12.6.5 Przewlekła postać GvHD narządów płciowych

Pacjenci, którzy cierpią na cGvHD jamy ustnej albo skóry są również bardzo narażeni na pewien stopień cGvHD narządów płciowych. Dotyczy to zarówno mężczyzn jak i kobiet, a liczba zidentyfikowanych przypadków jest znacznie zaniżona. Niektóre podstawowe czynności ze strony personelu pielęgnarskiego mogą pomóc w złagodzeniu objawów bólu i dyskomfortu. Pierwszym krokiem jest spytanie pacjentów, czy stanowi to dla nich problem, ponieważ pacjenci często niechętnie wspominają o problemach z narządami płciowymi zespołowi medycznemu. U kobiet występują bliznowacenie pochwy i zrosty łechtaczki/warg sromowych, a u mężczyzn stulejka albo bliznowacenie cewki moczowej/ujęcia cewki moczowej. U obu płci

cechami diagnostycznymi są zmiany podobne do liszaja płaskiego i liszaja twardzinowego. Ze względu na zaniżone zgłaszanie objawów istotne jest, aby pacjenci byli badani pod kątem wczesnych objawów, zwłaszcza w przypadku występowania cech w obrębie jamy ustnej. Badania sugerują, że 3–15% kobiet ma cGvHD sromu albo pochwy (Couriel i wsp. 2006). Rozpoznanie w dużej mierze opiera się na zgłaszaniu objawów przedmiotowych i podmiotowych. Objawy u kobiet mogą obejmować suchotę, pieczenie, świąd, ból przy dotyku, dysurię i dyspareunię. Objawy obejmują niejednolity albo uogólniony rumień, nadżerki albo pęknięcia błony śluzowej, resorpcję warg sromowych, obwodowe zwłóknienie ścian pochwy, skrócenie pochwy i całkowite zwężenie pochwy. Zająęcie żeńskich narządów płciowych jest oceniane jako „łagodne”, jeśli występuje rumień na powierzchniach śluzówki sromu, liszaj płaski sromu albo liszaj twardzinowy sromu. Stan obejmujący nadżerkowe zmiany zapalne błony śluzowej sromu albo pęknięcia w fałdach sromu jest oceniany jako „umiarkowane”. Na nasilenie ciężkie wskazuje wystąpienie zrostu warg sromowych lub łechtaczki, włóknistych zrostów pochwy, obwodowego zwłóknienia ścian pochwy, skrócenia pochwy, innych zmian zrostowych, gęstych zmian stwardnieniowych i całkowitego zwężenia pochwy (Couriel i wsp. 2006).

W przypadku braku objawów diagnostycznych cGvHD w innych narządach zdecydowanie zaleca się potwierdzenie rozpoznania wynikami badania histologicznego i wykluczenie niedoboru estrogenów albo zakażenia drożdżakowego, wirusem HPV albo bakteryjnego (Couriel i wsp. 2006). Należy wdrożyć ścieżkę skierowania do lekarza ginekologa, w miarę możliwości zainteresowanego oceną takich pacjentek.

Istnieje wiele metod leczenia, które mogą przynieść pewne korzyści w zakresie objawów. Ryzyko przykurczów można zminimalizować poprzez stosowanie emolientu w okolicy sromu oraz rozszerzaczy ze środkiem poślizgowym, takim jak oliwa z oliwek albo olej kokosowy. Preparaty nawilżające do pochwy mogą zwiększyć poczucie komfortu. Personel pielęgniarstwa może zainicjować skierowanie do endokrynologa w celu omówienia hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) z zastosowaniem estrogenów. Należy unikać mechanicznych i chemicznych czynników drażniących. Zaleca się mycie ciepłą wodą, w razie potrzeby za pomocą produktów takich jak Oilatum albo Dermol (zamiast mydła), mycie w kierunku od przodu do tyłu, a następnie suszenie na powietrzu. Żele bakteriostatyczne, takie jak Replens, mogą być stosowane w pochwie w celu zapewnienia komfortu, ponieważ przylegają do ścian pochwy i działają długotrwale. Do miejscowego leczenia sromu i pochwy można stosować krem sterydowy/immunosupresyjny. W skrajnych przypadkach konieczne mogą być interwencje chirurgiczne w celu uwolnienia zwężeń i zrostów. We wszystkich przypadkach, zwłaszcza

jeśli kobieta nie jest aktywna seksualnie, sposobem na utrzymanie drożności i objętości pochwy jest stosowanie rozszerzacza pokrytego substancją lipidową, taką jak olej kokosowy. Mężczyźni mogą odczuwać ból podczas stosunku płciowego i pieczenie podczas mikcji. Objawy obejmują nieinfekcyjne zapalenie żołądki przełyku i napletka, cechy podobne do liszaja twardzinowego albo liszaja płaskiego, stulejkę albo bliznowacenie bądź zwężenie ujścia cewki moczowej (Jagasia i wsp. 2015). Objawy cech przypominających liszaj płaski są klasyfikowane jako „łagodne”, cechy przypominające liszaj twardzinowy albo umiarkowany rumień jako „umiarkowane”, a „ciężkimi” objawami są stulejka albo bliznowacenie cewki moczowej. Zaleca się stosowanie emolientu oraz prawidłową higienę, aby zmniejszyć napięcie napletka.

Wizerunek własnego ciała i zaburzenia funkcji seksualnych są istotnymi problemami po przeszczepieniu zarówno dla mężczyzn jak i kobiet i są szczególnie problematyczne w przypadku wystąpienia cGvHD. Doradztwo i wczesne włączenie świadczeń z zakresu psychoonkologii są ważne, aby pomóc w utrzymaniu normalności w nietypowej sytuacji.

W pierwszym badaniu serii przypadków opisującym GvHD w obrębie sromu i pochwy w populacji pacjentek pediatrycznych oraz młodych dorosłych 42% pacjentek nie miało objawów w momencie rozpoznania. Może to być spowodowane niezrozumieniem i zaniżonym zgłaszaniem objawów ze strony narządów płciowych u pacjentów pediatrycznych. Może to wskazywać na fakt, że pacjentki pediatryczne są bardziej narażone na opóźnione rozpoznanie albo jego brak niż dorosłe kobiety. Konieczne jest przeprowadzenie większych prospektywnych badań w celu oceny schematów leczenia i ustalenia wytycznych dotyczących opieki klinicznej nad pacjentkami pediatrycznymi z GvHD w obrębie sromu i pochwy (Cizek i wsp. 2019).

12.6.6 Przewlekła postać GvHD przewodu pokarmowego

Objawy ze strony przewodu pokarmowego występują często; cechami diagnostycznymi cGvHD przewodu pokarmowego są błoniaste zmiany, zwężenie albo koncentryczne piersienie przełyku wykazane w badaniach endoskopowych albo obrazowych. Pacjenci mogą cierpieć na dysfagię, odynofagię, zgagę, jadłowstręt, nudności, wymioty, ból brzucha, skurcze, biegunkę, utratę masy ciała i niedożywienie. Są to cechy typowe zarówno w przypadku ostrej, jak i przewlekłej postaci GvHD, a także innych etiologii. Ważne jest, aby przed rozpoczęciem leczenia postawić pewną diagnozę. Biegunkę należy zbadać za pomocą posiewu kału i badania wirusologicznego, aby wykluczyć w szczególności zakażenie *C. diff* i wirusem CMV (Couriel i wsp. 2006). Pacjenci mogą również cierpieć na zanik trzustki

i niewydolność zewnątrzwydzielniczą, która powoduje zaburzenia wchłaniania; zaburzenie to może reagować na suplementację enzymami trzustkowymi (Jagasia i wsp. 2015). W przypadku górnego odcinka przewodu pokarmowego za objawy „łagodnego” nasilenia cGvHD uznaje się wczesne uczucie sytości, jadłowstręt, nudności i wymioty występujące sporadycznie przy niewielkim zmniejszeniu spożycia doustnego w ciągu ostatniego tygodnia; „umiarkowane” nasilenie związane jest z objawami występującymi okresowo przy zmniejszeniu spożycia doustnego w nieco większym stopniu w ciągu minionego tygodnia; „ciężkie” nasilenie stwierdza się, jeśli u pacjenta utrzymują się objawy w ciągu całego dnia przy znacznym zmniejszeniu spożycia doustnego niemal każdego dnia minionego tygodnia. Zaburzenia dolnego odcinka przewodu pokarmowego z biegunką będą oceniane jako „łagodne”, jeśli pacjent ma sporadycznie luźne albo płynne stolce w niektórych dniach w ciągu tygodnia. Jeśli pacjent ma okresowo luźny albo płynny stolec przez cały dzień, prawie każdego dnia ostatniego tygodnia, bez konieczności interwencji w celu zapobieżenia albo skorygowania utraty płynów, nasilenie ocenia się jako „umiarkowane”. U pacjentów z „ciężką” postacią choroby występuje obfita biegunka prawie codziennie w ciągu ostatniego tygodnia, wymagająca interwencji w celu zapobieżenia albo skorygowania utraty płynów.

12.6.7 Przewlekła postać GvHD wątroby

Wątroba nie wykazuje solidnych cech diagnostycznych cGvHD i należy wykluczyć wszystkie inne przyczyny, np. zakażenia wirusowe, niedrożność dróg żółciowych i toksycyzm polekowa. Przeprowadzenie biopsji – nawet jeśli jest możliwe – niesie ze sobą wysokie ryzyko krwawienia i dlatego nie jest ona często wykonywana; w celu wykluczenia ropnia wątroby, naciekania albo choroby pęcherzyka żółciowego mogą być przydatne badania obrazowe (Couriel i wsp. 2006). Objawy u pacjentów mogą prezentować się na dwa sposoby, poprzez gwałtowny wzrost aktywności ALT w surowicy w badaniu czynności wątroby, z żółtaczką i podwyższoną aktywnością transaminaz albo bez, albo jako postępująca cholestaza z podwyższoną aktywnością fosfatazy zasadowej i GGT w surowicy, a następnie żółtaczką (Jagasia i wsp. 2015). Każde zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych powyżej dwukrotności wartości prawidłowych można uznać za „łagodne”, 2,5-krotność górnej granicy wartości prawidłowych za „umiarkowane”, a 5-krotność – „ciężkie”.

12.6.8 Przewlekła postać GvHD układu oddechowego

W przeszłości, aby postawić solidną diagnozę płucnej postaci cGvHD, niezbędna była biopsja w celu udowodnienia zarostowego zapalenia oskrzelików (bronchiolitis obliterans, BO); ale ze względu na

wysokie ryzyko krwawienia obecnie przyjmuje się, że diagnozę zespołu zarostowego zapalenia oskrzelików (bronchiolitis obliterans syndrome, BOS) można postawić po przeprowadzeniu badania czynności płuc (pulmonary function testing, PFT). Badanie przesiewowe przed przeszczepem jest niezbędne do uzyskania wyjściowego wyniku badań czynności płuc; badanie czynności płuc po przeszczepieniu należy przeprowadzić po trzech miesiącach i jednym roku albo częściej, jeśli u pacjenta wystąpią objawy przedmiotowe; u pacjentów czasami nie występują początkowo wyraźne objawy podmiotowe (Flowers i Martin 2015). Nowy przypadek niedrożności płuc wskazuje na BOS. Z klinicznego punktu widzenia u pacjenta może wystąpić duszność podczas wysiłku i kaszel albo świszczący oddech, ale mogą to być późniejsze skutki. Istnieją ściśle kryteria dla BOS i wszystkie muszą zostać spełnione na potrzeby rozpoznania:

1. FEV1/VC <0,7 albo piąty percentyl wartości przewidywanej;
2. %FEV1 <75% wartości przewidywanej z >10% spadkiem w okresie krótszym niż dwa lata. %FEV1 nie powinna poprawiać się do >75% po podaniu salbutamolu, a tempo spadku skorygowanych wartości powinno nadal utrzymywać się na poziomie >10% spadku w ciągu dwóch lat;
3. brak zakażenia w drogach oddechowych, udokumentowany badaniami ukierunkowanymi na objawy kliniczne, takimi jak badania radiologiczne (badania radiograficzne albo tomografia komputerowa) albo posiewy mikrobiologiczne (aspiracja zatokowa, badanie przesiewowe górnych dróg oddechowych pod kątem wirusów, posiew z płwociny, płukanie oskrzelowo-płucne);
4. jeden charakterystyczny objaw przewlekłej postaci GvHD albo inna diagnostyczna cecha dodatkowa BOS.

Dodatkowe cechy potwierdzające rozpoznanie BOS to uwięzienie powietrza przy wydechu wykryte przez tomografię komputerową wysokiej rozdzielczości albo pogrubienie małych dróg oddechowych albo rozstrzenie oskrzeli albo uwięzienie powietrza wykryte w badaniu PFT przy objętości resztkowej >120% albo objętości resztkowej/całkowitej pojemności płuc >120% wartości przewidywanej (Jagasia i wsp. 2015).

Przewlekłą postać GvHD płuc można leczyć lekami rozszerzającymi oskrzela, kortykosteroidami wziewnymi, lekami sterydowymi o działaniu ogólnoustrojowym, montelukastem oraz poprzez skierowanie do programu fizjoterapii (Couriel i wsp. 2006). GvHD płuc to dość przynębiająca diagnoza, ponieważ nie odpowiada wystarczająco na żadną metodę leczenia. Pielęgniarki i fizjoterapeuci mogą pomóc pacjentom radzić sobie z trudnościami emocjonalnymi i ewentualnymi atakami paniki, które pacjent może odczuwać z powodu narastającej duszności, ucząc ich dodatkowych umiejętności samoopieki, takich jak techniki oddychania, skoncentrowana relaksacja i zarządzanie stresem.

12.6.9 Przewlekła postać GvHD układu mięśniowo-szkieletowego

Cechy diagnostyczne układu mięśniowo-szkieletowego obejmują zajęcie powięzi, zwykle przedramion albo nóg, ale często wpływające na ścianę jamy brzusznej i klatki piersiowej, a także rozwój stwardnienia skóry i tkanki podskórnej oraz sztywności stawów albo przykurczów, które w znacznym stopniu wpływać na jakość życia (Jagasia i wsp. 2015). Stopień upośledzenia w zakresie funkcjonowania jest oceniany jako „łagodny”, jeśli występuje łagodna sztywność w rękach albo nogach, prawidłowy albo łagodnie zmniejszony zakres ruchu (range of movement, ROM) i nie ma wpływu na czynności dnia codziennego (activities of daily living, ADL). W przypadku wystąpienia ucisku w rękach albo nogach albo przykurczów stawów albo rumienia spowodowanego zapaleniem powięzi, umiarkowanego zmniejszenia ROM i łagodnego albo umiarkowanego ograniczenia ADL stopień upośledzenia klasyfikuje się jako „umiarkowany”. W przypadku „ciężkiego” stopnia upośledzenia u pacjenta występują przykurcze ze znacznym zmniejszeniem ROM i znacznym ograniczeniem ADL, np. niezdolność do zawiązania sznurowadeł, zapięcia koszuli na guziki albo samodzielnelnego ubierania się.

Tabela 12.1 Ocena ogólnego nasilenia przewlekłej postaci GvHD wg NIH

<i>Łagodna przewlekła postać GvHD</i>
Zajęcie 1 albo 2 narządów (nie płuca) <i>plus</i>
Wynik dla zajętych narządów 1 <i>plus</i>
Wynik dla płuc 0
<i>Umiarkowana przewlekła postać GvHD</i>
Zajęcie co najmniej 3 narządów <i>plus</i>
Wynik 1 dla każdego narządu
albo
Co najmniej 1 narząd (nie płuco) z wynikiem 2
albo
Wynik dla płuc 1
<i>Ciężka przewlekła postać GvHD</i>
1 narząd z wynikiem 3
albo
Wynik dla płuc 2 albo 3
<i>Kluczowe kwestie</i>
1. Skóra: Do obliczenia ogólnego nasilenia wykorzystuje się wyższy z dwóch wyników
2. Płuco: Do obliczania ogólnego nasilenia stosuje się FEV1 zamiast oceny klinicznej
3. Jeśli udokumentowana przyczyna niezwiązana z GvHD jednoznacznie wyjaśnia całą nieprawidłowość narządu, narząd nie jest oceniany pod kątem ogólnego nasilenia. Jeśli uważa się, że nieprawidłowość jest wieloczynnikowa, ocenia się ją bez przypisywania przyczyn niezwiązanych z GvHD

12.6.10 Ocena przewlekłej postaci GvHD

Globalny system oceny NIH 2014 został opracowany w taki sposób, aby był odpowiedni do oceny w badaniach klinicznych i odzwierciedlał kliniczny wpływ cGvHD na stan funkcjonalny pacjenta i upośledzenie narządów; został on opisany przez Jagasię i wsp. (2015) w tabeli 12.1.

Jagasia i wsp. (2015) za zgodą.

12.7 Ocena odpowiedzi

Pavletic i wsp. (2006) zaproponowali zestaw narzędzi pomiarowych do oceny odpowiedzi na leczenie pacjentów z cGvHD. Należy je stosować w odstępach co trzy miesiące albo za każdym razem, gdy wystąpi poważna zmiana. Pomiarów specyficznych dla narządu powinny być rejestrowane na podstawie klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz ogólnej oceny stanu jako łagodnego/umiarkowanego/ciężkiego. Zaleca się ocenę za pomocą niespecyficznych środków pomocniczych, takich jak siła chwytu, dwuminutowy test chodu (albo skala aktywności dla dzieci [Activity Scale for Kids, ASK]) i ocena w skali Karnofsky’ego z oceną jakości życia (quality of life, QoL). Można stosować narzędzia do oceny jakości życia, takie jak SF-36 albo FACT-BMT w przypadku pacjentów dorosłych albo CHRI (Child Health Ratings Inventories) w przypadku dzieci.

12.8 Leczenie przewlekłej postaci GvHD

Długoterminowym celem leczenia cGvHD jest rozwój tolerancji immunologicznej i zmniejszenie zachorowalności. Jego osiągnięcie można potwierdzić możliwością wycofania immunosupresji bez zaostrzenia objawów. Większość opcji leczenia koncentruje się na opracowaniu środków immunosupresyjnych i usunięciu ex vivo populacji niefrakcjonowanych limfocytów T dawcy z przeszczepu komórek macierzystych (Greinix 2008). Podstawą leczenia od ponad 30 lat jest stosowanie leków sterydowych o działaniu ogólnoustrojowym, zwykle w dawce początkowej 1 mg/kg na dobę z inhibitorem kalcyneuryny (calcineurin inhibitor, CNI) albo bez niego. Leki sterydowe wywołują wiele skutków ubocznych, takich jak toksyczność, cukrzyca, zwiększenie masy ciała, utrata masy kostnej, miopatia, nadciśnienie tętnicze, wahania nastroju, zaćma, martwica jałowa i wzrost zakażeń (Flowers i Martin 2015).

Leczenie cGvHD jest dalece niezadowolające: odpowiedź na leczenie z zastosowaniem leków sterydowych o działaniu ogólnoustrojowym z inhibitorami kalcyneuryny albo bez nich występuje u zaledwie około 50% pacjentów, a mniej niż 20% pacjentów żyje bez uszczerbku na zdrowiu po czterech latach. Skojarzenia leków sterydowych z azatiopryną, talidomidem, mykofenolanem mofetylu albo hydroksychlorochiną w randomizowanych badaniach nie przyniosły żadnych korzyści w porównaniu z lekami sterydowymi stosowanymi w monoterapii pod względem przeżycia albo czasu trwania leczenia (Flowers i Martin 2015). Jednak wyniki niedawnego badania REACH 3 wykazały, że ruksolitynib znacząco poprawił wyniki w zakresie oceny skuteczności w porównaniu z najlepszą dostępną metodą leczenia u pacjentów opornych na leczenie lekami sterydowymi/uzależnionych od stosowania leków sterydowych (Zeiser i wsp. 2021). Leki sterydowe nadal stanowią najlepszą opcję leczenia pierwszego rzutu dla osób z cGvHD, a ich przyjmowanie należy rozpocząć natychmiast po rozpoznaniu.

W badaniu ROCKstar oceniano belumosudil w leczeniu postaci cGvHD odpornej na leczenie lekami sterydowymi i stwierdzono obiecującą skuteczność oraz korzystny profil bezpieczeństwa u pacjentów z objawami zwłóknienia, którzy zostali wcześniej poddani co najmniej trzem różnym metodom leczenia. Może to poprawić perspektywy dla pacjentów z trudnymi objawami płucnymi i skórnymi (Cutler i wsp. 2021).

12.8.1 Leczenie drugiego i trzeciego rzutu oraz inne metody leczenia przewlekłej postaci GvHD

Poniżej znajduje się krótka lista metod leczenia drugiego i trzeciego rzutu w przypadku cGvHD; nie jest ona wyczerpująca, a wiele metod leczenia stosuje się na podstawie ograniczonych dowodów z małych, nierandomizowanych badań klinicznych. Wybór dalszych metod leczenia zależy w dużej mierze od cech cGvHD i potencjalnej toksyczności leczenia, a także od lokalnej dostępności leku. Brak konsekwentnie skutecznej metody leczenia w tej sytuacji świadczy o potrzebie wysokiej jakości badań klinicznych. Należy zapoznać się z lokalnymi politykami i wytycznymi dotyczącymi metod leczenia drugiego i dalszych rzutów.

Ruksolitynib jest doustnym inhibitorem kinazy tyrozynowej JAK 1 i 2, pierwotnie stosowanym u pacjentów z czerwienicą albo mielofibrozą. Jest

powszechnie stosowany w leczeniu drugiego rzutu od czasu badania REACH 3 (Zeiser i wsp. 2021).

Ibrutynib, inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona oraz kinazy limfocytów T indukowanej przez interleukinę 2, jest ukierunkowany na limfocyty B i T. Może wpływać na aktywność płytek krwi, prowadząc do problemów z krwawieniem (Wolff i wsp. 2021). W modelach przedklinicznych opóźniał progresję i poprawiał objawy kliniczne (Miklos i wsp. 2017).

Fotofereza pozaustrojowa (extracorporeal photopheresis, ECP) jest powszechnie stosowana w przypadku śluzówkowo-skórnej postaci cGvHD jako leczenie drugiego rzutu u pacjentów opornych na leczenie lekami sterydowymi, a jej skuteczność wykazano aż u 80% pacjentów (Couriel i wsp. 2006). W brytyjskiej publikacji dotyczącej uzgodnień potwierdzono te wyniki i zalecono stosowanie ECP w tej grupie; zaleca się po dwie sesje co dwa tygodnie, z ponowną oceną po trzech miesiącach (Scarisbrick i wsp. 2008).

W ostatnich latach popularność zyskał *imatynib*, inhibitor kinazy tyrozynowej dopuszczony do stosowania w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej (chronic myeloid leukaemia, CML). Doświadczenia wykazały zmniejszenie zwłóknienia prawdopodobnie w wyniku podwójnego procesu hamowania szlaków transformującego czynnika wzrostu beta i płytkopochodnego czynnika wzrostu (Dignan i wsp. 2012).

Syrolimus, inhibitor mTOR, można stosować w skojarzeniu z innymi lekami, ale z zachowaniem ostrożności w przypadku CNI ze względu na zwiększone ryzyko mikroangiopatii zakrzepowej i hiperlipidemii.

Rytuksymab jest powszechnie stosowany w hematologii w przypadku nowotworów złośliwych z limfocytów B i jest silnym przeciwciałem monoklonalnym anty-CD20; istnieją pewne ograniczone dowody na jego zastosowanie w przypadku cGvHD przy objawach mięśniowo-szkieletowych i skórnym (Dignan i wsp. 2012).

Mezenchymalne komórki macierzyste (mesenchymal stem cells, MSC) (Ringden i Keating 2011) wzbudziły znaczne zainteresowanie w kontekście leczenia aGvHD po wstępnych badaniach grupy w Instytucie Karolinska. Istnieją pewne dowody z wczesnych eksperymentów na to, że komórki MSC są skuteczne w leczeniu chorób autoimmunologicznych, a biorąc pod uwagę fakt, że cGvHD może pod pewnymi względami je przypominać, komórki MSC są stosowane w leczeniu cGvHD, ale na ogół w badaniach klinicznych.

Belumosudil (REZUROCK™), selektywny inhibitor ROCK2 (kinazy zależnej od białka Rho),

odgrywa ważną rolę w odpowiedzi tkanek na uraz. Uzyskał pierwszą zgodę na stosowanie w Stanach Zjednoczonych u pacjentów w wieku ≥ 12 lat z cGvHD po niepowodzeniu co najmniej dwóch wcześniejszych rzutów leczenia ogólnoustrojowego, ponieważ wykazał zdolność do przywrócenia homeostazy immunologicznej i zmniejszenia zwłóknienia (Zanin-Zhorov i Blazar 2021).

12.8.2 Leczenie miejscowe cGvHD oczu

Celem leczenia jest złagodzenie objawów zespołu suchego oka, a opiekę należy koordynować z doświadczonym okulistą. Nacisk kładzie się na zwiększenie wilgotności powierzchni oka poprzez nawilżanie i zmniejszenie parowania łez i drenażu łez z oka oraz zmniejszenie stanu zapalnego powierzchni oka. Krople bez konserwantów pokrywają powierzchnię oka, minimalizując suche plamy na rogówce, zmniejszając objawy oczne i poprawiając widzenie. Znalezienie działających kropli może wymagać kilku różnych prób, ponieważ pacjenci mogą być bardziej wrażliwi na jedno określone rozwiązanie. Tymczasowe (za pomocą zatyczek punktów łzowych) albo trwałe (poprzez przyżeganie) zablokowanie kanału łzowego może stanowić rozwiązanie dla osób z ciężką postacią zespołu suchego oka. W przypadkach występowania stanu zapalnego powierzchni oka korzystne może być bezpośrednie podanie sterydowych kropli do oczu, zwłaszcza jeśli u pacjenta występuje stopniowe zmniejszanie się objawów immunosupresji ogólnoustrojowej i zaostrzenie objawów ocznych (Couriel i wsp. 2006). Krople do oczu z surowicy dawcy autologicznego albo allogenicznego, jeśli są dostępne, mogą zmniejszać stan zapalny powierzchni.

Ciemne okulary ograniczą wpływ czynników podrażniających takich jak wiatr i zablokują zanieczyszczenia, które mogą przedostać się do oczu pacjenta. W gabinecie optycznym można dobrać wiele rodzajów ciemnych okularów, blokujących nawet 90% światła i pozwalających znacznie zmniejszyć światłowstręt. Noszenie okularów również w domu może zmniejszyć dyskomfort. W niektórych przypadkach przydają się okłady z lodu albo z torebek rumianku.

Pewnym rozwiązaniem wydają się być krople do oczu z cyklosporyną, ale u większości pacjentów powodują podrażnienie, w związku z czym występują problemy z odpowiednim przestrzeganiem zaleceń dawkowania. Specjalistyczne kliniki okulistyczne mogą mieć możliwość stosowania w ciężkich przypadkach twardówkowych soczewek kontaktowych.

12.8.3 Leczenie miejscowe cGvHD jamy ustnej

Leczenie cGvHD jamy ustnej ma na celu złagodzenie objawów suchości w jamie ustnej, nadwrażliwości i bólu przy jednoczesnym zachowaniu czynności jamy ustnej i przywróceniu integralności błony śluzowej (Meier i wsp. 2011). Może się to wydawać oczywiste, ale najważniejszym działaniem w przypadku pacjentów jest utrzymanie prawidłowej higieny jamy ustnej (codzienna pielęgnacja i regularne wizyty u stomatologa). Pasta do zębów dla dzieci powoduje mniej podrażnień i powinna być stosowana z miękką szczoteczką do zębów, w razie potrzeby z dodatkiem balsamu do ust. Zaleca się również unikanie potencjalnych czynników zaostrzających cGvHD, takich jak pikantne albo gorące jedzenie albo ostre produkty spożywcze, które mogą spowodować uszkodzenie. W celu złagodzenia suchości w jamie ustnej należy popijać wodę i żuć gumę bez cukru.

Pacjenci często wymagają leczenia ogólnoustrojowego ze względu na zajęcie wielu narządów. Jednak jama ustna może być oporna na leczenie ogólnoustrojowe, dlatego konieczne jest uzupełniające leczenie miejscowe. Istnieje wiele sterydowych płynów do płukania jamy ustnej do stosowania miejscowego, które stanowią leczenie pierwszego rzutu, w tym zawierających prednizolon, budesonid albo betametazon. Płyn do płukania jamy ustnej z takrolimusem 0,1% jest dobrze tolerowany, wykazał skuteczność i może być stosowany wraz ze sterydowymi płynami do płukania ust jako leczenie drugiego rzutu. Ważne jest, aby odpowiednio opisać, jak stosować te preparaty, ponieważ w wielu przypadkach nie jest to ich zwykła droga podawania.

Aby złagodzić ból w jamie ustnej, można zastosować miejscowo środki znieczulające, takie jak lidokaina, w postaci żelu, płynu do płukania ust albo sprayu. Należy je stosować z zachowaniem ostrożności, ponieważ odruch wymiotny może być osłabiony, co może doprowadzić do zadławienia i zachłyśnięcia.

12.8.4 Pomocnicze i wspomagające leczenie cGvHD skóry

Skóra pozostaje najbardziej obciążonym narządem w przypadku przewlekłej postaci GvHD, która często jest wyniszczająca w skrajnych przypadkach. Leczenie miejscowe stanowi istotną metodę leczenia w łagodzeniu objawów świądu, wysypki, bólu i zaburzeń pigmentacji, podczas gdy zastosowanie

fizjoterapii pomaga pacjentom o ograniczonym zakresie ruchów utrzymać pewien stopień sprawności. Inni pracownicy ochrony zdrowia, tacy jak zespoły ds. żywotności tkanek i kontroli zakażeń, mogą zaoferować pomoc, wskazówki i wsparcie w sytuacji, gdy skóra staje się krucha i pęka, co powoduje owrzodzenia, nadżerki i nadkażenia. U pacjentów ze skórą postacią cGvHD występuje zwiększone ryzyko raka skóry, dlatego zaleca się regularne monitorowanie i ocenę. W przypadku jakichkolwiek podejrzeń należy przeprowadzić biopsję. Należy regularnie udzielać porad dotyczących ekspozycji na promieniowanie UV: unikania bezpośredniej ekspozycji na słońce i używania kremów z filtrem przeciwsłonecznym oraz luźnej odzieży, nakrycia głowy i ciemnych okularów.

Jednym z głównych wyzwań w miejscowym leczeniu skórnej postaci cGvHD są często ciężkie stwardnienia – charakteryzujące się zgrubiałą, napiętą i wrażliwą skórą. Często wiąże się to ze słabym gojeniem się ran, niewystarczającym drenażem limfatycznym i owrzodzeniami skóry spowodowanymi niewielkimi urazami albo idiopatycznymi przyczynami. Poniżej znajdują się ważne kwestie, o których należy poinformować wszystkich pacjentów i które trzeba regularnie egzekwować:

- należy zachować ostrożność, aby zminimalizować ryzyko uderzeń;
- przy osuszaniu skóry należy lekko dotykać, nie pocierać;
- należy nosić luźną odzież, aby zminimalizować ryzyko tarcia/podrażnienia;
- w miarę możliwości należy unikać ekspozycji na światło słoneczne;
- należy przyjmować odpowiednią ilość wody;
- należy ograniczyć/unikać stosowania perfum bezpośrednio na skórę (zamiast tego należy zalecić rozpylenie ich na ubrania); w przypadku stosowania makijażu należy zasugerować nakładanie minimalnej ilości na skórę, znalezienie produktów dobrej jakości i ochronę skóry poprzez wstępne nałożenie preparatu nawilżającego;
- należy przedstawić oraz regularnie powtarzać jasne i spójne wytyczne dotyczącego znaczenia regularnego stosowania emolientów;
- w przypadku zauważenia zmian skórnych należy jak najszybciej skontaktować się z zespołem klinicznym, aby ułatwić rozpoczęcie odpowiedniego planu opieki i zmniejszyć ryzyko zakażenia rany.

12.8.5 Zajęcie tkanki łącznej w przypadku cGvHD

Pacjenci z cGvHD wpływającą na skórę, stawy i tkankę łączną odnoszą korzyści z programu rehabilitacji polegającego na łączeniu aktywności fizycznej z terapią zajęciową. Pogorszenie funkcjonowania związane z utratą tkanki mięśniowej, osłabieniem, przykurczami i obrzękami kończyn prowadzą do zmęczenia i zmniejszonej zdolności do wykonywania codziennych czynności, jak również często uniemożliwiają pacjentom powrót do pracy. Rehabilitacja powinna mieć na celu poprawę siły i ruchomości stawów i mięśni i najlepiej rozpocząć ją przed wystąpieniem trwałego uszkodzenia (Couriel i wsp. 2006). Takie programy powinny w miarę możliwości obejmować członków rodziny, ponieważ ćwiczenia muszą być przeprowadzane regularnie, aby były skuteczne, a pacjent często potrzebuje do tego wsparcia. Mogą również stanowić wsparcie psychologiczne dla zaangażowanej rodziny/opiekunów, ponieważ pomagają im poczuć się pewnie przy opiece nad bliską osobą.

W utrzymaniu elastyczności i funkcjonalności objętych zmianami kończyn może oprócz ćwiczeń pomóc regularny masaż. Jeśli doszło do zajęcia powięzi, masaż musi sięgać do tych warstw tkanki, aby był skuteczny. Dlatego ważne jest, aby terapeuta prowadzący ten zabieg został przeszkolony w zakresie stosowania takich technik. Możliwe jest nauczanie członków rodziny odpowiednich technik masażu, co poprawi skuteczność prowadzonej terapii.

12.8.6 Jakość życia

Jakość życia jest znacząco pogorszona w przypadku cGvHD – zgłaszane jest zmęczenie, ból i zaburzenia układu pokarmowego. Badania dotyczące jakości życia z wykorzystaniem kwestionariuszowe FACT-BMT wykazały, że funkcjonowanie fizyczne, seksualne i społeczne jest również pogorszone, co wiąże się z wyższymi wskaźnikami depresji i lęku oraz niekorzystnym wpływem na interakcje społeczne i rodzinne. Objawy depresji są cięższe, trwają dłużej i często towarzyszy im utrata pamięci albo słaba koncentracja. Zmęczenie może być traktowane jako oddzielna jednostka chorobowa, ale często łączy się z jakością życia, lękiem i depresją. Można je opisać jako trwałą i subiektywny stan znużenia, który zakłóca

normalne funkcjonowanie i może trwać przez kilka lat po przeszczepieniu (Couriel i wsp. 2006). Personel pielęgniarstwa może wykorzystać kwestionariusze do oceny tych problemów u poszczególnych pacjentów, aby zidentyfikować wpływ zaburzeń psychicznych w konkretnych przypadkach. Można je wykorzystać jako ramy umożliwiające pacjentom wyrażenie swoich obaw i opracowanie programu wsparcia, aby pomóc w zaradzeniu konkretnym kwestiom – w tym skierować pacjentów do odpowiednich specjalistów. De Vere i wsp. (2021) przeprowadzili jakościową eksplorację problemów z jakością życia u pacjentów z GvHD. Stwierdzili znaczne zróżnicowanie objawów i natężenia ich wystąpienia u poszczególnych pacjentów, co jest kluczową kwestią, na którą pielęgniarki powinny zwrócić uwagę, aby móc zindywidualizować opiekę.

12.9 Przyszłość

Liczba przypadków HSCT wzrasta z roku na rok, a zachorowalność i śmiertelność związana z GvHD pozostaje znaczącym problemem. Rośnie zrozumienie patofizjologii, a w ciągu ostatnich dwóch lat pojawiło się kilka nowych metod leczenia, które znacznie poprawiły perspektywy opieki nad pacjentami. Sukces w profilaktyce i leczeniu GvHD zależy od tego, czy będzie można zapobiec wystąpieniu GvHD bez utraty efektu przeciwnowotworowego. Perspektywą przyszłości jest możliwość stratyfikacji ryzyka i przyłóżkowe badania GvHD oparte na proteomicie, co może poprawić sytuację tej trudnej do leczenia grupy pacjentów (Greinix 2008).

12.10 GvHD u dzieci

Dane i badania dotyczące GvHD w populacji pediatrycznej są ograniczone; niewiele badań koncentruje się konkretnie na dzieciach. Większość badań jest mała, a dzieci są często dołączane do większych grup dorosłych (Baird i wsp. 2010; Gatzka i wsp. 2020). W tym krótkim przeglądzie położymy nacisk na specyficzne aspekty GvHD u pacjentów pediatrycznych, koncentrując się przede wszystkim na cGvHD.

W niedawnej publikacji Grupa Robocza ds. Chorób Wieku Dziecięcego w badanych ośrodkach EBMT wykonujących HSCT u pacjentów pediatrycznych przyjrzała się rzeczywistym strategiom profilaktyki

i leczenia aGvHD. Ustalenia podkreślają potrzebę znormalizowanego podejścia pediatrycznego do profilaktyki/leczenia aGvHD, z rozróżnieniem na choroby złośliwe i niezłośliwe (Lawitschka i wsp. 2020). Częstość występowania aGvHD jest wyższa u nastolatków i młodych dorosłych w porównaniu z dziećmi i składa się na to szereg czynników, zarówno biologicznych, jak i psychospołecznych. Prawdopodobnie przyczynia się to do znacznie większego ryzyka wystąpienia TRM (Friend i Schiller 2021). MacMillan i wsp. (2020) opisują duże jednoośrodkowe badanie z udziałem 370 pacjentów pediatrycznych, badające kliniczny fenotyp aGvHD w momencie rozpoznania i odpowiedź na leczenie początkowe lekami sterydowymi. Doszli do wniosku, że aGvHD przebiega inaczej u dzieci, wiąże się z większą częstością izolowanego zajęcia skóry, mniejszym zajęciem wątroby i mniejszym zajęciem wielu narządów niż u dorosłych. Odpowiedź na leczenie lekami sterydowymi w ramach leczenia początkowego GvHD u dzieci mieści się w podobnym zakresie co u dorosłych.

Większość literatury na temat cGvHD koncentruje się na osobach dorosłych. Chociaż objawy kliniczne cGvHD u dzieci są podobne do tych u osób dorosłych, konsekwencje leczenia i braku odpowiedzi znacząco się różnią w przypadku rosnącego organizmu (Lawitschka i wsp. 2012). Szczególnie interesującym przypadkiem są dzieci z cGvHD, biorąc pod uwagę ich dłuższą przewidywaną długość życia i problemy rozwojowe po powikłaniach cGvHD i jej leczeniem (Jacobsohn 2010; Jacobsohn i wsp. 2011). W porównaniu z pacjentami pediatrycznymi z chorobą nowotworową, którzy nie zostali poddani przeszczepieniu, u pacjentów, którzy zostali poddani HSCT występuje znacznie zwiększone obciążenie poważnymi przewlekłymi schorzeniami i upośledzeniami obejmującymi każdy narząd. Stwierdzona w wywiadzie GvHD albo występowanie cGvHD przyczynia się do zwiększenia częstości występowania długotrwałych powikłań u pacjentów pediatrycznych, których poddano przeszczepieniu (Chow i wsp. 2016). Przewlekła postać GvHD ma negatywny wpływ na zdrowie fizyczne i psychiczne pacjentów i może prowadzić do rozwoju upośledzeń w zakresie funkcjonowania i ograniczeń aktywności w ciągu ich życia (Baird i wsp. 2010), a także obniżonej jakości życia (Inagaki i wsp. 2015). Jednak cGvHD u pacjentów pediatrycznych pozostaje słabo zbadanym obszarem badań (Jacobsohn i wsp. 2011; Cuvelier i wsp. 2019); dlatego potrzebne są duże wieloośrodkowe badania z udziałem pacjentów pediatrycznych (Watkins i wsp. 2016).

12.10.1 Częstość występowania i czynniki ryzyka

Zasadniczo częstość występowania cGvHD jest niższa u dzieci niż u dorosłych (Champlin i wsp. 2000; Rocha i wsp. 2000). Jednak częstość występowania cGvHD w populacji pediatrycznej jest nadal znaczna i ostatnio wzrosła w związku z coraz częstszym stosowaniem komórek macierzystych z krwi obwodowej i od dawców niespokrewnionych (Baird i wsp. 2010). Zecca i wsp. (2002) w dużym badaniu z udziałem pacjentów pediatrycznych wykazali skumulowane prawdopodobieństwo cGvHD na poziomie 27%; prawdopodobieństwo to stanowi prawie połowę szacowanego prawdopodobieństwa 40–50% opisanego u dorosłych. Flowers i wsp. (2011) opublikowali duże, jednośrodkowe badanie czynników ryzyka aGvHD i cGvHD. Próba obejmowała zarówno pacjentów dorosłych, jak i pediatrycznych; cGvHD zdefiniowano zgodnie z kryteriami NIH dla cGvHD (Filipovich i wsp. 2005). Częstość występowania cGvHD o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u pacjentów pediatrycznych wynosiła 28% (Watkins i wsp. 2016).

Czynniki ryzyka cGvHD w wieku dziecięcym są nadal słabo zdefiniowane. Zecca i wsp. (2002) donosili o czynnikach ryzyka związanych z cGvHD u dzieci: cGvHD występuje częściej u pacjentów płci męskiej po przeszczepieniu od dawczyni. U dzieci z chorobami niezłośliwymi ryzyko wystąpienia cGvHD było mniejsze. Może to wynikać z faktu, że dzieci z tymi chorobami nie potrzebują żadnego efektu przeszczepu przeciwko nowotworowi, w związku z czym stosuje się u nich najskuteczniejsze strategie farmakologiczne zarówno zapobiegania, jak i leczenia aGvHD. Stan mieszanego chimeryzmu dawcy wiąże się ze zmniejszoną podatnością na GvHD. Niektóre dzieci z chorobami niezłośliwymi (z niedokrwistością aplastyczną albo wrodzonymi niedoborami odporności) są poddawane mniej intensywnym schematom przygotowawczym; postawiono hipotezę, że burza cytokin, która jest zależna od intensywności schematu kondycjonowania, przyczynia się do rozwoju GvHD. Choroby złośliwe i zastosowanie protokołu mieloablacyjnego oraz TBI w ramach schematu przygotowawczego zwiększają ryzyko klasycznej postaci aGvHD (Faraci i wsp. 2012). Kolejnym czynnikiem ryzyka cGvHD jest podeszły wiek biorcy i dawcy (Watkins i wsp. 2016).

12.10.2 Leczenie

Główny nacisk w przypadku GvHD kładzie się na profilaktykę, ponieważ wyniki leczenia są rozczarowujące. Obecnie większość ośrodków stosuje inhibitor kalcyneuryny (cyklosporyna albo takrolimus) w skojarzeniu z podawanym krótkookresowo metotreksatem (Jacobsohn 2008), z uwzględnieniem różnic między chorobami złośliwymi i niezłośliwymi oraz kondycjonowaniem mieloablacyjnym i kondycjonowaniem o zmniejszonej intensywności (Lawitschka i wsp. 2020).

Leczenie cGvHD u dzieci jest bardzo zróżnicowane i w większości ekstrapolowane z doświadczeń leczenia dorosłych. Chociaż nie istnieje sprawdzona standardowa metoda leczenia, jako leczenie pierwszego rzutu stosuje się powszechnie prednizolon i cyklosporynę. Ponieważ leki sterydowe pozostają podstawą leczenia cGvHD, konsekwencje ich długotrwałego stosowania u dzieci są dobrze opisane, a długotrwały szkodliwy wpływ na wzrost i gęstość kości utrzymuje się nawet po przerwaniu leczenia.

Inne potencjalne strategie leczenia obejmują fotoferezę pozaustrojową (omówioną wcześniej w tym rozdziale) oraz wlew allogenicznym ludzkich mezenchymalnych komórek macierzystych (mesenchymal stem cells, MSC) w celu leczenia aGvHD i cGvHD. Wielokrotne wlewy komórek MSC są bezpieczne i skuteczne u dzieci z aGvHD oporną na leczenie lekami sterydowymi, zwłaszcza gdy są stosowane na wczesnym etapie przebiegu choroby. Wczesne wdrożenie leczenia może przynieść ze zmniejszoną śmiertelnością związaną z leczeniem i lepszy całkowity czas przeżycia (Ball i wsp. 2013). Komórki MSC oferują nowe potencjalne metody leczenia u pacjentów pediatrycznych postaci cGvHD odpornej na standardowe leczenie (Lawitschka i wsp. 2012). W przypadku leczenia pacjentów pediatrycznych należy uwzględnić potencjalny wpływ na wzrost, odżywianie, funkcjonowanie narządów, metabolizm kości, równowagę hormonalną, aspekty psychospołeczne i rekonstrukcję układu odpornościowego (Baird i wsp. 2010; Lawitschka i wsp. 2012).

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) dopuściła niedawno ruksolitynib do stosowania w leczeniu odpornej na leki sterydowe ostrej postaci choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (steroid-refractory acute graft-versus-host disease, SR-aGvHD) u pacjentów dorosłych

i pediatrycznych w wieku od 12 lat (Przepiórka i wsp. 2020). Ruksolitynib jest obiecującym lekiem w leczeniu SR-GvHD. Istnieje kilka badań z udziałem dzieci, które wykazały, że jest to skuteczna opcja w przypadku ostrej i przewlekłej postaci SR-GvHD (Moiseev i wsp. 2020) o umiarkowanym profilu toksyczności (Mozo i wsp. 2021) i wysokiej ogólnej odpowiedzi na ostrą i przewlekłą postać GvHD, z wysokim całkowitym odsetkiem odpowiedzi wynoszącym odpowiednio 77% i 89% (González Vicent i wsp. 2019).

Ibrutynib jest kolejnym nowym lekiem wskazanym w leczeniu pacjentów dorosłych z cGvHD po niepowodzeniu jednego albo większej liczby rzutów leczenia ogólnoustrojowego. W małym badaniu z udziałem 22 pacjentów pediatrycznych stwierdzono, że podawanie ibrutynibu wykazuje obiecującą odpowiedź w cGvHD jako leczenie doraźne i leczenie drugiego rzutu, ale konieczne są dalsze badania (Teusink-Cross i wsp. 2020).

Zarządzanie leczeniem i opieka pielęgnarska nad dziećmi z GvHD są złożone i wymagają specjalistycznych umiejętności i wiedzy, a także dostosowania do potrzeb rozwojowych dziecka/nastolatka. Pacjenci i rodziny, którzy początkowo odczuwali wielką ulgę w związku z wyleczeniem z choroby pierwotnej, teraz stają przed

wyzwaniem przewlekłej wyniszczającej choroby, dla której dostępne strategie profilaktyczne i terapeutyczne są niewystarczające (Baird i wsp. 2010). Leczenie i wsparcie dzieci oraz ich rodzin wymaga opieki ze strony zespołu wielospecjalistycznego, który będzie w stanie kompleksowo reagować na wszystkie ich potrzeby.

Załącznik 1: Klasyfikacja pacjentów z ostrą postacią GvHD

Hiperłącze do artykułu MAGIC i oceny ostrej postaci GvHD

[https://www.astctjournal.org/article/S1083-8791\(15\)00602-3/fulltext](https://www.astctjournal.org/article/S1083-8791(15)00602-3/fulltext)

Zmodyfikowane kryteria Glucksberga i wsp. (1974) zaczerpnięte za zgodą ze zaktualizowanego podręcznika EBMT z 2008 r.

Załącznik 2: Ocena przewlekłej postaci GvHD

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4329079/>

	WYNIK 0	WYNIK 1	WYNIK 2	WYNIK 3
SPRAWNOŚĆ: WYNIK 	Brak objawów, w pełni aktywny (ECOG 0; KPS albo LPS 100%)	Występowanie objawów, poruszanie się o własnych siłach, ograniczenia tylko przy fizycznie wyczerpującej aktywności (ECOG 1, KPS albo LPS 80–90%)	Występowanie objawów, poruszanie się o własnych siłach, zdolność do samoopieki, >50% dnia poza łóżkiem (ECOG 2, KPS albo LPS 60–70%)	Występowanie objawów, ograniczona zdolność do samoopieki, >50% dnia w łóżku (ECOG 3–4, KPS albo LPS <60%)
KPS ECOG LPS				

SKÓRA † **WYNIK % BSA***Cechy GvHD oceniane w oparciu o BSA?***Zaznaczyć wszystkie pasujące odpowiedzi:**

Wysypka plamisto-grudkowa/
rumień
 Cechy podobne do liszaja
płaskiego
 Cechy stwardnienia
 Zmiany grudkowo-łuskowe
albo rybia łuska
 Postać GvHD podobna
do rogowacenia
okołomieszkowego

OCENA CECH SKÓRY:Brak cech
stwardnienia
 Powierzchnowe
cechy stwardnienia
bez przywierania
(możliwość
uniesienia)
Zaznaczyć wszystkie pasujące odpowiedzi:
 Cechy głębokiego
stwardnienia
 Skóra
przywierająca
(nie można unieść)
 Zaburzona
mobilność
 Owrzodzenie
*Inne cechy GvHD skóry (które NIE są oceniane w odniesieniu do BSA)***Zaznaczyć wszystkie pasujące odpowiedzi:**

Hiperpigmentacja
 Hipopigmentacja
 Poikilodermia
 Ciężki albo uogólniony świąd
 Zajęcie włosów
 Zajęcie paznokci

*Nieprawidłowość obecna, ale w pełni wyjaśniona udokumentowaną przyczyną niezwiązaną z GvHD
(określić):* _____

JAMA USTNA	Brak objawów podmiotowych	Łagodne objawy podmiotowe z objawami przedmiotowymi choroby, ale bez znaczącego ograniczenia przyjmowania pokarmów doustnie	Umiarkowane objawy podmiotowe z objawami przedmiotowymi choroby i częściowym ograniczeniem przyjmowania pokarmów doustnie	Ciężkie objawy podmiotowe z objawami przedmiotowymi choroby wykazanymi w badaniu i poważnym ograniczeniem przyjmowania pokarmów doustnie
<i>Obecność cech podobnych do liszaja płaskiego:</i>				
Tak				
Nie				

Nieprawidłowość obecna, ale w pełni wyjaśniona udokumentowaną przyczyną niezwiązaną z GvHD (określić): _____

	WYNIK 0	WYNIK 1	WYNIK 2	WYNIK 3
OCZY	Brak objawów podmiotowych	Łagodne objawy suchego oka niewpływające na czynności dnia codziennego (konieczność stosowania nawilżających kropli do oczu ≤3 razy dziennie)	Umiarkowane objawy suchego oka częściowo wpływające na czynności dnia codziennego (konieczność stosowania nawilżających kropli do oczu >3 razy dziennie albo zatyczek punktów łzowych), BEZ nowych zaburzeń widzenia spowodowanych KCS	Ciężkie objawy zespołu suchego oka znacząco wpływające na czynności dnia codziennego (specjalne okulary łagodzące ból) ALBO niezdolność do pracy z powodu objawów ocznych ALBO utrata wzroku z powodu KCS
<i>Suche zapalenie rogówki i spojówki (keratoconjunctivitis sicca, KCS) potwierdzone przez okulistę:</i>				
Tak				
Nie				
Nie badano				

Nieprawidłowość obecna, ale w pełni wyjaśniona udokumentowaną przyczyną niezwiązaną z GvHD (określić):

Przewód pokarmowy Zaznaczyć wszystkie pasujące odpowiedzi: Błoniaste zmiany/proksymalne zwężenie albo pierścień Trudności w połykaniu Jadłowstręt Nudności Wymioty Biegunka Utrata masy ciała ≥5%* Brak rozwoju	Brak objawów podmiotowych	Objawy bez znacznej utraty masy ciała* (<5%)	Objawy związane z łagodną do umiarkowanej utraty masy ciała* (5–15%) ALBO umiarkowana biegunka bez znaczącego wpływu na codzienne życie	Objawy związane ze znaczną utratą masy ciała* >15%, konieczność stosowania suplementów diety w celu zaspokojenia zapotrzebowania kalorycznego ALBO poszerzenia przełyku ALBO ciężka biegunka ze znacznym zakłóceniem codziennego życia

Nieprawidłowość obecna, ale w pełni wyjaśniona udokumentowaną przyczyną niezwiązaną z GvHD (określić):

WĄTROBA	Prawidłowe stężenie bilirubiny całkowitej i ALT albo AP <3 x GGN	Prawidłowe stężenie bilirubiny całkowitej i ALT ≥3 do 5 x GGN albo AP ≥ 3 x GGN	Podwyższone stężenie bilirubiny całkowitej, ale ≤3 mg/dl albo ALT >5 GGN	Podwyższone stężenie bilirubiny całkowitej >3 mg/dl

Nieprawidłowość obecna, ale w pełni wyjaśniona udokumentowaną przyczyną niezwiązaną z GvHD (określić):

PŁUCA** Punktowa ocena występowania objawów podmiotowych:	Brak objawów podmiotowych	Łagodne objawy (duszność po pokonaniu jednego biegu schodów)	Umiarkowane objawy (duszność po chodzeniu po płaskim podłożu)	Ciężkie objawy (duszność w stanie spoczynku: wymagająca podania O ₂)
Wynik w skali Lynga: % FEV1	FEV1 ≥80%	FEV1 60–79%	FEV1 40–59%	FEV1 ≤39%

Badania czynności płuc
Nie wykonano

Nieprawidłowość obecna, ale w pełni wyjaśniona udokumentowaną przyczyną niezwiązaną z GvHD (określić):

	WYNIK 0	WYNIK 1	WYNIK 2	WYNIK 3
STAWY I POWIĘŻ	Brak objawów	Łagodny ucisk w rękach albo nogach, prawidłowy albo łagodnie zmniejszony zakres ruchu ORAZ brak wpływu na czynności dnia codziennego	Ucisk w rękach albo nogach ALBO przykurcze stawów, rumień spowodowany zapaleniem powięzi, umiarkowane zmniejszenie zakresu ruchu ORAZ łagodne do umiarkowanego ograniczenie czynności dnia codziennego	Przykurcze ORAZ znaczne zmniejszenie zakresu ruchu ORAZ znaczne ograniczenie czynności dnia codziennego (niemożność zawiązania butów, zapięcia koszuli na guziki, samodzielnego ubierania się itp.)
<u>Wynik w skali P-ROM (patrz niżej)</u> Bark (1–7): ____ Łokieć (1–7): ____ Nadgarstek/palec (1–7): ____ Staw skokowy (1–4): ____				

Nieprawidłowość obecna, ale w pełni wyjaśniona udokumentowaną przyczyną niezwiązaną z GvHD (określić):

UKŁAD ROZRODCZY <i>(patrz rysunek uzupełniający[†])</i> Nie badano Osoba obecnie aktywna seksualnie Tak Nie	Brak objawów przedmiotowych	Łagodne objawy przedmiotowe [‡] , u kobiet – poczucie dyskomfortu albo jego brak w trakcie badania	Umiarkowane objawy przedmiotowe [‡] , możliwe poczucie dyskomfortu w trakcie badania	Ciężkie objawy przedmiotowe [‡] z objawami podmiotowymi albo bez

Nieprawidłowość obecna, ale w pełni wyjaśniona udokumentowaną przyczyną niezwiązaną z GvHD (określić):

Inne wskaźniki, cechy kliniczne albo powikłania związane z przewlekłą postacią GvHD (zaznaczyć wszystkie pasujące odpowiedzi i przypisać wynik oceniający nasilenie (0–3) na podstawie wpływu na funkcjonowanie w stosownych przypadkach: brak – 0, łagodne – 1, umiarkowane – 2, ciężkie – 3)

Wodobrzusze (zapalenie błon surowiczych)____	Miastenia____	
Płyn w worku osierdziowym____	Neuropatia obwodowa____	Eozynofilia >500/μl____
Wysięk opłucnowy____	Zapalenie wielomięśniowe____	Liczba płytek krwi <100 000/μl____
Zespół nerczycowy____	Utrata masy ciała >5%* bez objawów ze strony układu pokarmowego____	Inne (należy określić):____

Ogólne nasilenie GvHD
(Opinia osoby oceniającej) ☐ Brak GvHD ☐ Łagodna ☐ Umiarkowana ☐ Ciężka

Zakres ruchu przedstawiony fotograficznie (Photographic Range of Motion, P-ROM)



[†] W ocenie skóry należy wykorzystać zarówno odsetek powierzchni ciała (BSA) zajętej przez objawy choroby, jak i skalę oceny cech skórnych. Jeśli istnieje rozbieżność między wynikiem odsetka zajęcia całkowitej powierzchni ciała a wynikiem oceny cech skórnych **ALBO** jeśli występują powierzchowne cechy stwardnienia (wynik 2), ale występuje upośledzenie mobilności albo owrzodzenie (wynik 3), do oceny końcowej skóry należy zastosować wyższy wynik.

* Spadek masy ciała w ciągu trzech miesięcy.

** Ocenę płuc należy przeprowadzać, gdy tylko jest to możliwe, wykorzystując zarówno objawy podmiotowe, jak i wyniki FEV1. W przypadku rozbieżności między objawami podmiotowymi a wynikami FEV1 należy stosować w ocenie końcowej płuc wynik FEV1.

Skróty: ECOG = Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (Eastern Cooperative Oncology Group); KPS = Ocena stanu sprawności w skali Karnofsky'ego (Karnofsky Performance Status). LPS = Ocena stanu sprawności w skali Lansky'ego (Lansky Performance Status); BSA = powierzchnia ciała (body surface area); ADL = czynności dnia codziennego (activities of daily living); LFT = próby czynnościowe wątroby (liver function tests); AP = fosfataza alkaliczna (alkaline phosphatase); ALT = aminotransferaza alaninowa (alanine aminotransferase); GGN = górna granica normy.

[‡] Wypełniają specjaliści albo przeszkoleni pracownicy ochrony zdrowia (patrz rysunek uzupełniający).

Imię i nazwisko: _____

Data urodzenia: _____

Data oceny: _____

	WYNIK 0	WYNIK 1	WYNIK 2	WYNIK 3
UKŁAD ROZRODCZY (mężczyzna albo kobieta)	☐ Brak objawów przedmiotowych	☐ Łagodne objawy przedmiotowe, u kobiet mogą występować objawy podmiotowe* ORAZ poczucie dyskomfortu w trakcie badania	☐ Umiarkowane objawy przedmiotowe, mogą występować objawy podmiotowe* z poczuciem dyskomfortu w trakcie badania	☐ Ciężkie objawy przedmiotowe z objawami podmiotowymi albo bez *
Osoba obecnie aktywna seksualnie ☐ Tak ☐ Nie				
Zaznaczyć wszystkie odnośne objawy:				
☐ Cechy podobne do liszaja płaskiego				
☐ Cechy podobne do liszaja twardzinowego				
☐ Bliznowacenie pochwy (kobieta)				
☐ Zrosty łechtaczki/warg sromowych (kobieta)				
☐ Resorpcja warg sromowych (kobieta)				
☐ Nadżerka				
☐ Pęknięcia				
☐ Owrzodzenia				
☐ Stulejka (mężczyzna)				
☐ Bliznowacenie/zwężenie ujścia cewki moczowej (mężczyzna)				
☐ Występuje nieprawidłowość, ale NIE uważa się, że stanowi to objaw GvHD (określić przyczynę): _____				
☐ Uważa się, że nieprawidłowość stanowi objaw GvHD ORAZ inne przyczyny (określić przyczynę): _____				

* Objawy ze strony narządów płciowych nie są swoiste dla cGvHD i mogą stanowić objawy przedwczesnej niewydolności gruczołów płciowych albo zakażenia dróg rodnych.

Jeśli ginekolog jest niedostępny, można przeprowadzić badanie zewnętrzne w celu określenia „dyskomfortu podczas badania” w następujący sposób:

- Rozłożyć wargi sromowe większe, aby sprawdzić srom pod kątem powyższych objawów. Delikatnie dotknąć patyczkiem bawełnianym otworów gruczołów przedstonkowych (Skene'a i Bartholina) oraz warg sromowych mniejszych i większych. Ból sromu wywołany delikatnym dotknięciem patyczka bawełnianego jest klasyfikowany jako dyskomfort podczas badania. Zbadać palpacyjnie ściany pochwy za pomocą jednego palca, aby wykryć zrosty, skrócenie, zwężenie albo inne objawy bliznowacenia pochwy.
- Jeśli kobieta jest aktywna seksualnie, określić, czy badanie palpacyjne za pomocą patyczka bawełnianego albo delikatne badanie palpacyjne zbliżnowań wywołuje ból podobny do tego, którego kobieta doświadcza podczas stosunku płciowego.

Żeńskie narządy płciowe: Nasilenie objawów:

- Łagodne (którekolwiek z następujących): rumień na powierzchni błony śluzowej sromu, liszaj płaski sromu albo liszaj twardzinowy sromu
- Umiarkowane (którekolwiek z następujących): nadżerkowe zmiany zapalne błony śluzowej sromu, pęknięcia w fałdach sromu
- Ciężkie (którekolwiek z następujących): zrost warg sromowych lub łechtaczki, włókniste zrosty pochwy, obwodowe zwłóknienie ścian pochwy, skrócenie pochwy, inne zmiany zrostowe, gęste zmiany stwardnieniowe i całkowite zwężenie pochwy

Męskie narządy płciowe: Cechy diagnostyczne obejmują cechy podobne do liszaja płaskiego albo liszaja twardzinowego oraz stulejkę albo bliznowacenie lub zwężenie ujścia cewki moczowej. Nasilenie objawów: **łagodne** – cechy podobne do liszaja płaskiego; **umiarkowane** – cechy podobne do liszaja twardzinowego albo umiarkowany rumień; **ciężkie** – stulejka albo bliznowacenie ujścia cewki moczowej

Pobrano próbkę biopsyjną: ☐ Tak ☐ Nie **Miejsce pobrania próbki biopsyjnej:** _____ **Choroba GvHD potwierdzona badaniem histopatologicznym:** ☐ Tak ☐ Nie
Zmiana w stosunku do poprzedniej oceny: ☐ Brak występującej wcześniej albo obecnie choroby GvHD
☐ Poprawa ☐ Stabilizacja ☐ Pogorszenie ☐ Nie dotyczy (punkt początkowy)

Jagasia i wsp. (2015) za zgodą.

Bibliografia

- Baird K, Cooke K, Schultz KR. Chronic graft-versus-host disease (GvHD) in children. *Pediatr Clin N Am*. 2010;57:297–322.
- Ball LM, et al. Multiple infusions of mesenchymal stromal cells induce sustained remission in children with steroid-refractory, grade III–IV acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol*. 2013;163:501–9.
- Baron F, Labopin M, Niederwieser D, Vigouroux S, Cornelissen JJ, Malm C, Vindelov LL, Blaise D, Janssen JJWM, Petersen E, Socie G, Nagler A, Rocha V, Mohty M. Impact of graft-versus-host disease after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia: a report from the acute leukemia working Party of the European group for blood and marrow transplantation. *Leukemia*. 2012;26:2462–8.
- Bladon J, Taylor P. The down regulation of IL1 and IL6, in monocytes exposed to ECP treated lymphocytes, is not dependent on lymphocyte phosphatidylinositol externalisation. *Transpl Int*. 2006;19(4): 319–24.

- Billingham RE. The biology of graft-versus-host reactions. *Harvey Lect.* 1966;62:21–78.
- Carpenter P. How I conduct a comprehensive chronic graft-versus-host disease assessment. *Blood.* 2011;118(10):2679–87.
- Cho A, Jantschitsch C, Knobler R. Extracorporeal photopheresis—an overview. *Front Med.* 2018;5:236.
- Chow EJ, Anderson L, Baker KS, et al. Late effects surveillance recommendations among survivors of childhood hematopoietic cell transplantation: a children's oncology group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22:782–95.
- Champlin RE, Schmitz N, Horowitz MM, et al. Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. IBMTR histocompatibility and stem cell sources working committee and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood.* 2000;95:3702–9.
- Couriel DR, Hosing C, Saliba R, Shpall EJ, Anderlini P, Rhodes B, Smith V, Khouri I, Giral S, de Lima M, Hsu Y, Ghosh S, Neumann J, Andersson B, Qazilbash M, Hymes S, Kim S, Champlin R, Donato M. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of steroid-resistant chronic GVHD. *Blood.* 2006;107:3074–80.
- Cizek SM, El-Bietar J, Rubinstein J, Dandoy C, Wallace GH, Nelson A, et al. Pediatric and Young adult vulvo-vaginal graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(12):2408–15.
- Cutler C, Lee SJ, Arai S, Rotta M, Zoghi B, Lazaryan A, Ramakrishnan A, De Filipp Z, Salhotra A, Chai-Ho W, Mehta R, Wang T, Arora M, Pusic I, Saad A, Shah N, Abhyankar S, Bachier C, Galvin J, Im A, Langston A, Liesveld J, Juckett M, Logan A, Schachter L, Alavi A, Howard D, Waksal HW, Ryan J, Eiznhamer D, Aggarwal SK, Ieyoub J, Schueller O, Green L, Yang Z, Krenz H, Jagasia M, Blazar BR, Pavletic S, on behalf of the ROCKstar Study Investigators. Belumosudil for chronic graft-versus-host disease (cGVHD) after 2 or more prior lines of therapy: the ROCKstar study. *Blood.* 2021;38(22):2278–89. <https://doi.org/10.1182/blood.2021012021>.
- Cuvellier GDE, Nemecek ER, Wahlstrom JT, Kitko CL, Lewis VA, Schechter T, et al. Benefits and challenges with diagnosing chronic and late acute GVHD in children using the NIH consensus criteria. *Blood.* 2019;134(3):304–16.
- de Vere HI, Kilgour JM, Danby R. Peniket A and martin RA “is this the GVHD?” A qualitative exploration of quality of life issues in individuals with graft-versus-host disease following allogeneic stem cell transplant and their experiences of a specialist multidisciplinary bone marrow transplant service. *Health Qual Life Outcomes.* 2021;19:11.
- Dignan FL, Clark A, Amrolia P, Cornish J, Jackson G, Mahendra P, Scarisbrick JJ, Taylor PC, Hadzic N, Shaw BE, Potter MN. On behalf of the Haematology task force of the British Committee for Standards in Haematology and the British Society for Blood and Marrow Transplantation. Diagnosis and management of acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol.* 2012;158(1):30–45.
- Ferrara JL, Deeg HJ. Graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 1991;324:667–74.
- Flowers MED, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood.* 2011;117:3214–9.
- Flowers MED, Martin PJ. How we treat chronic graft versus host disease. *Blood.* 2015;125(4):606–15.
- Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005;11(12):945–56.
- Faraci M, Caviglia I, Biral E, et al. Acute graft-versus-host disease in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Single-center experience during 10 yr. *Pediatr Transplant.* 2012;16:887–93.
- Friend BD, Schiller GJ. Beyond steroids: A systematic review and proposed solutions to managing acute graft-versus-host disease in adolescents and young adults. *Blood Rev.* 2022;52:100886. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2021.100886>.
- Gatza E, Reddy P, Choi SW. Prevention and treatment of acute graft-versus-host disease in children, adolescents, and Young adults. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(5):e101–12.
- Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, Lerner KG, Thomas ED. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation.* 1974;18:295–304.
- González Vicent M, Molina B, González de Pablo J, Castillo A, Díaz MÁ. Ruxolitinib treatment for steroid refractory acute and chronic graft vs host disease in children: clinical and immunological results. *Am J Hematol.* 2019;94(3):319–26.
- Gooptu M, Antin JH. GVHD Prophylaxis 2020. *Front Immunol.* 2021;12:605726.
- Greinix HT. Graft-versus-host disease. Bremen: UNI-MED Verlag AG; 2008.
- Harris AC, Young R, Devine S, Hogan WJ, Ayuk F, Bunworasate U, Chanswangphuwana C, Efebera YA, Holler E, Litzow M, Ordemann R, Qayed M, Renteria SA, Reshef R, Wölfl M, Chen YB, Goldstein S, Jagasia M, Locatelli F, Mielke S, Porter D, Schechter T, Shekhovtsova Z, Ferrara JLM, Levine JE. International, multicenter standardization of acute graft-versus-host disease clinical data collection: A report from the Mount Sinai acute GVHD international consortium. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22:4–10.
- Hill GR, Ferrara JLM. The primacy of the gastrointestinal tract as a target organ of acute graft-versus-host disease: rationale for the use of cytokine shields in allogeneic bone marrow transplantation. *Blood.* 2000;95:2754–9.

- Inagaki J, Moritake H, Nishikawa T, et al. Long-term morbidity and mortality in children with chronic graft-versus-host disease classified by National Institutes of Health consensus criteria after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21:1973–80.
- Inamoto WK, Im Y, Hamilton B, Koreth J, Arora M, Pusic I, Mays JW, Carpenter PA, Luznik L, Reddy P, Ritz J, Greinix H, Paczesny S, Blazar BR, Pidala J, Cutler C, Wolff D, Schultz KR, Pavletic SZ, Lee SJ, Martin PJ, Socie G, Sarantopoulos S. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. the 2020 etiology and prevention working group report trans-plantation and cellular. *Therapy*. 2021;27(6):452–66.
- Jacobsohn DA. Acute graft-versus-host disease in children. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41:215–21.
- Jacobsohn DA. Optimal management of chronic graft-versus-host disease in children. *Br J Haematol*. 2010;150:278–92.
- Jacobsohn DA, Arora M, Klein JP, et al. Risk factors associated with increased nonrelapse mortality and with poor overall survival in children with chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2011;118(16):4472–9.
- Jacobsohn DA, Vogelsang GB. Acute graft versus host disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:35.
- Jagasia M, et al. Reach 1 rux for the treatment of steroid refract aGVHD. *Blood*. 2020;135(20):1737–49. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, Palmer J, Weisdorf D, Treister NS, Cheng S, Kerr H, Stratton P, Duarte RF, McDonald GB, Inamoto Y, Vigorito A, Arai S, Datile MB, Jacobsohn D, Heller T, Kitko CL, Mitchell SA, Martin PJ, Shulman H, Wu RS, Cutler CS, Vogelsang GB, Lee SJ, Pavletic SZ, Flowers MED. National Institutes of Health chronic graft-versus-host disease consensus for clinical trials: I. the 2014 diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(3):389–401.
- Kitko CL, Pidala J, Schoemans HM, Mary E, Flowers ME, Cowen EW, Tkaczyk E, Farhadfar N, Jain S, Steven P, Luo ZK, Ogawa Y, Stern M, Yanik GA, Cuvelier GDE, Cheng GS, Holtan SG, Schultz KR, Martin PJ, Lee SJ, Pavletic SZ, Wolff D, Paczesny S, Blazar BR, Sarantopoulos S, Socie G, Greinix H, Cutler C. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IIa. The 2020 Clinical implementation and early diagnosis working group report. *Transplant Cell Ther*. 2021;27:545557.
- Lawitschka A, Ball LM, Peters C. Nonpharmacologic treatment of chronic graft-versus-host disease in children and adolescents. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18:S74–81.
- Lawitschka A, Lucchini G, Strahm B, Dalle JH, Balduzzi A, Gibson B, et al. Pediatric acute graft-versus-host disease prophylaxis and treatment: surveyed real-life approach reveals dissimilarities compared to published recommendations. *Transpl Int*. 2020;33(7):762–72.
- MacMillan ML, Holtan SG, Rashidi A, DeFor TE, Blazar BR, Weisdorf DJ. Pediatric acute GVHD: clinical phenotype and response to upfront steroids. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(1):165–71.
- Magenau J, Reddy P. Next generation treatment of acute graft-versus-host disease. *Leukaemia*. 2014;28:2283–91.
- Martin PJ, Weisdorf D, Przepiorka D, Hirschfeld S, Farrell A, Rizzo JD, Foley R, Socie G, Carter S, Couriel D, Schultz KR, Flowers MED, Filipovich AH, Saliba R, Vogelsang GB, Pavletic SZ, Lee SJ. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: VI. Design of clinical trials working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12:491–505.
- Meier JKH, Wolff D, Pavletic S, Greinix H, Gosau M, Bertz H, Lee SJ, Lawitschka A, Elad S. Oral chronic graft-versus-host disease: report from the international consensus conference on clinical practice in cGVHD. *Clin Oral Invest*. 2011;15:127–39.
- Miklos D, Cutler C, Arora M, Waller E, Jagasia M, Pusic I, Flowers ME, Logan AC, Nakamura R, Blazar B, Li Y, Chang S, Lal I, Dubovsky J, James DF, Styles L, Jaglowski S. Ibrutinib for chronic graft-versus host disease after failure of prior therapy. *Blood*. 2017;130:21.
- Mohty M, Holler E, Jagasia M, Jenq R, Malard F, Martin P, Socie G, Zeiser R. Refractory acute graft versus host disease: a new working definition beyond corticosteroid refractoriness. *Blood*. 2020;136(17):1903–6.
- Moiseev IS, Morozova EV, Bykova TA, Paina OV, Smirnova AG, Dotsenko AA, et al. Long-term outcomes of ruxolitinib therapy in steroid-refractory graft-versus-host disease in children and adults. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(7):1379–87. <https://doi.org/10.1038/s41409-020-0834-4>.
- Mozo Y, Bueno D, Sisinni L, Fernández-Arroyo A, Rosich B, Martínez AP, et al. Ruxolitinib for steroid-refractory graft versus host disease in pediatric HSCT: high response rate and manageable toxicity. *Pediatr Hematol Oncol*. 2021;38(4):331–45. <https://doi.org/10.1080/08880018.2020.1868637>.
- Ngwube A, Shah N, Godder K, Jacobsohn D, Hulbert ML, Shenoy S. Abatacept is effective as GVHD prophylaxis in unrelated donor stem cell transplantation for children with severe sickle cell disease. *Blood Adv*. 2020;4(16):3894–9.
- Pavletic SZ, Martin P, Lee SJ, Mitchell S, Jacobsohn D, Cowen EW, Turner ML, Akpek G, Gilman A, McDonald G, Schubert M, Berger A, Bross P, Chien JW, Couriel D, Dunn JP, Fall-Dickson J, Farrell A, Flowers MED, Greinix H, Hirschfeld S, Gerber L, Kim S, Knobler R, Lachenbruch PA, Miller FW, Mittleman B, Papadopoulos E, Parsons SK, Przepiorka D, Robinson M, Ward M, Reeve B, Rider LG, Shulman H, Schultz KR, Weisdorf D, Vogelsang GB. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host dis-ease: National Institutes of Health consensus develop-ment project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV.

- Response criteria working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12:252–66.
- Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hows J, Thomas ED. 1994 consensus conference on AGvHD grading. *Bone Marrow Transplant*. 1995;15:825–8.
- Przepiorka D, Luo L, Subramaniam S, Qiu J, Gudi R, Cunningham LC, et al. FDA approval summary: Ruxolitinib for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Oncologist*. 2020;25(2):328–34.
- Ringden O, Keating A. Mesenchymal stromal cells as treatment for chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46:163–4.
- Rocha V, Wagner JE Jr, Sobocinski KA, et al. Graft-versus-host disease in children who have received a cord-blood or bone marrow transplant from an HLA identical sibling. Eurocord and international bone marrow transplant registry working committee on alternative donor and stem cell sources. *N Engl J Med*. 2000;342:1846–54.
- Rowlings PA, Przepiorka D, Klein JP, Passweg JR, Henslee-Downey PJ, Cahn JY, Calderwood S, Gratwohl A, Socié G, Abecasis MM, Sobocinski KA, Zhang MJ, Horowitz MM. IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease: retrospective comparison with Glucksberg grade. *Br J Haematol*. 1997;97(4):855–64.
- Scarlsbrick JJ, Taylor P, Holtick U, Makar Y, Douglas K, Berlin G, Juvonen E, Marshall S, Photopheresis Expert Group. U.K. consensus statement on the use of extracorporeal photopheresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronic graft-versus-host disease. *Br J Dermatol*. 2008;158:659–78.
- Teusink-Cross A, Davies SM, Grimley MS, Chandra S, Flannery A, Dandoy CE, et al. Ibrutinib for the treatment of chronic graft-vs-host disease in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients: A single-center experience. *Pediatr Transplant*. 2020;24(3):1–9.
- Treister N, Chai X, Kurland B, Pavletic S, Weisdorf D, Pidala J, Palmer J, Martin P, Inamoto Y, Arora M, Flowers M, Jacobsohn D, Jagasia M, Arai S, Lee SJ, Cutler C. Measurement of oral chronic GVHD: results from the chronic GVHD consortium. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:1123–8.
- Vigorito AC, Campregher PV, Storer BE, Carpenter PA, Moravec CK, Kiem HP, Fero ML, Fero ML, Warren EH, Lee SJ, Applebaum FR, Martin PJ, Flowers MED. Evaluation of NIH consensus criteria for classification of late acute and chronic GvHD. *Blood*. 2009;114(3):702–8.
- Watkins BK, Horan J, Storer B, Martin PJ, Carpenter PA, Flowers MED. Recipient and donor age impact the risk of developing chronic GvHD in children after allogeneic hematopoietic transplant. *Bone Marrow Transplant*. 2016;52(4):625–6. <https://doi.org/10.1038/bmt.2016.328>. 1–2 advance online publication 19 December 2016
- Wolff D, von Lilienfeld-Toal M, Wolf AM, Schleuning M, von Bergwelt-Baildon M, Held SEA, Brossart P. Novel treatment concepts for graft-versus-host disease. *Blood*. 2012;119(1):16–25.
- Wolff D, Fatobene G, Rocha V, Kroger N, Flowers ME. Steroid refractory chronic graft versus host disease: treatment options and patient management. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56:2079–87.
- Zecca M, Prete A, Rondelli R, Lanino E, Balduzzi A, Messina C, et al. Chronic graft versus-host disease in children: incidence, risk factors, and impact on outcome. *Blood*. 2002;100:1192–200.
- Zeiser R, Polverelli N, Ram R, Hashmi SK, Chakraverty R, Middeke JM, Musso M, Giebel S, Uzay A, Langmuir P, Hollaender N, Gowda M, Stefanelli M, Lee SJ, Teshima T, Locatelli F. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 2021;385(3):228–38.
- Zeiser R. Advances in understanding the pathogenesis of graft-versus-host disease. *Br J Haematol*. 2019;187(5):563–72.
- Zanin-Zhorov A, Blazar BR. ROCK2, a critical regulator of immune modulation and fibrosis has emerged as a therapeutic target in chronic graft-versus-host disease. *Clin Immunol*. 2021;230:108823. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2021.108823>.

Otwarty dostęp Niniejszy rozdział jest udostępniany na warunkach licencji Creative Commons Attribution 4.0 International (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), która zezwala na wykorzystywanie, udostępnianie, dostosowywanie, rozpowszechnianie i powielanie na dowolnym nośniku i w dowolnym formacie, pod warunkiem odpowiedniego wskazania oryginalnych autorów i źródła, podania łącza do licencji Creative Commons i wskazania, czy wprowadzono jakieś zmiany.

Obrazy czy inne materiały podmiotów zewnętrznych zawarte w tym rozdziale są objęte licencją Creative Commons dotyczącą rozdziału, o ile nie wskazano inaczej w przypadku konkretnego materiału. Jeżeli materiały nie są objęte licencją Creative Commons dotyczącą rozdziału, a ich zamierzone zastosowanie nie jest dozwolone na mocy przepisów ustawowych albo przekracza dozwolone wykorzystanie, należy uzyskać zgodę bezpośrednio od posiadacza praw autorskich.



Efekt przeszczep przeciwko nowotworowi

13

Mairéad NíChonghaile

Streszczenie

Leczenie nawrotu choroby pozostaje wyzwaniem i powszechnie przyjmuje się, że koncepcja allogenicznego HSCT opiera się zarówno na schemacie kondycjonowania – czyli przygotowywania – stosowanym u biorcy, jak i na reakcji przeszczep przeciwko nowotworowi złośliwemu (GvM) albo przeszczep przeciwko białaczce (GvL) wywoływanej przez komórki T i NK dawcy. Strategie, które obejmują wykorzystanie tej reakcji, mają kluczowe znaczenie dla sukcesu i muszą być wykorzystywane i udoskonalane w celu poprawy wyników. Konieczne są dalsze badania, aby zidentyfikować nowe strategie i metody leczenia w celu poprawy perspektywy dla pacjentów, u których wystąpił nawrót po HSCT.

Wyzwania pielęgniarskie po nawrocie choroby są ogromne; wymagane wsparcie psychologiczne jest złożone, a koordynacja oraz sposób realizacji w dużej mierze zależy od personelu pielęgniarskiego, niezależnie od wybranego podejścia do leczenia.

Słowa kluczowe

Przeszczep przeciwko nowotworowi złośliwemu (GvM) albo białaczce (GvL) · Wlewy limfocytów dawcy (DLI) · Nawrót · Chimeryzm

13.1 Wprowadzenie

Koncepcja allogenicznego przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych (haematopoietic stem cell transplant, HSCT) opiera się zarówno na schemacie kondycjonowania – czyli przygotowywania – stosowanym u biorcy, jak i na efekcie przeszczep przeciwko nowotworowi złośliwemu (graft versus malignancy, GvM) albo przeszczep przeciwko białaczce (graft versus leukaemia, GvL) wywoływanym przez komórki T i NK dawcy. Autoimmunologiczny atak na nowotwór złośliwy pomaga wyeliminować chorobę u biorcy przy wsparciu schematu kondycjonowania. Podatność choroby nowotworowej na efekt GvM albo GvL jest różna, przy czym najbardziej wrażliwymi chorobami są przewlekła białaczka szpikowa, przewlekła białaczka limfatyczna, zaburzenia limfoproliferacyjne B niskiego stopnia, chłoniak z komórek płaszczu i choroby limfoproliferacyjne związane z zakażeniem EBV. Większość innych chorób ma umiarkowaną wrażliwość na efekt GvM albo GvL; najsłabszą odpowiedź wykazują choroby o szczególnym wzorcu proliferacji, zaawansowane bądź oporne na chemioterapię.

13.2 Mechanizm efektu GvM/GvL

W osiągnięciu efektu GvL odgrywają rolę zarówno limfocyty T, jak i komórki NK; uważa się, że limfocyty cytotoksyczne rozpoznają kilka klas antygenów na komórkach leukocytarnych. Komórki NK celują w białka własne MMag (obecne w tkankach

M. NíChonghaile (✉)

Oddział Hematologii, Onkologii i Opieki
Paliatywnej (HOPE Directorate), Szpital
św. Jakuba, Dublin, Irlandia

© Autorzy 2023

M. Kenyon, A. Babic (red.), *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses*,
https://doi.org/10.1007/978-3-031-23394-4_13

biorcy), które ulegają nadekspresji przez białaczkę, np. proteinazę 3 i antygeny elastazy swoiste dla guza, np. guza Wilmsa 1, oraz białka fuzyjne, np. BCR-ABL, wykorzystując perforynę i granzymę do zabijania swoich celów. Jednak są one aktywowane tylko wtedy, gdy brakuje sygnałów hamujących od własnych (biorecy) cząsteczek MHC klasy I na celu albo są one blokowane poprzez aktywację sygnałów przez receptor NKG2D. Supresja układu odpornościowego biorecy pozwala komórkom dawcy wywołać uzyskać ten efekt.

13.3 Minimalna choroba resztkowa

Celem monitorowania minimalnej choroby resztkowej (minimal residual disease, MRD) po przeszczepieniu jest śledzenie odpowiedzi, remisji choroby albo nawrotu choroby o niskim poziomie, gdy ilość określonego markera zaczyna wzrastać. Umożliwia to bardzo wczesne wdrożenie interwencji terapeutycznej i może zoptymalizować szansę na sukces.

MRD można monitorować metodami molekularnymi – w tym przypadku choroba podstawowa ma określony marker, czyli białko, które można monitorować za pomocą cytometrii przepływowej. Tabela 13.1 przedstawia nieprawidłowości cytogenetyczne, które mogą być celem w niektórych chorobach (zaadaptowano na podstawie Treleaven i Barrett 2009 strona 410), a Tabela 13.2 przedstawia niektóre cele molekularne (zaadaptowano na podstawie Apperly i wsp. 2012), jeśli były obecne w momencie diagnozy.

Tabela 13.1 Wspólne cele cytogenetyczne do badań przesiewowych pod kątem MRD w różnych nowotworach złośliwych

Choroba	Cel MRD
Zespoły mielodysplastyczne	Del(5q); monosomia 7, trisomia 8
Przewlekła białaczka szpikowa	t(9;22)
Ostra białaczka szpikowa	t(8;21); inv. (16)
Ostra białaczka limfoblastyczna	t(9;22)t(4;11); t(8;14)
Chłoniak grudkowy	t(14;18)
Chłoniak z komórek płaszcza	t(11;14)
Przewlekła białaczka limfatyczna	del(13q), del(11q); del(17p)
Szpiczak mnogi	del(13q), del(11q)

Tabela 13.2 Przykłady celów molekularnych w różnych nowotworach złośliwych

Choroba	Cel molekularny
B-ALL	TEL-AML1 BCR-ABL1 Rearanżacje genów Ig/TCR
T-ALL	Rearanżacje genów Ig/TCR Tald1
APML	PML-RARA
AML	AML1-ETO CBFb-MYH11 WT-1 Mutacja NPM1 F1T3

13.4 Chimeryzm

Monitorowanie chimeryzmu jest kolejnym ważnym narzędziem w obserwacji biorecy po HSCT. Pokazuje stopień wszczepienia komórek dawcy i oferuje możliwość identyfikacji zbliżającego się odrzucenia przeszczepu, a także może być wskaźnikiem nawrotu choroby. Chimeryzm może być również stosowany jako podstawa interwencji leczniczej mającej na celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepu i utrzymania wszczepienia i jest stosowany jako mechanizm do immunoterapii wyprzedzającej w celu wywołania efektu GvM albo GvL, szczególnie u pacjentów wysokiego ryzyka.

Monitorowanie chimeryzmu umożliwia weryfikację stosunku komórek dawcy i biorecy w nieidentycznych genetycznie parach dawcy i biorecy, co pozwala na szybką interwencję u biorecy. Termin „chimeryzm” pochodzi z mitologii greckiej, gdzie chimera był wypływający ogień potwór z głową lwa, ciałem kozła i ogonem węża; jest używany do opisanego faktu istnienia dwóch bytów – DNA dwóch osób – w jednej osobie.

Początkowo uważano, że aby HSCT zostało uznane za udane, pacjent musi osiągnąć 100% chimeryzm wobec dawcy, co z pewnością ma miejsce w przypadku chorób złośliwych. Jednak w stanach niezłośliwych (np. niedokrwistość aplastyczna albo hemoglobinopatie) mieszany chimeryzm może wystarczyć do przywrócenia prawidłowej hematopoezy.

Chociaż wynik całkowitego (niefrakcjonowanego) chimeryzmu jest ważny, więcej informacji można uzyskać w przypadku chimeryzmu swoistego dla linii, co pozwala na oddzielne śledzenie przeszczepu limfoidalnego i mieloidalnego i samo w sobie może dostarczyć bardzo przydatnych danych na temat

możliwego nawrotu choroby. Należy go stosować w połączeniu z innymi środkami analizy i diagnostyki MRD, jeśli jest to wskazane.

Harmonogram i protokoły analizy chimeryzmu są charakterystyczne dla ośrodka, choroby i leczenia; należy również odnieść się do polityki instytucji.

13.5 Postępowanie w przypadku nawrotu choroby

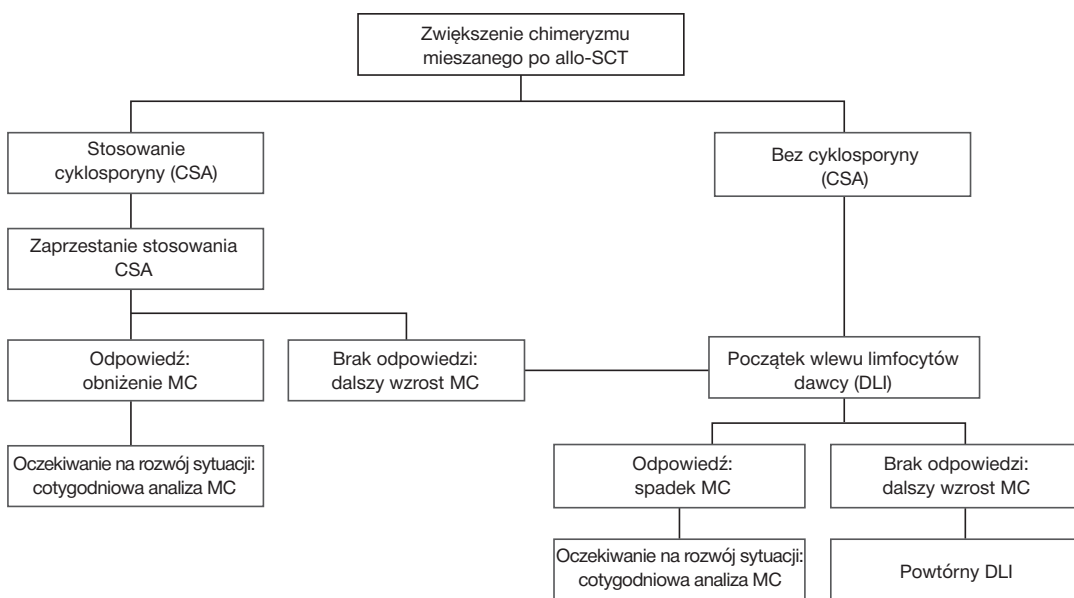
Kiedy u biorcy stwierdza się obecność MRD lub spadek chimeryzmu, można zastosować różne strategie. W przypadku chimeryzmu mieszanego można postępować zgodnie ze schematem przedstawionym na Rys. 13.1.

Nawrót zwykle występuje w szpiku kostnym, ale może również występować poza szpikiem – wówczas uważa się, że jest spowodowany ucieczką komórek nowotworowych spod nadzoru immunologicznego układu odpornościowego realizowanego przez limfocyty patrolujące. Uważa się również, że w przypadku białaczki może dojść do ucieczki

spod nadzoru immunologicznego zapewnianego przez limfocyty T dawcy – dochodzi do mutacji albo powstania bardziej opornego kłona pierwotnej choroby. Przyczyna nawrotu może być również różna w przypadku różnych nowotworów złośliwych pochodzenia hematologicznego. Nawroty mogą wystąpić wiele lat po HSCT, co sugeruje, że być może choroba podstawowa nigdy nie została wyeliminowana i była kontrolowana przez układ odpornościowy dawcy; częściej występują one w przypadku CML, zaś w tej chorobie podawanie wlewu limfocytów dawcy (donor lymphocyte infusion, DLI) często przywraca remisję.

Jednak z perspektywy biorcy, który ma nawrót po HSCT, sytuacja jest bardzo trudna i wymaga szczerzej rozmowy z biorcą i jego rodziną w celu określenia prawdopodobnych wyników i sukcesu. Opieka nad pacjentem z nawrotem choroby opiera się na pięciu potencjalnych strategiach:

- immunoterapia,
- chemioterapia,
- celowanie molekularne,
- leczenie wspomagające,
- opieka paliatywna.



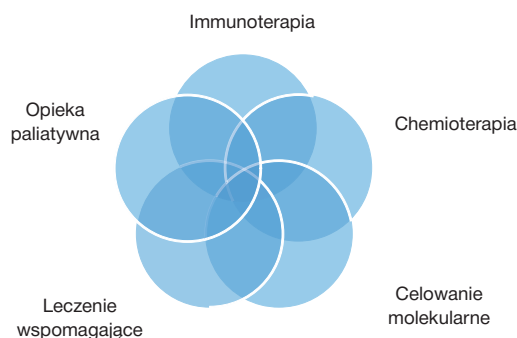
Rys. 13.1 Pacjentom ze wzrostem MC po przeszczepieniu (5% albo więcej komórek autologicznych) w porównaniu z poprzednią próbą oferuje się dalsze leczenie. Immunoterapia pacjentów przyjmujących CSA polega na natychmiastowym odstawieniu środka immunosupresyjnego. Chimeryzm jest następnie oznaczany co tydzień, aż do przywrócenia stanu CC. Jeśli MC nadal wzrasta po zaprzestaniu CSA, podaje się DLI. Immunoterapia pacjentów nieotrzymujących CSA polega na DLI jako leczeniu

pierwszego rzutu. Podawana dawka komórek zależy od liczby i potencjalnego nasilenia niezgodności HLA między dawcą a biorcą, a dawki początkowe wynoszą od $2,5 \times 10^4$ do $1 \times 10^6/\text{kg}$ masy ciała. Po DLI status chimeryzmu jest badany co tydzień, aż do przywrócenia statusu CC. Pacjenci, u których zaobserwowano dalszy wzrost MC, otrzymują dodatkowy DLI po upływie co najmniej trzech tygodni. Jeśli nie wystąpi GvHD, dawkę DLI podwaja się (Bader i wsp. 2005)

Czas nawrotu ma niezwykle duże znaczenie. Wczesne nawroty są trudne do leczenia, a każda interwencja może być trudna dla pacjenta albo wykluczona ze względu na mały odstęp czasowy od HSCT i powikłania obserwowane u biorców. Pacjenci, u których wystąpił nawrót po HSCT, mogą mieć ogromne trudności z przystosowaniem się do sytuacji i zaakceptowaniem faktu, że dalsze leczenie może nie być możliwe albo może okazać się nieskuteczne, zwłaszcza jeśli byli już poddawani intensywnemu leczeniu przed HSCT.

Ważne jest jednak, aby zapewnić stałe wsparcie, tak by pacjenci nie czuli się opuszczeni na tym etapie; pomaga to pacjentom utrzymać realistyczny poziom nadziei i optymizmu. Środki opieki paliatywnej i wspomagającej są uzasadnionymi i realistycznymi opcjami pomagającymi w utrzymaniu dobrej jakości życia i nie powinny być ignorowane. Pomoc i wsparcie zespołu medycznego, lokalnego lekarza biorecy, skierowanie do szpitala i podstawowej opieki zdrowotnej, np. lekarza rodzinnego i hospicjum, są niezbędne w leczeniu pacjenta z nawrotem choroby. Skierowanie do zespołów opieki psychologicznej, opieki społecznej, poradnictwa albo opieki psychiatrycznej może również przynieść korzyści pacjentowi i jego rodzinie.

13.6 Metody leczenia nawrotu po allogenicznym HSCT



13.7 Postępowanie w przypadku nawrotu choroby

13.7.1 Immunoterapia

Jest to ważne narzędzie w leczeniu pacjenta z nawrotem choroby i może obejmować zarówno przerwanie leczenia immunosupresyjnego (jeśli pacjent nadal je stosuje), jak i podawanie wlewu limfocytów dawcy (donor lymphocyte infusions, DLI) w dawkach przystosowych.

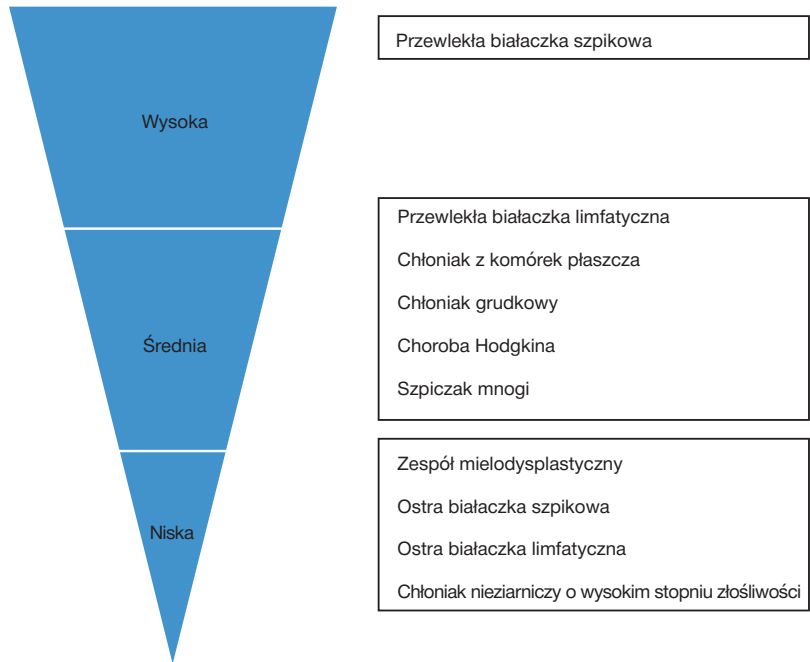
13.8 Przerwanie leczenia immunosupresyjnego

Efekt GvL albo GvM po HSCT można wzmocnić, ograniczając, a następnie przerywając stosowanie środka immunosupresyjnego, który pacjent może przyjmować. Opieka pielęgniarska i edukacja są niezbędne w tej sytuacji, ponieważ pacjent musi być monitorowany nie tylko pod kątem GvL, ale również rozwoju GvHD, co zostało szeroko omówione w innym rozdziale.

13.8.1 Wlew limfocytów dawcy

Sam DLI może wywołać trwałą remisję choroby zasadniczej, szczególnie w przypadku CML, gdzie nawroty występują na poziomie molekularnym. W przypadku innych chorób odpowiedź może być różna, od skutecznej do nieskutecznej (Rys. 13.2). Biorca powinien zostać poinformowany o uzasadnieniu zastosowania DLI oraz korzyściach i potencjalnym ryzyku GvHD z wykorzystaniem pisemnych materiałów informacyjno-edukacyjnych.

Rys. 13.2 Odpowiedź na DLI (Opracowano na podstawie Treleaven i Barrett 2009)



	Termin	Spokrewniony	Niespokrewniony	Haplo
Prewencyjno-profilaktyczny ^b	3 miesiące	1–5 × 10 ⁵ /kg 1 × 10 ⁶ /kg	1 × 10 ⁵ /kg 1 × 10 ⁶ /kg	1 × 10 ⁴ /kg
Nawrót w skojarzeniu z chemioterapią ^c	6 miesięcy po chemioterapii	1 × 10 ⁷ /kg	1 × 10 ⁷ /kg	

Poziom C dowodów

^a DLI można powtórzyć przy wzroście o 1-log 6–8 tygodni po pierwszym DLI, gdy np. nadal występuje MRD i nie obserwuje się GvHD. GvHD jako punkt końcowy powtarzanych DLI w przypadku stosowania prewencyjnych DLI nie jest już zalecany w czasie monitorowania MRD

Zgodę na DLI należy uzyskać zgodnie z polityką centrum podawania DLI. Większość ośrodków przyjmuje podejście polegające na podawaniu stopniowanych dawek od 1 × 10⁶ do 1 × 10⁸ komórek CD3 na kg masy ciała biorcy, w zależności od czasu, który upłynął od momentu przeszczepienia, stanu sprawności pacjenta i rodzaju dawcy.

Falkenberg, JHF i wsp. 2019 s. 445 podręcznika EBMT

DLI można również podawać jako leczenie adjuwantowe do chemioterapii albo leczenia celowanego w celu zwiększenia efektu tego leczenia albo utrzymania remisji, jeśli zostanie osiągnięta.

DLI nie może być podawany w przypadku, gdy u biorcy wystąpiła już znacząca ostra postać GvHD albo jest leczony z powodu przewlekłej postaci GvHD.

Podczas stosowania DLI rzadko występują skutki uboczne. Biorcy często odczuwają zapach albo smak DMSO – konserwantu stosowanego przy kriokonserwacji; w rzadkich przypadkach

występuje również reakcja na DMSO. Pielęgniarka powinna pozostać z biorcą podczas przyjmowania DLI, a biorca powinien pozostawać pod obserwacją przez pewien czas po podaniu dawki DLI, co powinno być wymagane w protokole podawania DLI w ośrodku. Głównym skutkiem ubocznym DLI jest rozwój GvHD, a pielęgniarka powinna ponownie poinformować biorcę o objawach przedmiotowych i podmiotowych GvHD. Leczenie GvHD zostało już opisane w rozdziale (11).

13.8.2 Chemioterapia

Może zostać wykorzystana do złagodzenia stanu pacjenta, próby zmniejszenia obciążenia chorobą w celu ułatwienia DLI albo leczenia celowanego bądź w celu osiągnięcia remisji. Pacjenci, u których nastąpił nawrót w ciągu sześciu miesięcy po HSCT, często

wymagają zmniejszonego albo zmodyfikowanego dawkowania ze względu na toksyczność poprzedniego leczenia albo osiągnięcie limitów dawkowania określonych chemioterapeutyków. Schematy leczenia pacjentów z nawrotem są zwykle specyficzne dla danego pacjenta i obecnie istnieje bardzo niewiele ustandaryzowanych metod leczenia. Opieka pielęgniarska nad tymi pacjentami została dobrze opisana w poprzednich rozdziałach.

13.9 Leczenie molekularne albo celowane

Należy wziąć pod uwagę podawanie terapii molekularnych albo celowanych pacjentom, u których wystąpił nawrót po HSCT, jeśli są one dostępne. Specyficzne dla choroby przeciwciała monoklonalne, np. brentuksymab, w niektórych chłoniakach; środki anti-CD33, np. gemtuzumab, w nowotworach złośliwych pochodzenia szpikowego; oraz TKI w nowotworach złośliwych z dodatnim wynikiem BCR-ABL, mogą odgrywać ważną rolę w tym przypadku, a wraz z pojawieniem się nowych metod leczenia celowanego, liczba dostępnych terapii rośnie.

13.10 Drugi zabieg HSCT

Jeśli u pacjenta wystąpi nawrót w późniejszym okresie po HSCT, można rozważyć wykonanie drugiego HSCT przy użyciu komórek macierzystych od pierwotnego dawcy albo alternatywnego dawcy. W chorobie nowotworowej zwykle druga procedura jest możliwa tylko wtedy, gdy osiągnięto remisję po skutecznym podaniu chemioterapii, leku molekularnego albo celowanego. Zachorowalność i śmiertelność związane z drugim HSCT są często znaczące, a pacjent i rodzina powinni być dokładnie poinformowani przed podjęciem takiej decyzji.

13.11 Podsumowanie

Leczenie nawrotów choroby pozostaje wyzwaniem i potrzebne są dalsze badania, aby zidentyfikować nowe strategie i metody leczenia w celu poprawy wyników dla tej grupy pacjentów.

Wyzwania związane z opieką pielęgniarską są ogromne, a potrzeba wsparcia psychologicznego jest złożona, zaś jej realizacja w dużej mierze spoczywa na pielęgniarce, niezależnie od późniejszego podejścia do leczenia. Zespół pielęgniarski wspiera pacjentów i ich rodziny, pomagając im w adaptacji do nadchodzących zmian. Wymagania wobec zespołu mogą oznaczać, że trudno jest znaleźć czas na zastanowienie się i poradzenie sobie ze zmieniającą się opieką oraz koncentracją na potrzebach pacjenta. Poświęcenia i trudności w opiece nad pacjentem z nawrotem choroby wymagają zespołu, który nieustannie się wspiera.

Bibliografia

- Apperly J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T. Haematopoietic stem cell transplantation. 6th revised ed. Genoa: Forum Service; 2012.
- Bader P, Niethammer D, Willasch A, Kreyenberg H, Klingebiel T. How and when should we monitor chimerism after allogeneic stem cell transplantation. Bone Marrow Transpl. 2005;35:107–19.
- Falkenberg JHF, et al. Delayed Transfer of Immune Cells or the Art of Donor Lymphocyte Infusion. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kroger N, editors. The EBMT handbook. Switzerland: Springer; 2019.
- Treleaven J, Barrett AJ. Haematopoietic stem cell transplantation in clinical practice. Churchill Livingstone Elsevier: Edinburgh; 2009.

Otwarty dostęp Niniejszy rozdział jest udostępniany na warunkach licencji Creative Commons Attribution 4.0 International (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), która zezwala na wykorzystywanie, udostępnianie, dostosowywanie, rozpowszechnianie i powielanie na dowolnym nośniku i w dowolnym formacie, pod warunkiem odpowiedniego wskazania oryginalnych autorów i źródła, podania łącza do licencji Creative Commons i wskazania, czy wprowadzono jakieś zmiany.

Obrazy czy inne materiały podmiotów zewnętrznych zawarte w tym rozdziale są objęte licencją Creative Commons dotyczącą rozdziału, o ile nie wskazano inaczej w przypadku konkretnego materiału. Jeżeli materiały nie są objęte licencją Creative Commons dotyczącą rozdziału, a ich zamierzone zastosowanie nie jest dozwolone na mocy przepisów ustawowych albo przekracza dozwolone wykorzystanie, należy uzyskać zgodę bezpośrednio od posiadacza praw autorskich.



Wszczepienie, niepowodzenie przeszczepu i jego odrzucenie

14

Daphna Hutt

Streszczenie

Wszczepienie po HSCT to zasadniczy cel konieczny dla uzyskania długotrwałej i wydajnej hematopoezy. Jest to najważniejsze kryterium w przypadku całkowitego czasu przeżycia. Jednakże wszczepieniu komórek macierzystych może towarzyszyć stan kliniczny znany jako zespół wszczepienia (engraftment syndrome, ES), który może mieć wyniszczające skutki. Personel pielęgniarski sprawujący opiekę nad biorcami HSCT musi posiadać wiedzę na temat objawów ES, aby móc szybko i odpowiednio interweniować.

Z kolei wystąpienie niepowodzenia przeszczepu (graft failure, GF) stanowi poważne powikłanie i wiąże się z niekorzystnym rokowaniem. Tradycyjnie rozróżnia się pierwotne i wtórne niepowodzenie przeszczepu. Czynniki ryzyka powiązane z wystąpieniem GF mogą być związane z charakterystyką materiału do przeszczepu, pacjenta, dawcy albo procedury przeszczepienia. Czynniki związane ze zwiększoną częstością występowania GF i dostępne metody leczenia zostaną szczegółowo omówione w tym rozdziale wraz z zagadnieniami dotyczącymi opieki pielęgniarskiej.

Słowa kluczowe

Wszczepienie · Zespół wszczepienia · Niepowodzenie przeszczepu · Odrzucenie przeszczepu · Pediatria · Opieka pielęgniarska

D. Hutt (✉)

Wydział Hematoonkologii i Pediatrii i BMT,
Szpital Dziecięcy im. Edmonda i Lily Safra,
Sheba Medical Center, Ramat Gan, Izrael
Adres e-mail: daphna.hutt@sheba.health.gov.il

14.1 Wszczepienie

Wszczepienie to proces, w ramach którego krwiotwórcze komórki macierzyste (haematopoietic stem cell, HSC) przemieszczają się (samodzielnie nakierowane) do wolnych przestrzeni w szpiku kostnym (bone marrow, BM), w których panują optymalne warunki dla ich przetrwania i namnażania się. Po dotarciu do mikrośrodowiska BM komórki HSC muszą się namnażać, aby wytworzyć wszystkie podgrupy komórek krwiotwórczych (Servais i wsp. 2013). Zasadniczym celem udanego wszczepienia jest to, aby przeszczepione HSC były w stanie długoterminowo podtrzymać wydajną hematopoezę: wytwarzanie czerwonych krwinek, białych krwinek i płytek krwi oraz ich uwalnianie do krwi obwodowej (Locatelli i wsp. 2014). Wszczepienie stanowi najważniejszą zmienną w przypadku całkowitego czasu przeżycia po przeszczepieniu komórek macierzystych (Cluzeau i wsp. 2016).

14.2 Definicja wszczepienia

W literaturze istnieją różne definicje wszczepienia. Wszczepienie najczęściej definiuje się jako pierwszy z trzech kolejnych dni po uzyskaniu stabilnej liczby neutrofilii we krwi obwodowej wynoszącej $>500 \times 10^9/l$ (Wolff 2002). Wszczepienie płytek krwi zwykle definiuje się jako brak uzależnienia od przetoczeń płytek krwi przez co najmniej siedem dni z liczbą płytek krwi wynoszącą $>20 \times 10^9/l$ (Teltschik i wsp. 2016). W niedawnej publikacji autorstwa Kharfana-Dabai i wsp. (2021) panele lekarzy specjalistów w zakresie przeszczepień zarówno u pacjentów dorosłych, jak i pediatrycznych, zatwierdziły istniejące definicje, sugerując jednak, że użycie określenia „regeneracja” zamiast „wszczepienie” jest bardziej odpowiednie,

ponieważ w idealnych warunkach potwierdzenie źródła materiału dawcy powinno wymagać również dowodu na co najmniej mieszany/częściowy chimeryzm dawcy, który zwykle występuje później w trakcie przeszczepienia. Dwa główne czynniki wpływające na wszczepienie to źródło przeszczepianego materiału i schemat kondycjonowania w ramach przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (hematopoietic stem cell transplant, HSCT). Ogółem istnieją trzy typowe źródła materiału przeszczepianego w ramach HSCT: szpik kostny (bone marrow, BM) pobrany z grzebienia biodrowego; komórki macierzyste z krwi obwodowej (peripheral blood stem cell, PBSC) uzyskiwane po mobilizacji HSC z zastosowaniem czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (granulocyte colony stimulating factor, G-CSF) do krążenia obwodowego z późniejszym pobraniem tych komórek metodą leukaferazy; oraz krew pępowinowa (cord blood, CB). Champlin i wsp. (2000) opublikowali obszerną retrospektywną analizę wielowymiarową, w której porównali wyniki uzyskane w przypadku 288 przeszczepień PBSC od rodzeństwa identycznego w zakresie HLA z wynikami uzyskanymi w przypadku 536 przeszczepień BM od rodzeństwa identycznego w zakresie HLA. U pacjentów, którzy przyjęli przeszczep PBSC, regeneracja neutrofilów i płytek krwi następowała istotnie szybciej w porównaniu z przeszczepami BM. Liczba neutrofilów przekracza wartość progową wynoszącą $500 \times 10^6/l$ od dwóch do sześciu dni wcześniej w przypadku PBSC niż w przypadku BM. W badaniu przeprowadzonym przez EBMT okres do wszczepienia wynosił 12 dni w przypadku PBSC i 15 dni w przypadku BM. Regeneracja płytek krwi następuje również wcześniej o około sześć dni, tj. regenerację płytek krwi do wartości $20 \times 10^9/l$ uzyskano w dniu +15 w przypadku pacjentów przyjmujących przeszczep PBSC i w dniu +20 w przypadku pacjentów przyjmujących przeszczep BM (Schmitz i wsp. 2002). Przeszczep CB wiąże się z dłuższym czasem do wszczepienia. W dużym badaniu z udziałem 1268 pacjentów (w tym 73% dzieci) z ostrą białaczką (64% – ostra białaczka limfoblastyczna [acute lymphoblastic leukemia, ALL], 36% – ostra białaczka szpikowa) w remisji przeanalizowano kinetykę wszczepienia i wyniki leczenia uzyskane po przeszczepieniu pojedynczej jednostki CB z zastosowaniem schematu kondycjonowania mieloablacyjnego. Mediana czasu do wszczepienia neutrofilów wynosiła 25 dni (zakres: 11–108) w przypadku dzieci i 23 dni (zakres: 11–116) w przypadku dorosłych biorców ($P=0,6$) (Ruggeri i wsp. 2014). Ponadto, porównując intensywność schematów kondycjonowania, Slavin i wsp. (1998) po raz pierwszy opisali, że allogeniczny HSCT z kondycjonowaniem niemieloablacyjnym był lepiej tolerowany niż jakiekolwiek standardowe kondycjonowanie mieloablacyjne, skutkując krótszym

okresem utrzymywania się neutropenii i krótszym okresem uzależnienia od przeszczepień płytek krwi.

Metody określania wszczepienia materiału dawcy opierają się na ocenie zawartości komórek dawcy i komórek biorcy w BM albo PB biorcy, co określa się mianem analizy chimeryzmu (zob. Rozdział 12).

14.3 Zespół wszczepienia

Zespół wszczepienia (engraftment syndrome, ES) to stan kliniczny charakteryzujący się gorączką, wysypką, obrzękiem płuc, zwiększeniem masy ciała, zaburzeniami czynności wątroby i nerek lub encefalopatią. Występuje w czasie regeneracji neutrofilów po przeszczepieniu komórek macierzystych (stem cell transplantation, SCT) (Chang i wsp. 2014; Grant 2020). Większość danych sugeruje, że ES wynika ze stanu prozapalnego spowodowanego uwolnieniem różnych cytokin i innych mediatorów stanu zapalnego. Cechy kliniczne ES są podobne u dzieci i dorosłych. Kryteria rozpoznania ES zwykle obejmują gorączkę (uważaną za niespowodowaną zakażeniem) i cechy ogólnoustrojowej nieszczelności naczyń, jako że ES określano wcześniej jako zespół przeziębienia włóścizek. ES może przypominać ostrą lub nadostrą GvHD, co rodzi pytanie, czy ES jest wczesnym objawem GvHD (Spitzer 2015).

14.4 Postępowanie w przypadku ES

ES może ustępować samoistnie i nie wymagać żadnego leczenia. Wskazania do leczenia obejmują temperaturę $>39^{\circ}C$ przy braku możliwości do zidentyfikowania etiologii zakaźnej i klinicznie istotne objawy nieszczelności naczyń, w szczególności obrzęku płuc. ES reaguje na kortykosteroidy, a leczenie stosuje się wyłącznie tak długo, jak długo utrzymują się objawy – zwykle przez jeden tydzień (Spitzer 2015).

14.5 Uwagi dotyczące opieki pielęgniarskiej

Ze względu na potencjalnie wyniszczające skutki ES personel pielęgniarski sprawujący opiekę nad biorcami SCT musi posiadać wiedzę na temat ES i powiązanych objawów, aby móc szybko i odpowiednio interweniować (Thoele 2014). Ocena pielęgniarska mająca na celu identyfikację zmian powinna obejmować ocenę objawów klinicznych ES, zakładając przewidywane ich wystąpienie 9–13 dni po przeszczepieniu:

- częste monitorowanie temperatury;
- rutynowa ocena skóry pod kątem wysypki albo nieprawidłowości;
- pomiary częstości oddechów i saturacji tlenem oraz ocena szmerów oddechowych (w przypadku objawów obrzęku płuc);
- równowaga płynów;
- wahania masy ciała;
- wykonywane są odpowiednie badania w celu wykluczenia zakażenia, takie jak posiewy krwi, badanie morfologiczne krwi (morfologia) i RTG klatki piersiowej (Grant i wsp. 2020).

Opieka pielęgniarska powinna obejmować łagodzenie objawów poprzez podawanie leków przeciwgorączkowych, tlenu w przypadku niedotlenienia, leków moczopędnych w przypadku zwiększenia masy ciała/iłości płynów, obrzęku, wodobrzusza i wysięków, a także w razie potrzeby dopaminy w dawce nerkowej. Personel pielęgniarski powinien edukować pacjentów i opiekunów w zakresie objawów ES, a także leczenia i postępowania w przypadku jego wystąpienia.

14.6 Niepowodzenie przeszczepu

Pomimo stosunkowo niskiej częstości występowania niepowodzenia przeszczepu (graft failure, GF), jego wystąpienie stanowi poważne powikłanie wiążące się z niekorzystnym rokowaniem, w szczególności w przypadku biorców HSCT od alternatywnego dawcy (Ayas i wsp. 2015). Pozostaje ważnym czynnikiem przyczyniającym się do zachorowalności i śmiertelności po allogenicznym SCT. Ostatnie badania wskazują, że w przypadku pacjentów, u których wystąpiło GF, prawdopodobieństwo przeżycia jest niższe w porównaniu z pacjentami z trwałym wszczepieniem komórek dawcy (Olsson i wsp. 2013; Locatelli i wsp. 2014; Wobma i wsp. 2020).

GF definiuje się jako brak wszczepienia komórek krwiotwórczych po autologicznym albo allogenicznym SCT (Lowsky i Messner 2016). Tradycyjnie rozróżnia się pierwotne i wtórne niepowodzenie przeszczepu.

Pierwotne niepowodzenie przeszczepu definiuje się jako brak dowodów na wszczepienie albo regenerację hematologiczną komórek dawcy oraz za bezwzględną liczbę neutrofilów (absolute neutrophil count, ANC) $>500/\text{ml}$ do dnia +30 w przypadku przeszczepień PBSC i BM z towarzyszącą pancytopenią albo do dnia +42 w przypadku przeszczepów CB (2), przy braku dowodów na nawrót choroby.

Wtórne niepowodzenie przeszczepu definiuje się jako pogorszenie czynności układu krwiotwórczego

(może obejmować hemoglobinę lub płytki krwi lub neutrofile) wymagające leczenia wspomagającego z zastosowaniem produktów krwiopochodnych albo czynnika wzrostu występujące już po spełnieniu standardowej definicji regeneracji układu krwiotwórczego (neutrofili i płytek krwi) (2).

Pierwotne niepowodzenie przeszczepu jest zwykle związane z bardziej istotnym ryzykiem zachorowalności i śmiertelności w porównaniu z wtórnym niepowodzeniem przeszczepu (Olsson i wsp. 2013; Kato i wsp. 2013).

14.7 Odrzucenie przeszczepu

Termin „odrzucenie przeszczepu” odnosi się do reakcji o podłożu immunologicznym w postaci odrzucenia komórek dawcy przez pozostałe komórki gospodarza z powodu odmienności genetycznej biorcy i dawcy. W związku z tym termin ten odnosi się wyłącznie do przeszczepów allogenicznych (Lowsky i Messner 2016). Odrzucenie immunologiczne przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych stanowi główną przyczynę niepowodzenia przeszczepu (Olsson i wsp. 2013) – zarówno pierwotnego, jak i wtórnego GF (Wobma i wsp. 2020). Odrzucenie przeszczepu szpiku zwykle definiuje się jako brak komórek dawcy w organizmie pacjenta z jednoczesną pancytopenią i zmniejszoną komórkowością szpiku (Martin 2016). Badania chimeryzmu wykonywane metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (fluorescent in situ hybridization, FISH) (w przypadku przeszczepów z niedopasowaniem pod względem płci) albo poprzez analizę mikrosatelitów umożliwiają wczesne rozpoznanie GF, co może mieć kluczowe znaczenie dla optymalizacji szansy na uratowanie pacjentów, w przypadku których nastąpiło niepowodzenie przeszczepu (Locatelli i wsp. 2014). Należy je przeprowadzać rutynowo, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności szpiku, którzy mogą kwalifikować się do podania wlewu limfocytów dawcy (DLI) albo drugiego przeszczepu (Martin 2016).

14.8 Częstość występowania niepowodzenia przeszczepu

Częstość występowania GF różni się w zależności od metod przeszczepu, badań i zgłoszeń. W przypadku przeszczepów autologicznych realistyczne szacunki dotyczące GF wynoszą od 1 do 3%. Częstość występowania GF jest wyższa u biorców przeszczepów allogenicznych, zwłaszcza jeśli pacjent otrzymuje

przeszczep niezgodny w zakresie HLA albo z obniżoną liczebnością limfocytów T albo pojedynczą jednostkę CB (Lowsky i Messner 2016). Według doniesień z kilku badań częstość występowania GF w różnych warunkach przeszczepienia mieści się w zakresie od 3,8% do 6,8%. Olsson i wsp. (2013) opisali duże retrospektywne badanie dotyczące 967 przeszczepów przeprowadzonych w latach 1995–2010, w którym ogólna częstość występowania GF wynosiła 5,6%, przy czym częstość występowania GF była wyższa w przypadku biorców SCT w ramach leczenia chorób niezłośliwych. Analiza 23 272 pacjentów z bazy Centrum Międzynarodowych Badań nad Przeszczepami Krwi i Szpiku (Center for International Blood and Marrow Transplant Research, CIBMTR) wykazała podobną częstość występowania pierwotnego GF (5,5%) w przypadku pacjentów z nowotworami złośliwymi układu krwiotwórczego po kondycjonowaniu mieloablacyjnym (Olsson i wsp. 2015). Retrospektywne badanie dużej kohorty obejmującej 4684 HSCT od dawców niespokrewnionych w latach 2006–2012 potwierdziło niską częstość występowania niepowodzenia przeszczepu (3,8%) (Cluzeau i wsp. 2016). W jednośrodkowym badaniu obejmującym 290 pacjentów pediatrycznych częstość występowania GF z neutropenią (niepowodzenie wszczepienia neutrofili do dnia +28) i bez neutropenii (z regeneracją neutrofili) wynosiła odpowiednio 6,6% i 3,8% (Wobma i wsp. 2020).

14.9 Czynniki ryzyka związane z niepowodzeniem przeszczepu

Na przestrzeni lat zidentyfikowano kilka czynników ryzyka związanych z GF (Rys. 14.1). Mogą one być związane z charakterystyką materiału do przeszczepienia, pacjenta, dawcy albo procedury przeszczepienia (Olsson i wsp. 2015), a w większości przypadków etiologia GF zależy od wielu czynników

- Niezgodność pod względem HLA
- Kondycjonowanie o zmniejszonej intensywności
- Rozpoznanie
- Źródło materiału do przeszczepienia
- Dawka komórek
- Manipulacja materiałem do przeszczepienia
- Niezgodność pary dawca/biorca w układzie ABO
- Inne

(Valcarcel i Sureda 2018). Czynniki związane ze zwiększoną częstością występowania niepowodzenia przeszczepu obejmują:

1. Niezgodność pod względem HLA: we wcześniejszych badaniach wykazano, że większa niezgodność w zakresie HLA była związana z wyższym ryzykiem wystąpienia GF w przypadku przeszczepów od rodzeństwa i dawców niespokrewnionych (Anasetti i wsp. 1989). W szczególności brak zgodności w zakresie HLA klasy I to ważny czynnik warunkujący niepowodzenie przeszczepu (Petersdorf i wsp. 2001). Kryteria doboru dawców dotyczące zgodności w zakresie HLA zmieniały się na przestrzeni lat i trudno jest porównać wyniki badań przeprowadzonych w przeszłości z aktualnie prowadzonymi. Niezgodność pod względem HLA nie stanowi spójnej obserwacji we wszystkich nowszych badaniach. Passweg i wsp. (2011) zaobserwowali, że w badaniu obejmującym 709 uczestników z nowotworami złośliwymi układu krwiotwórczego, którzy byli biorcami przeszczepów od dawcy niespokrewnionego poddaniemu kondycjonowaniu o zmniejszonej intensywności, ryzyko GF było porównywalne w przypadku dawców zgodnych w zakresie HLA i niezgodnych w zakresie HLA. Jednakże immunologiczne odpowiedzi za pośrednictwem limfocytów T przeciwko HLA przyczyniają się do pierwotnego GF, czego odzwierciedleniem jest wyższe ryzyko wystąpienia pierwotnego GF w przypadku braku zgodności w porównaniu zarówno z pełną zgodnością, jak i częściową zgodnością przeszczepów od dawców niespokrewnionych (Olsson i wsp. 2015), w tym przeszczepów CB albo dobranych pod kątem zawartości CD34 (Wobma i wsp. 2020(4)). Występowanie przeciwciał swoistych dla dawcy (donor specific antibody, DSA) u biorcy wiąże się z 10-krotnie zwiększonym ryzykiem wystąpienia GF w przypadku wszystkich HSCT od dawców niezgodnych w zakresie HLA (Bramanti i wsp. 2019).
2. Kondycjonowanie o zmniejszonej intensywności (reduced-intensity conditioning, RIC): schematy RIC obejmują niższe dawki chemioradioterapii; układ odpornościowy gospodarza może pozostać niezmieniony, co skutkuje zwiększoną częstością występowania GF (Mattsson i wsp. 2008; Olsson i wsp. 2013; Locatelli i wsp. 2014; Wobma i wsp. 2020). Schematy te mogą skutkować fazą pośrednią, zwaną chimeryzmem mieszanym, w której komórki krwiotwórcze pochodzą zarówno z komórek dawcy, jak i biorcy, a zatem nie spełniają zwyczajowej definicji GF (Lowsky i Messner 2016).
3. Rozpoznanie: choroba pierwotna może pośrednio wpływać na prawdopodobieństwo wystąpienia GF

Rys. 14.1 Czynniki ryzyka niepowodzenia przeszczepu

ze względu na różnice w intensywności protokołów chemioterapii przed przeszczepieniem (Olsson i wsp. 2015). Ryzyko wystąpienia GF jest nawet trzykrotnie wyższe w przypadku chorób niezłośliwych (Valcarcel i Sureda 2018; Albert i wsp. 2021).

W przypadku pacjentów z ciężką niedokrwistością aplastyczną (severe aplastic anemia, sAA) częstość występowania GF jest wyższa z powodu uwrażliwienia na składniki krwinek czerwonych spowodowanego wielokrotnymi przetoczeniami; dlatego w przypadku sAA należy zminimalizować liczbę przetoczeń przed przeszczepem.

Hemoglobinopatie (talasemia, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa): częstość występowania GF albo odrzucenia przeszczepu nadal jest wysoka prawdopodobnie z powodu niezmiennego układu odpornościowego. GF występuje szczególnie często w przypadku pacjentów z dużym przeładowaniem żelazem i uszkodzeniem narządów z powodu zbyt licznych przetoczeń i nieodpowiedniego leczenia chelatującego (Gaziev i wsp. 2008).

Zaburzenia czynności szpiku (zespół mielodysplastyczny [myelodysplastic syndrome, MDS] i mielofibroza [myelofibrosis, MF]): Pacjenci z tymi chorobami na ogół nie są wcześniej poddawani intensywnej chemioterapii i mogą wykazywać oporność na wszczepienie komórek dawcy ze względu na obecność pozostałych komórek gospodarza (Lowsky i Messner 2016). Ponadto w przypadku pacjentów, u których nie stwierdzono całkowitej remisji (complete remission, CR) przed przeszczepem, GF występuje częściej w porównaniu z pacjentami, u których uzyskano CR ($P < 0,0001$) (Cluzeau i wsp. 2016).

4. Źródło materiału do przeszczepienia: rodzaj materiału do przeszczepu jest najważniejszym czynnikiem ryzyka w wieloczynnikowym modelu pierwotnego GF, przy czym ryzyko jest trzykrotnie wyższe w przypadku przeszczepienia BM w porównaniu z przeszczepieniem PB (Olsson i wsp. 2015). Passweg i wsp. (2011) opisali, że jedyną cechą charakterystyczną związaną z GF w tym badaniu było zastosowanie BM w porównaniu z PB ($P = 0,002$). Przeszczepienia CB od dawców niespokrewnionych wiążą się z najwyższym wskaźnikiem niepowodzenia przeszczepu (Kekre i Antin 2014).
5. Dawka komórek: większa liczba komórek CD3 w przypadku PB prawdopodobnie sprzyja wszczepieniu i przyczynia się do niższej częstości występowania pierwotnego GF. Przeszczepienia BM z niską dawką komórek (dawki TNC $\leq 2,4 \times 10^6/\text{kg}$) powodują wzrost o 40% częstości występowania pierwotnego GF. Produkty PB jako takie wiążą się z dawkami komórek powyżej wartości progowej, która miałaby wpływ na wystąpienie pierwotnego GF; możliwe również, że inne podtypy komórek, takie jak limfocyty T, mają porównywalne bądź nawet większe znaczenie w kontekście wszczepienia. Jednakże choć inne czynniki wydają się ważniejsze w przypadku pierwotnego GF, dawka komórek CD34 jest prawdopodobnie ważna w kontekście późniejszego wtórnego niepowodzenia przeszczepu (Olsson i wsp. 2015).
6. Manipulacja materiałem do przeszczepienia: obniżenie liczebności limfocytów T (T-cell depletion, TCD) w przeszczepianym materiale może powodować potencjalne zwiększenie ryzyka wystąpienia GF (Lowsky i Messner 2016). Ośrodki transplantacyjne stosują różne podejścia do TCD i różnią się pod względem częstości występowania GF (Kekre i Antin 2014); Reisner i wsp. (2011) w przeglądzie badań z ostatnich 15 lat podkreślają jednak, że przeszczepienia od dawców haploidentycznych stanowią przykład sposobu na pokonanie przeszkód stojących na drodze udanego przeszczepu, przez co przeszczepienia z całkowitą niezgodnością haplotypu stanowią kliniczną rzeczywistość i zapewniają wyniki leczenia zbliżone do tych uzyskiwanych w przypadku przeszczepień od zgodnych dawców niespokrewnionych (matched unrelated donor, MUD). Napawa optymizmem, że w ostatnich latach wskaźnik niepowodzenia przeszczepu w przypadku przeszczepienia od dawcy haploidentycznego zmniejszył się do poziomów porównywalnych z przeszczepami od zgodnych dawców niespokrewnionych (MUD), zgodnych dawców spokrewnionych (matched related donor, MRD) i częściowo niezgodnych dawców niespokrewnionych (mismatched unrelated donor, MMURD) (Reisner i wsp. 2011; Kekre i Antin 2014).
7. Niezgodność pary dawca/biorca w układzie ABO: niezgodność w układzie ABO między dawcą a biorcą występuje w przypadku około 25% przeszczepów od dawców zgodnych w zakresie HLA. Zwykle nie ma to wpływu na wszczepienie neutrofilii, ale określone niezgodności dawca/biorca powiązane z wybiórczą aplazją czerwonych krwinek po przeszczepie (Lowsky i Messner 2016). Olsson i wsp. (2013) zaobserwowali, że stosowanie materiałów do przeszczepu od dawców niezgodnych w układzie ABO nie stanowi już czynnika ryzyka wystąpienia GF. Zakładają oni, że usunięcie krwinek czerwonych z materiału do przeszczepu zmniejsza liczebność SC o około 30% pierwotnej dawki i właśnie to może stanowić przyczynę występowania GF, a nie sama niezgodność w układzie ABO; jednakże niedawno w największej analizie dotyczącej pierwotnego GF ($n = 23\,272$) Olsson i wsp. (2015) stwierdzili, że duża niezgodność w układzie ABO nadal stanowi czynnik ryzyka wystąpienia pierwotnego GF.
8. Inne czynniki ryzyka zidentyfikowane jako przyczyny zwiększonego ryzyka niepowodzenia przeszczepu obejmują zakażenia, w szczególności wywołane przez wirusy, takie jak wirus cytomegalii (cytomegalovirus, CMV), ludzki herpeswirus typu 6 (human herpesvirus 6, HHV-6) i parwowirus, oraz stosowanie leków, które mogą indukować supresję szpiku kostnego, takich jak gancyklowir (Locatelli i wsp. 2014).

Identyfikacja i ocena czynników ryzyka wystąpienia GF dokonana przed przeszczepieniem umożliwia lekarzom dokonywanie bardziej świadomych wyborów dotyczących pacjentów w odniesieniu do BM w porównaniu z PB, doboru dawców, schematów leczenia immunosupresyjnego i terminu planowego przeszczepu ratunkowego (Olsson i wsp. 2015). Należy zapewnić ich uwzględnienie w trakcie pozyskiwania świadomej zgody od pacjentów przed SCT.

14.10 Możliwości leczenia GF

Niezależnie od etiologii niepowodzenia bądź odrzucenia przeszczepu należy ją zidentyfikować jak najwcześniej i traktować jako poważny i zagrażający życiu problem wymagający natychmiastowej interwencji (Wolff 2002; Wobma i wsp. 2020). Zaleca się rutynowe monitorowanie wszczepienia komórek dawcy, ponieważ ocena statusu chimeryzmu może być kluczowa dla optymalizacji szansy na uratowanie pacjentów, w przypadku których nastąpiło niepowodzenie przeszczepu (Locatelli i wsp. 2014). Żaden pojedynczy lek ani strategia nie zostały niepodważalnie uznane za skuteczniejsze w odwracaniu skutków niepowodzenia przeszczepu; obecne działania mające na celu ograniczenie negatywnych skutków tego powikłania koncentrują się przede wszystkim na jego zapobieganiu. (Locatelli i wsp. 2014). Nie istnieje żadna standardowa metoda postępowania w przypadku niepowodzenia przeszczepu (Hege i wsp. 2016), a strategie ratunkowe są ograniczone (Servais i wsp. 2013). Poniżej wymieniono powszechnie stosowane podejścia.

14.10.1 Zmiany w zakresie immunosupresji

Wczesne wykrycie spadku chimeryzmu dawcy umożliwia szybką modyfikację leczenia immunosupresyjnego (Dubovsky i wsp. 1999). Z wyjątkiem pacjentów po przeszczepieniu z powodu niedokrwistości aplastycznej powszechnie zaleca się zwiększenie intensywności leczenia immunosupresyjnego (Valcarcel i Sureda 2018). Odstawienie leków immunosupresyjnych jest zwykle pierwszym działaniem, które samo w sobie może umożliwić kontrolowanie białaczki u ograniczonej liczby pacjentów (Yoshimi i wsp. 2005). W przypadku utrzymującego się chimeryzmu mieszanego po przeszczepie allogenicznym nie jest jasne, czy odstawienie leków immunosupresyjnych przyspieszy wystąpienie GF czy mu zapobiegnie. Ograniczenie tej metody obejmuje zwiększone ryzyko wystąpienia choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi.

14.10.2 Wlew limfocytów dawcy

Wlew limfocytów dawcy (donor lymphocyte infusion, DLI) wykazuje silne działanie immunologiczne i jest coraz częściej stosowany w leczeniu nawrotu, zwłaszcza nawrotu molekularnego, ale może być również stosowany do zapobiegania odrzuceniu w przypadkach zmniejszającego się chimeryzmu komórek dawcy (Mattsson i wsp. 2008). Utrzymujący się chimeryzm mieszanym albo zmniejszający się poziom chimeryzmu komórek dawcy wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia GF u biorców przeszczepu – zarówno w przypadku osób dorosłych, jak i dzieci i młodzieży. Duże ($n=163$) prospektywne wieloośrodkowe badanie z udziałem dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną (acute lymphoblastic leukemia, ALL) po allogenicznym SCT wykazało, że w przypadku dzieci, u których wystąpił zwiększony chimeryzm mieszanym, ryzyko nawrotu było wyższe, ale można mu zapobiec poprzez podanie wyprzedzającego DLI (Bader i wsp. 2004). Podawanie wyprzedzającego DLI po dniu +100 pacjentom, w przypadku których odstawiono leki immunosupresyjne, umożliwiło zmianę na całkowity chimeryzm dawcy u 50% pacjentów w tym badaniu. Większość pacjentów wymagała wielokrotnego podawania DLI. W związku z tym DLI może przekształcić chimeryzm mieszanym dawca-gospodarz w całkowity chimeryzm dawcy, stanowiąc środek zastępczy mający na celu zapobieganie nawrotom u pacjentów z nowotworami złośliwymi układu krwiotwórczego (Hale i Petrovic 2014). Frugnoli i wsp. (2010) donosili, że zwiększanie dawek DLI stanowi metodę leczenia w przypadku pojawiającego się odrzucenia u pacjentów z chimeryzmem mieszanym po SCT przeprowadzonym z powodu β -talasemii. Limfocyty na potrzeby DLI mogą pochodzić z zamrożonych próbek pobranych od dawcy w momencie pierwotnego pobrania albo mogą zostać pobrane od dawcy z krwi obwodowej metodą leukaferazy bądź flebotomii przed DLI (Haines i wsp. 2015). Skutki uboczne DLI obejmują zwiększone ryzyko wystąpienia GvHD (Lowsky i Messner 2016), a w nielicznych przypadkach mogą prowadzić do aplazji szpiku (Mattsson i wsp. 2008).

14.10.3 Wzmocnienie CD34+

Niedostateczną czynność przeszczepu definiuje się jako cytopenię w przypadku co najmniej dwóch linii komórkowych po dniu +28 u pacjentów z całkowitym albo niemal całkowitym chimeryzmem (Lowsky i Messner 2016). Objawia się ona liczbą neutrofili

wynoszącą $<1 \times 10^9/l$ (stopnia 4) lub liczbą płytek krwi wnoszącą $<50 \times 10^9/l$ (stopnia 3: $25-50 \times 10^9/l$; stopnia 4: $<25 \times 10^9/l$) (Frugoli i wsp. 2010). Cytopenie mogą być spowodowane zakażeniem wirusowym, skutkami ubocznymi leków albo GvHD (Lowsky i Messner 2016). U pacjentów z utrzymującą się niedostateczną czynnością przeszczepu przy jednoczesnym braku odrzucenia przeszczepu, podanie dawki wspomagającej komórek macierzystych dawcy bez dodatkowej chemioterapii przygotowawczej może poprawić ogólną czynność przeszczepu. Ponieważ to wzmocnienie może wywołać GvHD, obniżenie liczebności limfocytów T w komórkach macierzystych może temu zapobiec i poprawić przeżywalność w przypadku niektórych pacjentów (Mattsson i wsp. 2008). Wzmocnienie z zastosowaniem wybranych komórek CD34+ bez schematu kondycjonowania przed podaniem wlewu może stanowić odpowiednią metodę poprawy niedostatecznej czynności przeszczepu i w pełni odwrócić skutki niepowodzenia przeszczepu, zwłaszcza u pacjentów z całkowitym chimeryzmem dawcy albo przewagą hematopoezy dawcy (Locatelli i wsp. 2014; Servais i wsp. 2013).

14.10.4 Zapas komórek autologicznych

Wlew autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (hematopoietic stem cell, HSC) pobranych i przechowywanych przed przeszczepieniem może przywrócić hematopoezę w przypadku wystąpienia GF. Pobieranie zapasowych komórek autologicznych przed przeszczepem allogenicznym zależy od polityki ośrodka. W przypadku pacjentów z nowotworami złośliwymi układu krwiotwórczego albo zespołami niewydolności szpiku pobranie zapasowych komórek autologicznych jest kontrowersyjne (Lowsky i Messner 2016).

14.10.5 Czynniki wzrostu

Podawanie czynników wzrostu po przeszczepie autologicznym znacznie skraca czas regeneracji neutrofilii. W przypadku niedostatecznej czynności przeszczepu albo wystąpienia GF jest to uzasadnione podejście przed podjęciem ostatecznej decyzji dotyczącej interwencji. Znaczenie stosowania czynników wzrostu u pacjentów z niedostateczną czynnością przeszczepu albo po wystąpieniu GF po przeszczepach allogenicznym jest niejasne. Jest to uzasadniona metoda postępowania w przypadku niskiej liczby krwinek i w zależności od przyczyny może, ale nie musi okazać się skuteczna (Lowsky i Messner 2016). Z pewnością krwiotwórcze czynniki wzrostu należy uwzględnić w postępowaniu w przypadku zaburzeń czynności przeszczepu, zwłaszcza jeśli towarzyszy im częściowy chimeryzm dawcy (Wolff 2002).

14.10.6 Ponowne przeszczepienie

Drugi przeszczep allogeniczny stanowi jedyną potencjalną długoterminową metodę leczenia pacjentów w przypadku GF i odrzucenia (Remberger i wsp. 2011; Servais i wsp. 2013; Locatelli i wsp. 2014; Cesaro i wsp. 2015). Nie są dostępne rozstrzygające dane uzasadniające wybór dawcy pierwszego alloprzeszczepu ani alternatywnego dawcy (Mattsson i wsp. 2008; Locatelli i wsp. 2014; Mallhi i wsp. 2017). W różnych badaniach zaleca się zróżnicowane metody w zależności od dostępności dawcy, stanu klinicznego pacjenta i choroby podstawowej. Gaziev i wsp. (2008) zalecają wykorzystanie materiału od pierwotnego dawcy w przypadku drugiego przeszczepu u pacjentów z nawrotem talasemii po pierwszym przeszczepie. W doniesieniach dotyczących drugiego przeszczepu u pacjentów z SAA wykorzystanie materiału od tego samego dawcy było częstsze w grupie dawców z rodzeństwa w porównaniu z grupą dawców niespokrewnionych. Może to wynikać z dostępności dawcy do przeszczepu (Cesaro i wsp. 2015). Jednakże w przypadku pacjentów, u których wystąpiło odrzucenie przeszczepu o podłożu immunologicznym, zaleca się w miarę możliwości wybranie alternatywnego dawcy (Locatelli i wsp. 2014). Dawcy spokrewnieni haploidentyczni w układzie HLA stanowią atrakcyjne alternatywne źródło materiału dawcy (Albert i wsp. 2021) w przypadku leczenia ratunkowego (Teltschik i wsp. 2016). PB może stanowić najlepsze źródło komórek macierzystych w przypadku przeszczepu ratunkowego (Servais i wsp. 2013), sprzyjając wszczepieniu i tym samym szybszej regeneracji układu krwiotwórczego (Cesaro i wsp. 2015).

Nie opracowano jednolitych kryteriów dotyczących najlepszej metody kondycjonowania w przypadku drugiego SCT u pacjentów, u których wystąpiło GF, chociaż powinno ona różnić się od tego stosowanego przy pierwszym przeszczepie (Mattsson i wsp. 2008; Cesaro i wsp. 2015; Mahadeo i wsp. 2019). Wiele zespołów transplantacyjnych preferuje stosowanie immunosupresyjnego, niemieloablacyjnego schematu kondycjonowania o zmniejszonej intensywności (reduced-intensity conditioning, RIC) w celu uniknięcia niemożliwej do zaakceptowania skumulowanej toksyczności dwukrotnego kondycjonowania z zastosowaniem wysokiej dawki w krótkim odstępie czasu (Remberger i wsp. 2011; Servais i wsp. 2013; Ferrà i wsp. 2015; Cesaro i wsp. 2015; Cluzeau i wsp. 2016; Klein i wsp. 2021). Optymalny schemat ponownego kondycjonowania po niepowodzeniu przeszczepu nadal wymaga opracowania, a brak jest

Tabela 14.1 Niepowodzenie przeszczepu a odrzucenie przeszczepu

	Pierwotne GF	Wtórne GF	GR
Definicja	Brak dowodów na wszczepienie albo regenerację hematologiczną komórek dawcy	Pogorszenie czynności układu krwiotwórczego po spełnieniu standardowej definicji regeneracji układu krwiotwórczego	Reakcja o podłożu immunologicznym w postaci odrzucenia komórek dawcy przez pozostałe komórki gospodarza
Rodzaj przeszczepu	Allogeniczny i autologiczny	Allogeniczny i autologiczny	Allogeniczny
Wszczepienie	Nie	Tak. Z późniejszym pogorszeniem czynności układu krwiotwórczego	Tak. Z późniejszym odrzuceniem komórek dawcy
Przyczyna	Szeroki wachlarz możliwości	Szeroki wachlarz możliwości	Proces o podłożu immunologicznym
Możliwości leczenia	Brak standardowego podejścia	Brak standardowego podejścia	Ponowne przeszczepienie

standaryzowanych protokołów (Teltschik i wsp. 2016; Sun i wsp. 2021). Powinien on nadal wykazywać wystarczające działanie immunosupresyjne w celu sprzyjania wszczepieniu, a także charakteryzować się zmniejszoną intensywnością w celu ograniczenia toksyczności, jako że pacjenci niedawno zostali poddani pierwszemu przeszczepieniu (Sun i wsp. 2021).

Co do zasady drugi HSCT z zastosowaniem materiału od dawcy niespokrewnionego uznaje się za ryzykowny zabieg, w przypadku którego prawdopodobieństwo długoterminowego przeżycia jest niższe ze względu na wysoką częstość występowania GF, toksyczności narządowej o podłożu niezakaźnym oraz powikłań zakaźnych. Na tak niekorzystne wyniki leczenia wpływ ma również rodzaj choroby podstawowej. Jednakże drugi przeszczep z wykorzystaniem materiału od dawców spokrewnionych i niespokrewnionych u pacjentów z sAA jest wykonalny, przy czym w ponad 60% przypadków szanse na wydłużony całkowity czas przeżycia są duże (Cesaro i wsp. 2015). Drugi przeszczep należy rozważyć szczególnie w przypadku pacjentów z chorobami niezłośliwymi (Remberger i wsp. 2011).

Podsumowując, GF stanowi rzadkie powikłanie po przeszczepie allogenicznym, ale wiąże się z uzyskiwaniem niezadowolających wyników leczenia. Wczesna identyfikacja pacjentów z grupy ryzyka i agresywna interwencja mogą uratować niektórych pacjentów albo zapobiec wystąpieniu GF, a także ograniczyć zachorowalność i śmiertelność. Tabela 14.1 zawiera podsumowanie różnic pomiędzy niepowodzeniem przeszczepu a odrzuceniem przeszczepu.

14.11 Kwestie dotyczące pacjentów pediatrycznych

Zamierzeniem przeszczepu allogenicznego w chorobie niezłośliwej jest uzyskanie trwałego wszczepienia w celu poprawy czynności układu krwiotwórczego, skorygowania immunokompetencji lub zwiększenia albo

normalizacji niedoboru odpowiednich enzymów (Bader i wsp. 2005). Dzieci, w przypadku których przewidywana długość życia po przeszczepie allogenicznym może wynosić ponad 60–70 lat, mogą odnieść korzyści z podejścia opartego na schematach kondycjonowania o zmniejszonej intensywności (reduced-intensity conditioning, RIC) albo o zmniejszonej toksyczności przed przeszczepem w porównaniu z kondycjonowaniem mieloablacyjnym. Dotyczy to w szczególności osób z chorobami niezłośliwymi i osób z chorobami złośliwymi, u których może wystąpić silny efekt przeszczep przeciw nowotworowi (graft-versus-tumor, GvT) (Satwani i wsp. 2013). W ciągu ostatnich kilku lat stosowanie RIC rozszerzono z osób dorosłych z wysokimi wskaźnikami występowania chorób współistniejących na kwalifikujące się osoby bez chorób współistniejących (Satwani i wsp. 2013), a także na populację pediatryczną. W pediatrycznych chorobach niezłośliwych RIC stanowi atrakcyjną alternatywę, która może ograniczać toksyczność związaną ze schematem leczenia, zmniejszać częstość występowania długotrwałych powikłań, a także zachować płodność. Częstość występowania odrzucenia przeszczepu jest niska, szczególnie gdy stabilny chimeryzm mieszany wykazuje działanie lecznicze, o ile jest zapewniony w linii komórkowej, która wpływa na prawidłową czynność (Madden i wsp. 2016). W przypadku dzieci z wrodzonymi wadami metabolizmu poddawanych przeszczepom z zastosowaniem RIC odrzucenie przeszczepu nadal stanowi przeszkodę stojącą na drodze udanego przeszczepu, ponieważ wykazują one immunokompetencję (Kato i wsp. 2016). Częstość występowania GF u dzieci jest różna w różnych badaniach. W obszernym doniesieniu obejmującym 240 typowych pacjentów z SCID poddanych przeszczepom allogenicznym w latach 2000–2009 autorstwa Pai i wsp. (2014) u 18% pacjentów zastosowano wzmocnienie, dodatkowy przeszczep od tego samego dawcy bez kondycjonowania (23 dzieci) albo drugi przeszczep od innego dawcy (z zastosowaniem albo bez zastosowania kondycjonowania) bądź od tego samego dawcy z zastosowaniem kondycjonowania (34 dzieci), a u 11 dzieci zastosowano zarówno wzmocnienie, jak

i drugi przeszczep po pięciu latach. Retrospektywne badanie przeprowadzone przez Mitchell i wsp. (2013) dotyczące 135 dzieci z pierwotnym niedoborem odporności wykazało, że 18 pacjentów (13%) wymagało drugiego SCT z powodu niepowodzenia przeszczepu albo odrzucenia. Satwani i wsp. (2013) opisali duże badanie dotyczące allo-SCT z kondycjonowaniem o zmniejszonej toksyczności, w którym wykorzystano źródła allogenicnych komórek macierzystych pochodzących od dawców spokrewnionych i niespokrewnionych w przypadku biorców z populacji pediatrycznej zarówno z chorobami złośliwymi, jak i niezłośliwymi. Pierwotne GF wystąpiło u 16 pacjentów (16%), z których wszyscy byli biorcami CBT od dawców niespokrewnionych, a żaden nie był biorcą przeszczepu od MUD/MSD. Brak wcześniejszego stosowania chemioterapii stanowił jedyny istotny czynnik ryzyka wystąpienia pierwotnego GF. W jednośrodkowym badaniu autorstwa Balashova i wsp. (2015) częstość występowania pierwotnego i wtórnego GF u pacjentów z pierwotnym niedoborem odporności poddawanych przeszczepieniu materiału pozyskanego od MUD i dawców haploidentycznych wynosiła 27% (10 z 37 pacjentów). Dotyczyło to pacjentów, u których początkowo występowało wysokie ryzyko niepowodzenia przeszczepu, takie jak przewlekła choroba ziarninakowa (chronic granulomatous disease, CGD) i wrodzona neutropenia.

Jednakże podobnie jak w przypadku dorosłych pacjentów, dowody dotyczące optymalnego postępowania w przypadku GF u dzieci są ograniczone; w związku z tym analiza GF w populacji pediatrycznej jest ważna dla ustalenia standardowej strategii leczenia tego rzadkiego zdarzenia (Kato i wsp. 2013). W ostatnich latach opublikowano kilka badań zalecających stosowanie przeszczepu materiału pozyskanego od dawców haploidentycznych w układzie HLA w ramach przeszczepu ratunkowego z różnymi schematami ponownego kondycjonowania w przypadku choroby niezłośliwej z zastosowaniem cyklofosfamidę po przeszczepie, co skutkowało uzyskiwaniem znakomych wyników w zakresie wszczepienia i całkowitego czasu przeżycia (Albert i wsp. 2021). Podobnie w przypadku protokołów ponownego kondycjonowania opartych na napromienianiu wszystkich węzłów chłonnych (total nodal irradiation, TNI) zarówno w chorobach złośliwych, jak i niezłośliwych (Wegener i wsp. 2019). W opisie przypadku (Rys. 14.2) przedstawiono proces odrzucania przeszczepu, jego konsekwencje i możliwości leczenia.

14.12 Uwagi dotyczące opieki pielęgniarskiej

Pacjenci, u których nie doszło do wszczepienia, stają w obliczu zagrażającej życiu sytuacji. Odczuwają rozczarowanie i strach z powodu niepowodzenia przeszczepu, mogą okazywać gniew, poczucie zdrady, żal, przygnębienie i rozpacz. Podobnie personel ochrony zdrowia zaangażowany w opiekę nad pacjentem może również mieć poczucie porażki i odczuwać żal (Wilson i Sylvanus 2005). Ogólna opieka pielęgniarska nad pacjentami, u których wystąpiło GF, nie różni się od leczenia w okresie neutropenii po przeszczepie, jak opisano w Rozdziale 7; personel pielęgniarski powinien jednak rutynowo monitorować wszczepienie u pacjenta poprzez codzienne wykonywanie badania morfologicznego krwi w fazie wszczepiania, ponieważ umożliwia ono ocenę objawów GF, a także opóźnionego wszczepienia. Analizę chimeryzmu należy przeprowadzać często zgodnie z miejscową polityką, szczególnie w przypadku pacjentów, u których istnieje ryzyko wystąpienia GF (Rys. 14.3).

Równie ważne jak opieka fizyczna jest też wsparcie emocjonalne pacjenta i rodziny w tej druzgocącej, rozczarowującej i zagrażającej życiu sytuacji. Personel pielęgniarski może pomóc rozwiązać obawy pacjentów, przekazując w odpowiednim czasie dokładne informacje na temat zabiegów, objawów i odczuć, jakie towarzyszą bądź mogą towarzyszyć biorcy przeszczepu. Personel pielęgniarski powinien zapewnić wsparcie i edukację w zakresie rozpoznania GF, możliwości leczenia i decyzji dotyczących planu opieki. Wszystkie informacje muszą być indywidualnie dostosowane do potrzeb pacjenta i rodziny (Wilson i Sylvanus 2005).

Personel pielęgniarski sprawujący opiekę nad pacjentami po SCT powinien być świadomy możliwości niepowodzenia przeszczepu po zabiegu przeszczepienia. Musi posiadać wiedzę na temat czynników ryzyka związanych z GF i dostępnych opcji leczenia. Umożliwi to lepsze zrozumienie i poznanie tej rzadkiej, ale zagrażającej życiu sytuacji. Możliwość wystąpienia GF należy omówić z pacjentem i jego rodziną przed przeszczepem; należy również zapewnić poradnictwo w zakresie czynników ryzyka wystąpienia GF. Literatura z zakresu pielęgniarstwa dotycząca niepowodzenia przeszczepu jest ograniczona, ponieważ nie przeprowadzono w ostatnim czasie badań dotyczących jego następstw i wsparcia potrzebnego pacjentowi, u którego wystąpiło niepowodzenie przeszczepu.

Rys. 14.2 Opis przypadku**Opis przypadku – późne odrzucenie przeszczepu**

Ośmiomiesięczne dziecko zostało początkowo skierowane do oceny z powodu uogólnionego rozsiewu prątków (BCG-itis) po podaniu szczepionki BCG przeciwko gruźlicy. Rozpoznano u niego przewlekłą chorobę ziarniniakową (chronic granulomatous disease, CGD) sprzężoną z chromosomem X spowodowaną niedoborem GP91. Rozpoczęto profilaktyczną antybiotykoterapię z zastosowaniem leków Resprim i Sporano; nie wystąpiły żadne kolejne zakażenia. W dniu 9 marca 2017 r. pacjent został poddany zabiegowi przeszczepienia szpiku kostnego (bone marrow, BM) od swojej zdrowej siostry zgodnej w zakresie HLA. Schemat kondycjonowania był zgodny z wytycznymi EBMT/ESID dotyczącymi przeszczepu komórek krwiotwórczych w przypadku pierwotnych niedoborów odporności – zastosowano protokół ESID D o zmniejszonej intensywności obejmujący treosulfan, fludarabinę i ATG. Profilaktyka GvHD obejmowała stosowanie mykofenolanu mofetylu (mycophenolate mofetil, MMF) i cyklosporyny A (cyclosporin A, CSA). W dniu -2 wystąpiła reaktywacja CMV, którą z powodzeniem leczono z zastosowaniem foscarnetu. W okresie neutropenii występowało zapalenie tkanek miękkich oczodołu, które leczono z zastosowaniem leku Tazocin. Nie zaobserwowano żadnych zdarzeń w dalszym przebiegu przeszczepienia. Wszczepienie nastąpiło w dniu +12, co potwierdzono analizą układu chromosomów XX metodą FISH, która wykazała odsetek komórek dawcy wynoszący 96%. W dniu +97 po przeszczepie przerwano podawanie MMF i nie zaobserwowano objawów GvHD. W dniu +147 wystąpiła wysypka skórna, w przypadku której podejrzewano podłoże GvHD, a która ustąpiła bez leczenia. Podawanie CSA przerwano po ośmiu miesiącach od przeszczepienia. W okresie obserwacji kontrolnej w ciągu miesiąca po przeszczepieniu odsetek komórek dawcy stopniowo się zmniejszał, a po roku od przeszczepienia wynosił 10%. Warto zwrócić uwagę na dobry stan kliniczny pacjenta i brak występowania zakażeń. Dodatkowe badanie obejmowało test diagnostyczny w kierunku CGD z zastosowaniem dihydrorodaminy (DHR), w którym uzyskano wynik nieprawidłowy. Badanie chimeryzmu rozszczepionego wykazało, że tylko 3,5% granulocytów pochodziło od dawcy. Rozpoznano u niego późne odrzucenie przeszczepu. W dniu 22 października 2018 r. był hospitalizowany z powodu gorączki i zakażenia płuc rozpoznanego na podstawie badania TK; pacjent był leczony empirycznie z zastosowaniem worykonazolu, a gorączka ustąpiła. Omówiono z rodziną potrzebę wykonania drugiego przeszczepu. W obliczu braku innego zgodnego dawcy spokrewnionego zdecydowano o wykorzystaniu materiału od tego samego dawcy co w przypadku pierwszego przeszczepu. Drugi przeszczep BM wykonano w dniu 8 września 2019 r. – dwa i pół roku po pierwszym przeszczepieniu. Schemat kondycjonowania oparto na protokole ESID A – zastosowano schemat mieloablacyjny obejmujący busulfan i fludarabinę. Profilaktyka GvHD obejmowała stosowanie CSA, MTX i MMF. Wszczepienie nastąpiło w dniu +12 po przeszczepieniu, co potwierdzono analizą układu chromosomów XX metodą FISH, która wykazała odsetek komórek dawcy wynoszący 85%, a który stopniowo zwiększył się do 99%. Nie zaobserwowano żadnych zdarzeń w przebiegu drugiego przeszczepienia, a pacjenta wypisano w dniu +21. Obecnie jego stan ogólny jest bardzo dobry, a rekonstrukcja układu odpornościowego zadowalająca, rozpoczął więc program ponownej immunizacji. Chimeryzm jest stabilny, co potwierdzono analizą FISH, która wykazała odsetek komórek dawcy wynoszący 99,8%.

Ten wyjątkowy przypadek ilustruje wystąpienie późnego odrzucenia przeszczepu, które z powodzeniem leczono przeprowadzeniem drugiego przeszczepienia. W chorobach niezłośliwych takich jak CGD stabilny chimeryzm mieszany (>20% komórek linii mieloidealnej) jest wystarczający do ochrony przed zakażeniami (Lankester i wsp. 2021(1)). Pierwszy przeszczep nie spowodował skorygowania zaburzenia związanego z neutrofilami leżącego u podstaw choroby. Jako że u pacjenta nie zastosowano leczenia immunosupresyjnego, jedyną opcją leczenia był drugi przeszczep. Drugi przeszczep po kondycjonowaniu o zmniejszonej intensywności z zastosowaniem protokołu mieloablacyjnego stanowi osiągalną i bezpieczną metodę umożliwiającą uzyskanie bardzo dobrych wyników leczenia, zwłaszcza jeśli jest przeprowadzany na tyle późno, że pacjent zdążył zregenerować się po pierwszym przeszczepieniu.

Wykorzystanie materiału od tego samego małoletniego dawcy z rodzeństwa stanowi kwestię budzącą obawy rodziny, ale w obliczu braku innego odpowiedniego dawcy należy wyjaśnić rodzicom i dawcy korzyści wynikające z takiego rozwiązania.

Dawczyni będąca w wieku sześciu lat i dziewięciu miesięcy wyraziła swoje przyzwolenie na dawstwo zgodnie z miejscowym protokołem i pozostawała pod opieką rzecznika dawcy.

Rutynowe monitorowanie
wszczepienia u pacjenta poprzez
codzienne wykonywanie badania
morfologicznego krwi

Regulame badania chimeryzmu

Wsparcie emocjonalne
pacjenta, u którego wystąpiło
niepowodzenie przeszczepu

Rys. 14.3 Ważne kwestie

Bibliografia

- Albert MH, Sirin M, Hoenig M, Hauck F, Schuetz C, Bhattacharyya R, et al. Salvage HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide for graft failure in non-malignant disorders. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(9):2248–58. <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01323-9>.
- Anasetti C, Amos D, Beatty PG, et al. Effect of HLA compatibility on engraftment of bone marrow transplants in patients with leukemia or lymphoma. *N Engl J Med.* 1989;320:197–204.
- Ayas M, Eapen M, Le-Rademacher J, et al. Second allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with fanconi anemia and bone marrow failure. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:1790–5.
- Bader P, Kreyenberg H, Hoelle W, et al. Increasing mixed chimerism is an important prognostic factor for unfavorable outcome in children with acute lymphoblastic leukemia after allogeneic stem-cell transplantation: possible role for pre-emptive immunotherapy? *J Clin Oncol.* 2004;22:1696–706.
- Bader P, Niethammer D, Willasch A, Kreyenberg H, Klingebiel T. How and when should we monitor chimerism after allogeneic stem cell transplantation? *Bone Marrow Transplant.* 2005;35:107–19.
- Balashov D, Shcherbina A, Maschan M, et al. Single-center experience of unrelated and haploidentical stem cell transplantation with TCRab and CD19 depletion in children with primary immunodeficiency syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:1955–62.
- Bramanti S, Calafiore V, Longhi E, Mariotti J, Crespiatico L, Sarina B, et al. Donor-specific anti-HLA antibodies in haploidentical stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide: risk of graft failure, poor graft function, and impact on outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(7):1395–406.
- Cesaro S, Peffault de Latour R, Tridello G, et al. Second allogeneic stem cell transplant for aplastic anaemia: a retrospective study by the severe aplastic anaemia working party of the European society for blood and marrow transplantation. *Br J Haematol.* 2015;171:606–14.
- Champlin RE, Schmitz N, Horowitz MM, et al. Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. *Blood.* 2000;95:3702–9.
- Chang L, Frame D, Braun T, et al. Engraftment syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation predicts poor outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20:1407–17.
- Cluzeau T, Lambert J, Raus N, et al. Risk factors and outcome of graft failure after HLA matched and mismatched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation: a study on behalf of SFGM-TC and SFHL. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51:687–91.
- Dubovsky J, Daxberger H, Fritsch G, Printz D, Peters C, Matthes S, Gadner H, Lion T. Kinetics of chimerism during the early post-transplant period in pediatric patients with malignant and non-malignant hematologic disorders: implications for timely detection of engraftment, graft failure and rejection. *Leukemia.* 1999;13:2060–9.
- Ferrà C, Sanz J, Díaz-Pérez M-A, et al. Outcome of graft failure after allogeneic stem cell transplant: study of 89 patients. *Leuk Lymphoma.* 2015;56:656–62.
- Frugnoli I, Cappelli B, Chiesa R, et al. Escalating doses of donor lymphocytes for incipient graft rejection following SCT for thalassemia. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45:1047–51.
- Gaziev J, Sodani P, Lucarelli G, et al. Second hematopoietic SCT in patients with thalassemia recurrence following rejection of the first graft. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42:397–404.
- Grant A, Chapman LRM, Mitchell R, O'Brien TA. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplant: a review of the literature. *Clin Transplant.* 2020;34(6):1–10.
- Haines HL, Bleesing JJ, Davies SM, et al. Outcomes of donor lymphocyte infusion for treatment of mixed donor chimerism after a reduced-intensity preparative regimen for pediatric patients with nonmalignant diseases. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:288–92.
- Hale G, Petrovic A. Clinical options after failure of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014;7:515–27.
- Hege K, Quigg T, Delgado D. Alemtuzumab, fludarabine, low-dose TBI, and double umbilical cord transplant for primary graft failure in a patient with recurrent HLH. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63:361–3.
- Kato M, Matsumoto K, Suzuki R, et al. Salvage allogeneic hematopoietic SCT for primary graft failure in children. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48: 1173–8.
- Kato S, Yabe H, Takakura H. Hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of metabolism: a report from the research committee on transplantation for inborn errors of metabolism of the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare and the working Group of the Japan Soci. *Pediatr Transplant.* 2016;20:203–14.

- Kekre N, Antin JH. Hematopoietic stem cell transplantation donor sources in the 21st century: choosing the ideal donor when a perfect match does not exist. *Blood*. 2014;124:334–43.
- Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Ayala E, Aljurf M, Nishihori T, Marsh R, et al. Standardizing definitions of hematopoietic recovery, graft rejection, graft failure, poor graft function, and donor chimerism in allogeneic hematopoietic cell transplantation: a report on behalf of the American Society for Transplantation and Cellular therapy. *Transplant Cell Ther*. 2021;27(8):642–9. <https://doi.org/10.1016/j.jct.2021.04.007>.
- Klein OR, Bapty S, Lederman HM, Younger MEM, Zambidis ET, Jones RJ, et al. Reduced intensity bone marrow transplantation with post-transplant cyclophosphamide for pediatric inherited immune deficiencies and bone marrow failure syndromes. *J Clin Immunol*. 2021;41(2):414–26.
- Lankester AC, Albert MH, Booth C, Gennery AR, Güngör T, Hönig M, et al. EBMT/ESID inborn errors work-ing party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56(9):2052–62. <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01378-8>.
- Locatelli F, Lucarelli B, Merli P. Current and future approaches to treat graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15:23–36.
- Lowsky R, Messner H. Mechanisms and treatment of graft failure. In: Negrin RS, Antin JH, Appelbaum FR, Forman SJ, editors. *Thomas' hematopoietic cell transplantation*, vol. 2(77). 5th ed. New York: Wiley Blackwell; 2016. p. 944–54.
- Madden LM, Hayashi RJ, Ka WC, et al. Long-term follow-up after reduced-intensity conditioning and stem cell transplantation for childhood nonmalignant disorders. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22:1467–72.
- Mahadeo KM, Khazal SJ, Abdel-Azim H, Fitzgerald JC, Taraseviciute A, Bollard CM, et al. Management guidelines for paediatric patients receiving chimeric antigen receptor T cell therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(1):45–63.
- Mallhi K, Orchard PJ, Miller WP, Cao Q, Tolar J, Lund TC. Non-myeloablative conditioning for second hematopoietic cell transplantation for graft failure in patients with non-malignant disorders: a prospective study and review of the literature. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(5):726–32.
- Martin P. Documentation of engraftment and characterization of chimerism after hematopoietic cell transplantation. In: Negrin RS, Antin JH, Appelbaum FR, Forman SJ, editors. *Thomas' hematopoietic cell transplantation*, vol. 1(24). 5th ed. New York: Wiley Blackwell; 2016. p. 272–80.
- Mattsson J, Ringdén O, Storb R. Graft failure after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(Suppl 1):165–70.
- Mitchell R, Nivison-Smith I, Anazodo A, et al. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation in primary immunodeficiency: a report from the Australian and New Zealand Children's Haematology oncology group and the Australasian bone marrow transplant recipient registry. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19:338–43.
- Olsson R, Remberger M, Schaffer M, et al. Graft failure in the modern era of allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:537–43.
- Olsson RF, Logan BR, Chaudhury S, et al. Primary graft failure after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancies. *Leukemia*. 2015;29:1754–62.
- Pai S-Y, Logan BR, Griffith LM, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000–2009. *N Engl J Med*. 2014;371:434–46.
- Passweg JR, Zhang M-J, Rocha V, et al. Donor characteristics affecting graft failure, graft-versus-host disease, and survival after unrelated donor transplantation with reduced-intensity conditioning for hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17:1855–77.
- Petersdorf EW, Hansen JA, Martin PJ, et al. Major-histocompatibility- complex class I alleles and antigens in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2001;345:1794–800.
- Reisner Y, Hagin D, Martelli MF. Haploidentical hematopoietic transplantation: current status and future perspectives. *Blood*. 2011;118:6006–17.
- Remberger M, Mattsson J, Olsson R, Ringdén O. Second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a treatment for graft failure. *Clin Transpl*. 2011;25:E68–76.
- Ruggeri A, Labopin M, Sormani MP, et al. Engraftment kinetics and graft failure after single umbilical cord blood transplantation using a myeloablative conditioning regimen. *Haematologica*. 2014;99:1509–15.
- Satwani P, Jin Z, Duffy D, et al. Transplantation-related mortality, graft failure, and survival after reduced-toxicity conditioning and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in 100 consecutive pediatric recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19:552–61.
- Schmitz N, Beksac M, Hasenclever D, et al. Transplantation of mobilized peripheral blood cells to HLA-identical siblings with standard-risk leukemia. *Blood*. 2002;100:761–7.
- Servais S, Beguin Y, Baron F. Emerging drugs for prevention of graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2013;18:173–92.
- Slavin S, Nagler A, Naparstek E, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood*. 1998;91:756–63.
- Spitzer TR. Engraftment syndrome: double-edged sword of hematopoietic cell transplants. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50:469–75.

- Sun YQ, Wang Y, Wang FR, Yan CH, Cheng YF, Chen YH, et al. Graft failure in patients with hematological malignancies: a successful salvage with a second transplantation from a different haploidentical donor. *Front Med.* 2021;8:604085.
- Teltschik H-M, Heinzlmann F, Gruhn B, et al. Treatment of graft failure with TNI-based reconditioning and haploidentical stem cells in paediatric patients. *Br J Haematol.* 2016;175(1):115–22. <https://doi.org/10.1111/bjh.14190>.
- Thoele K. Engraftment syndrome in hematopoietic stem cell transplantations. *Clin J Oncol Nurs.* 2014;18:349–54.
- Valcarcel D, Sureda A. Graft failure. In: *The EBMT handbook: hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies.* New York: Springer International Publishing; 2018. p. 307–13.
- Wegener D, Lang P, Paulsen F, Weidner N, Zips D, Ebinger M, et al. Immunosuppressive total nodal irradiation-based reconditioning regimens after graft rejection or graft failure in pediatric patients treated with myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;104(1):137–43.
- Wilson C, Sylvanus T. Graft failure following allogeneic blood and marrow transplant: evidence-based nursing case study review. *Clin J Oncol Nurs.* 2005;9:151–9.
- Wobma H, Jin Z, Moscoso S, Bhatia M, Broglie L, George D, et al. Risk factors, clinical outcomes, and cost-of-care related to graft failure in pediatric allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(7):1318–25.
- Wolff SN. Second hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of graft failure, graft rejection or relapse after allogeneic transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2002;29:545–52.
- Yoshimi A, Bader P, Matthes-Martin S, et al. Donor leukocyte infusion after hematopoietic stem cell transplantation in patients with juvenile myelomonocytic leukemia. *Leukemia.* 2005;19:971–7.

Otwarty dostęp Niniejszy rozdział jest udostępniany na warunkach licencji Creative Commons Attribution 4.0 International (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), która zezwala na wykorzystywanie, udostępnianie, dostosowywanie, rozpowszechnianie i powielanie na dowolnym nośniku i w dowolnym formacie, pod warunkiem odpowiedniego wskazania oryginalnych autorów i źródeł, podania łącza do licencji Creative Commons i wskazania, czy wprowadzono jakieś zmiany.

Obrazy czy inne materiały podmiotów zewnętrznych zawarte w tym rozdziale są objęte licencją Creative Commons dotyczącą rozdziału, o ile nie wskazano inaczej w przypadku konkretnego materiału. Jeżeli materiały nie są objęte licencją Creative Commons dotyczącą rozdziału, a ich zamierzone zastosowanie nie jest dozwolone na mocy przepisów ustawowych albo przekracza dozwolone wykorzystanie, należy uzyskać zgodę bezpośrednio od posiadacza praw autorskich.



Późne następstwa i długoterminowa opieka kontrolna

15

Michelle Kenyon, John Murray, Barry Quinn,
Diana Greenfield i Eugenia Trigoso

Streszczenie

Allogeniczne komórki macierzyste skutecznie przeszczepiono w 1968 r., a w ciągu ostatnich pięciu dekad ich wykorzystanie znacznie wzrosło – całkowita liczba pacjentów przekracza obecnie 1,5 miliona (Niederwieser i wsp. *Haematologica*, 107:1045–1053, 2022). Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych stanowi metodę leczenia wielu nowotworów i innych chorób układu krwiotwórczego. Rocznie w całej Europie wykonuje się prawie 40 tys. zabiegów przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (Passweg i wsp. *Bone Marrow*

Transplant. 51(6): 786–92, 2016), a liczba biorców przeszczepów osiągających „długoterminowe przeżycie” oraz u których występują późne następstwa bezpośrednio związane z leczeniem (Majhail i wsp. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 5(1):1–30, 2012) wzrasta (Penack i wsp. *Blood Adv* 4:6283–6290, 2020). Wzrost liczby osób z chorobą nowotworową [ang. survivors] wynika z coraz większej wiedzy na temat przeszczepiania i doświadczenia w tym obszarze, udoskonalenia schematów kondycjonowania, rozwoju metod leczenia wspomagającego i zwiększonej liczby zabiegów na skutek rozszerzenia wskazań do przeszczepów.

Najczęstszą przyczyną zgonu po przeszczepieniu jest nawrót choroby. Jednak nawet w przypadku braku nawrotu choroby kwestia długoterminowego przeżycia pozostaje złożona ze względu na inne przyczyny śmiertelności, takie jak choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (graft versus host disease, GvHD), zakażenie, wtórny nowotwór złośliwy, choroba układu oddechowego i choroba układu sercowo-naczyniowego (Savani i wsp. *Blood*. 117:3002–9, 2011), które są trudne do wyeliminowania.

Powrót do zdrowia po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych jest trudny i trwa od kilku miesięcy do kilku lat. U pacjentów po przeszczepieniu następstwa fizyczne i psychiczne związane z leczeniem często występują przez lata, a nawet dziesięciolecia, po zakończeniu leczenia, co prowadzi do skrócenia średniej długości życia oraz większej zachorowalności w porównaniu z populacją skorygowaną względem wieku (Socié i wsp. *N Engl J Med* 341:14–21, 1999). Osoby z chorobą nowotworową, u których występują późne następstwa, cierpią z powodu znacznie gorszego stanu zdrowia fizycznego i psychicznego, zgłaszają

M. Kenyon (✉)

Oddział Hematologii, King's College Hospital NHS
Foundation Trust, Londyn, Wielka Brytania
Adres e-mail: michelle.kenyon@nhs.net

J. Murray

Oddział Hematologii i Transplantologii, The Christie NHS
Foundation Trust, Manchester, Wielka Brytania
Adres e-mail: j.murray10@nhs.net

B. Quinn

Szkoła Pielęgniarstwa i Położnictwa, Queen's University
Belfast, Belfast, Wielka Brytania
Adres e-mail: Barry.Quinn@qub.ac.uk

D. Greenfield

Specjalistyczne Świadczenia Onkologiczne, Sheffield
Teaching Hospital NHS Foundation Trust i Oddział Chorób
Onkologicznych i Metabolicznych, Uniwersytet w Sheffield,
Sheffield, Wielka Brytania
Adres e-mail: diana.greenfield@nhs.net

E. Trigoso

Pediatryczny Oddział Transplantacyjny, Hospital
Universitario y Politécnico LA FE, Walencja, Hiszpania

więcej niezaspokojonych potrzeb w zakresie opieki i w znacznie większym stopniu korzystają ze świadczeń zdrowotnych niż osoby z chorobą nowotworową, u których nie występują późne następstwa (Treanor i wsp. *Psychooncology* 22(11):2428–2435, 2013).

Ponadto wzrost liczby osób z chorobą nowotworową oraz występujących u nich długoterminowych problemów zdrowotnych i wynikających z nich potrzeb wymaga zwiększenia zasobów i zwrócenia większej uwagi na świadczenia związane z późnymi następstwami. Świadczenia te muszą zapewniać sprawność i elastyczność, rozwijać zdolność do ciągłego zapewniania wiedzy fachowej i nadzoru oraz umożliwiać współpracę w zakresie innych świadczeń specjalistycznych w razie potrzeby.

Nieprzewidywalny, złożony i wieloczynnikowy charakter tych długotrwałych i późnych następstw u osób po HSCT oznacza, że przez całe życie pacjenci muszą być poddawani regularnej ocenie zgodnie z rygorystycznymi protokołami. Należy jednak pamiętać, że nawet w przypadku korzystania z ustandaryzowanych protokołów powinny one być różne dla dorosłych i dzieci, a wynikająca z nich opieka musi być dostosowana do potrzeb danej osoby. Wreszcie, należy dalej przemyśleć kwestię rosnącej liczby młodych ludzi i osób dorosłych z chorobą nowotworową poddawanych długotrwałej opiece kontrolnej, które były leczone w wieku dziecięcym i zostały przeniesione do długoterminowej opieki kontrolnej osób dorosłych.

Słowa kluczowe

Późne następstwa · Przeżywalność · Pacjenci z chorobą nowotworową · Opieka kontrolna

15.1 Zasady opieki

W aktualnych standardach FACT-JACIE (wersja 8 z 2021 r.) uwzględniono ocenę i leczenie oparte na protokole oraz zmieniono standard opieki, zalecając ocenę biorców pod kątem objawów ostrej i przewlekłej postaci GvHD, potrzeby szczepień i późnych następstw po przeszczepie.

B7.12 Powinna istnieć infrastruktura i zasady lub standardowe procedury operacyjne w celu zapewnienia odpowiedniej długoterminowej opieki kontrolnej, leczenia i planów opieki.

B7.12.1 Powinny istnieć zasady lub standardowe procedury operacyjne dotyczące kalendarza szczepień

i wskazań do szczepienia po przeszczepieniu.

B7.12.2 Powinny istnieć zasady i standardowe procedury operacyjne dotyczące monitorowania biorców przez odpowiednich specjalistów pod kątem późnych następstw po terapii komórkowej, obejmujące co najmniej następujące obszary:

B7.12.2.1 Czynność układu wewnątrzwydzielniczego i rozrodczego oraz osteoporoza

B7.12.2.2 Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego

B7.12.2.3 Czynności oddechowe

B7.12.2.4 Przewlekłe zaburzenia czynności nerek

B7.12.2.5 Nowotwory wtórne

B7.12.2.6 Wzrost i rozwój pacjentów pediatrycznych.

B7.12.3 W stosownych przypadkach powinny istnieć zasady lub standardowe procedury operacyjne opisujące przejście biorców pediatrycznych objętych opieką długoterminową do opieki nad osobami dorosłymi.

Kolejną korzyścią wynikającą z trwającej przez całe życie opieki nad osobami z chorobą nowotworową jest zdobycie wiedzy i zrozumienia poprzez gromadzenie i analizę danych, co z kolei ułatwia projektowanie i świadczenie odpowiednich usług, które będą skuteczniej zaspokajać potrzeby osób z chorobą nowotworową w przyszłości.

Późne następstwo: Problem zdrowotny, który pojawia się miesiące lub lata po rozpoznaniu choroby albo po zastosowaniu leczenia. Późne następstwa mogą być spowodowane chorobą pierwotną lub jej leczeniem i mogą obejmować problemy fizyczne, psychiczne lub społeczne lub nowotwory wtórne (ISCT, standardy FACT-JACIE 2021).

15.2 Przeżywalność i jakość życia

Istnieje wiele definicji przeżywalności [ang. survivorship], jednak powszechnie przyjmuje się, że osoba z chorobą nowotworową [survivor], to każda osoba pozostająca przy życiu po rozpoznaniu choroby nowotworowej albo „żyjąca z chorobą nowotworową i po jej wyleczeniu”.

Przeżywalność obejmuje „osoby poddawane leczeniu podstawowemu, osoby w stanie remisji po leczeniu, osoby wyleczone oraz osoby z czynną lub zaawansowaną postacią choroby” (DoH 2010).

Opracowując i wdrażając strategie poprawy opieki i wsparcia dla osób poddanych HSCT, poprawimy również ich jakość życia i doświadczenie opieki.

Wiele problemów, które występują u osób po HSCT, ma negatywny wpływ na ogólną jakość życia i opisano je w piśmiennictwie.

Niezaspokojone potrzeby fizyczne lub psychologiczne zgłasza 60% osób z chorobą nowotworową. Po pierwszym roku po HSCT jedna piąta pacjentów zgłasza trudności psychospołeczne, w tym związane ze zmęczeniem, reintegracją społeczną, finansami i zatrudnieniem. Jedna trzecia martwi się o przyszłość i zdrowie (Baker i wsp. 1999; Andrykowski i wsp. 2005; Gielissen i wsp. 2006).

Finanse, zatrudnienie i edukacja stanowią główne problemy osób z chorobami nowotworowymi. Ekonomiczny koszt choroby nowotworowej to istotny problem osobisty i społeczny; 92% chorych traci dochody, co w 40% przypadków negatywnie wpływa na jakość życia (Bieri i wsp. 2008). To jedno z największych wyzwań, które znacznie utrudnia pacjentom z chorobą nowotworową przejście z fazy leczenia do fazy reintegracji oraz ogranicza możliwość rozwoju osobistego i samorealizacji po HSCT. Nowsze badanie (Hahn i wsp. 2017) przeprowadzone przy użyciu Ankiety dotyczącej niezaspokojonych potrzeb dla osób z chorobą nowotworową (Survivor Unmet Needs Survey, SUNS) z udziałem biorców HSCT poddawanych długoterminowej opiece kontrolnej w ośrodku w latach 2006–2012 potwierdza wyniki wcześniejszych badań. Pięć najważniejszych niezaspokojonych potrzeb pacjentów po autologicznym HSCT to brak możliwości wyznaczenia celów na przyszłość/tworzenia długoterminowych planów, zmiany w wyglądzie, słaba pamięć/brak koncentracji, utrata pewności co do własnych umiejętności oraz płacenie rachunków lub ponoszenie innych opłat. W przypadku pacjentów po allogenicznym HSCT pięć najważniejszych niezaspokojonych potrzeb obejmowało: zdolność do zarabiania pieniędzy, możliwość płacenia rachunków, uczucie zmęczenia, depresja i radzenie sobie z oczekiwaniami innych osób dotyczącymi „powrotu do normalności”.

Praca i edukacja są niezwykle ważne dla osób z chorobą nowotworową (Snyder i wsp. 2002) i przynoszą korzyści zdrowotne, a interwencje dotyczące powrotu do pracy są opłacalne (Waddell i Burton 2006). Osoby z chorobą nowotworową poddane reintegracji z większym prawdopodobieństwem będą podejmować samoopiekę (Richards i wsp. 2013), wносить pozytywny wkład w swoje życie i w społeczeństwo, będą mniej zależne finansowo od państwa i potencjalnie będą generować mniejsze koszty opieki zdrowotnej.

Zbadano szereg interwencji psychologicznych i psychospołecznych, w tym edukację, ćwiczenia

fizyczne, doradztwo, terapię poznawczo-behawioralną i psychoterapię, w celu rozwiązania problemów osób z chorobą nowotworową i poprawy ogólnej jakości życia.

15.2.1 Ocena jakości życia

Obecnie kładzie się nacisk na zrozumienie i monitorowanie potrzeb i wyników osób z chorobą nowotworową poprzez rutynowe stosowanie kwestionariuszy dotyczących wyników leczenia zgłaszanych przez pacjenta (patient-reported outcome measure, PROM) w ramach opieki kontrolnej. Jakość życia to ważny punkt końcowy oceny po HSCT. Istnieją narzędzia dotyczące jakości życia związanej z leczeniem, które zostały zwalidowane do stosowania w przypadku pacjentów poddawanych przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych.

Narzędzia do oceny jakości życia mogą być ogólne lub właściwe dla danej choroby lub metody leczenia. Istnieje szereg narzędzi dotyczących chorób nowotworowych (QLQ-LEU, EORTC SF 36, FACT-G/FACT-BMT), które można znaleźć w publikacjach dotyczących badań prowadzonych na dużą skalę. Często są holistyczne, oceniają różne wymiary dobrostanu, w tym dobrostan fizyczny, emocjonalny, społeczny/rodzinny i funkcjonalny. Wiele powszechnie stosowanych skal, takich jak EORTC i FACT, pacjent wypełnia samodzielnie a uzyskany wynik ma format liczbowy, na podstawie którego można wyciągnąć wniosek na temat względnej jakości życia.

Te całościowe oceny mogą być wykorzystywane do gromadzenia informacji na temat osób w określonych punktach czasowych w trakcie leczenia i powrotu do zdrowia, a także mogą poszerzać naszą wiedzę na temat pacjentów jako grupy lub grup. Dane dotyczące jakości życia mogą pomóc nam zrozumieć różnice między grupami np. porównanie jakości życia biorców płci męskiej i żeńskiej lub biorców przeszczepów od dawców haploidentycznych i przeszczepów komórek z krwi pępowinowej.

Ustandaryzowane narzędzia oceny mogą pozwolić uzyskać informacje dotyczące niektórych grup lub osób, których nie udało się wcześniej zidentyfikować wyłącznie w drodze konwencjonalnej porady ambulatoryjnej. Może to prowadzić do zwiększenia liczby skierowań w celu uzyskania innych świadczeń, takich jak poradnictwo, wspomaganie rozrodu, leczenie zaburzeń seksualnych, pomoc społeczna itp.

Na poziomie lokalnym taki wzrost liczby skierowań może mieć wpływ na zasoby, ale może również prowadzić do:

- formalizacji ścieżek kierowania pacjentów;
- rozwijania zainteresowania i wiedzy specjalistycznej w pewnych obszarach;
- rozwoju usług, które zaspokajają niezaspokojone holistyczne potrzeby pacjentów.

Ponadto informacje te można wykorzystać w celu:

- zidentyfikowania, w jaki sposób można poprawić jakość życia poszczególnych osób i ułatwić planowanie opieki nad konkretnymi pacjentami;
- oceny doświadczeń pacjenta i jakość opieki w ramach poszczególnych świadczeń;
- pomiaru postępów w opiece nad osobami z chorobą nowotworową w różnych sieciach lub krajach.

Takie holistyczne podejście do oceny można zwalidować w przypadku pacjentów, a jednocześnie określić indywidualne informacje i potrzeby w zakresie opieki wspomagającej. Potrzeby te można zaspokoić w ramach rozmowy z pracownikiem ochrony zdrowia, popartej materiałami pisemnymi lub multimedialnymi i obejmującej przekazanie wysokiej jakości informacji i wsparcia (Tabela 15.1). Poniższa tabela przedstawia najczęstsze problemy zgłaszane w ramach oceny. Mają one charakter wieloaspektowy i obejmują problemy psychologiczne, fizyczne i czynnościowe.

Tabela 15.1 Analiza 10 najczęstszych problemów (www.eHNA/Macmillan.org.uk, 2015)

1.	Zmartwienie, strach lub niepokój
2.	Zmęczenie, wyczerpanie lub osłabienie
3.	Problemy ze snem/koszmary senne
4.	Ból
5.	Jedzenie lub apetyt
6.	Złość lub frustracja
7.	Przemieszczanie się (chodzenie)
8.	Pamięć lub koncentracja
9.	Uderzenia gorąca/pocenie się
10.	Ból lub suchość w jamie ustnej

Dostęp: maj 2022 r. https://www.macmillan.org.uk/_images/using-ehna-data-to-explore-needs_tcm9-298084.pdf

15.2.2 Częste problemy po HSCT

15.2.2.1 Samopoczucie fizyczne

Większość badań wykazała, że osoby z chorobą nowotworową zgłaszają wznowienie rutynowej aktywności fizycznej, ale opisują większą liczbę problemów medycznych (Mosher i wsp. 2009). Jednym z najczęściej zgłaszanych problemów jest zmęczenie, a wielu pacjentów poddawanych HSCT jest niezadowolonych ze swojego poziomu energii wiele lat po leczeniu. Niedawno w przeglądzie systematycznym (Oberoi i wsp. 2018) stwierdzono, że aktywność fizyczna pozwalała skutecznie zmniejszyć zmęczenie u pacjentów z chorobą nowotworową i biorców HSCT, a określenie najlepszego podejścia do bezpiecznego wdrażania powinno stanowić priorytet w dalszych badaniach.

Ponadto zapewnienie materiałów informacyjnych i kształcenie w kwestii zarządzania zmęczeniem to kluczowy obszar, w którym personel pielęgniarski może przyczynić się do rozwiązania problemu (Anderson i wsp. 2007; Andorsky i wsp. 2006).

15.2.2.2 Niepokój psychiczny

Wiadomo, że u 5–19% osób po HSCT występują objawy, które odpowiadają objawom zaburzenia stresowego pourazowego (post traumatic stress disorder, PTSD). Cztery na dziesięć osób, u których nie występuje PTSD, zgłaszają klinicznie istotne trudności psychiczne średnio 3,4 roku po przeszczepieniu. W tym samym badaniu wykazano, że nie występowały różnice związane z wiekiem, płcią, rodzajem przeszczepienia ani czasem po przeszczepieniu (Rusiewicz i wsp. 2008). W nowszym badaniu (Kuba i wsp. 2017) oceniano trudności emocjonalne związane z chorobą nowotworową i leczeniem oraz ich wpływ na objawy zaburzenia stresowego pourazowego (PTSD) u pacjentów poddawanych allogenicznemu HSCT. Wyniki wykazały, że największy wpływ na objawy PTSD ma niepewność przed HSCT oraz skutki niepewności i obaw dotyczących wyglądu i seksualności. Lepsze ogólne rozumienie niuansów trudności psychologicznych (np. strach, poczucie winy, utrata kontroli) u pacjentów po HSCT jest konieczne w celu optymalizacji dobrostanu psychicznego tej szczególnie narażonej populacji (Amonoo i wsp. 2020).

15.2.2.3 Powrót do pracy

Osoby po HSCT wracają do pracy pomimo utrzymujących się objawów fizycznych i psychicznych. Młodszy wiek i wyższy poziom wykształcenia wiążą się z wyższym prawdopodobieństwem zatrudnienia po

przeszczepie. Osoby, które mają trudności z powrotem do pracy, gorzej funkcjonują pod względem fizycznym, poznawczym i społecznym oraz częściej zgłaszają ból, zaburzenia snu i trudności emocjonalne (Mosher i wsp. 2009).

Należy o tym pamiętać, ponieważ poprawa naszego zrozumienia problemów związanych z pracą u tych pacjentów jest bardzo istotna. Persoon i wsp. (2019) przeprowadzili badanie jakościowe w celu określenia postrzegania pracy osób po HSCT, czynników utrudniających i ułatwiających powrót do pracy oraz możliwych rozwiązań w celu poprawy powrotu do pracy i doszli do ciekawych wniosków. Powrót do pracy często określano jako złożony i długi proces. Pacjenci różnie postrzegali pracę; większość oceniała pracę pozytywnie, ale niektórzy odnotowywali również spadek zdolności do pracy lub jej znaczenia. Pacjenci zauważali takie czynniki utrudniające, jak czas trwania leczenia i skutki uboczne, występowanie chorób współistniejących i zły stan zdrowia przed rozpoznaniem oraz trudności w dojeżdżaniu do pracy. Czynniki ułatwiające, które odnotowywali pacjenci, to zachęty finansowe, utrzymywaniem kontaktu z miejscem pracy oraz wsparcie innych pacjentów i rodziny. Proponowane rozwiązania mające na celu ułatwienie powrotu do pracy obejmowały omówienie kwestii powrotu do pracy w szpitalu, większe wsparcie ze strony pracodawcy i lepszy dostęp do programów rehabilitacji.

Powrót do pracy lub kształcenia jest ważny dla osób z chorobą nowotworową, natomiast w prowadzeniu tych pacjentów należy wziąć pod uwagę następujące kwestie:

- rodzaj pracy:
 - obciążenie fizyczne,
 - środowisko,
 - rutyna,
 - godziny;
- wsparcie pracodawcy
 - zazwyczaj optymalnym sposobem powrotu do pracy jest umożliwienie pracownikom stopniowego powrotu;
- presja finansowa
 - wiele osób musi wrócić do pracy z powodu narastających trudności finansowych;
- poczucie własnej wartości

- niektórzy ludzie czują się „zagubieni” bez swojej tożsamości zawodowej i odczuwają potrzebę szybkiego powrotu.

15.2.2.4 Seksualność

Dowody sugerują, że funkcjonowanie seksualne to jeden z najczęściej występujących i utrzymujących się długoterminowych problemów po HSCT.

Pomimo powszechności i różnorodności problemów, które mogą wystąpić w całym cyklu odpowiedzi seksualnej (El-Jawahri i wsp. 2018; Majhail 2017), liczba zgłaszanych problemów związanych z seksualnością i funkcjonowaniem seksualnym jest zaniżona. Opisano szereg problemów seksualnych; kobiety zgłaszają więcej problemów niż mężczyźni oraz zgłaszają więcej problemów z seksualnością wiele lat po przeszczepie (Mosher i wsp. 2009). Funkcjonowanie seksualne stanowi wypadkową wielu czynników o podłożu endokrynologicznym, mechanicznym i psychologicznym. W swoim przeglądzie dotyczącym HSCT i seksualności Thygesen i wsp. (2012) przeanalizowali 14 badań ilościowych, w których badano funkcjonowanie seksualne po HSCT. Zaburzenia funkcjonowania seksualnego występują często zarówno po autologicznym, jak i allogenicznym HSCT. U osób, które wznowiają stosunki seksualne w pierwszym roku po przeszczepie zazwyczaj występuje mniej długotrwałych problemów (Jean i Syrjala 2009), natomiast u wielu osób z chorobą nowotworową istotne zaburzenia funkcjonowania seksualnego występują nawet 5–10 lat po HSCT (Thygesen i wsp. 2012). Allogeniczne HSCT negatywnie wpływa także na partnerów pacjentów poddanych zabiegowi. Poloméni i wsp. (2016) stwierdzili, że 75% pacjentów i partnerów zgłaszało negatywny wpływ na swoje życie seksualne, a 30% pacjentów i 50% partnerów zgłaszało negatywny wpływ na związek.

Niedawno Gjørde i wsp. (2022) ogłosili wyniki przeprowadzonego w Europie wieloośrodkowego badania przekrojowego z udziałem dorosłych biorców allo-HSCT, którzy przeżyli >2 lata i ich partnerów. Badacze skupili się na funkcjonowaniu seksualnym po przeszczepieniu i oceniali, czy zespół transplantacyjny przeprowadził rozmowę na temat funkcjonowania seksualnego z osobą z chorobą nowotworową i jej partnerem. Spośród 136 osób z chorobą nowotworową i 81 partnerów biorących udział, 47% mężczyzn i 65% kobiet z chorobą nowotworową oraz 57% partnerów i 59% partnerek zgłosiło klinicznie istotne problemy

seksualne. Sześćdziesiąt dwa procent osób z chorobą nowotworową i 79% partnerów zgłosiło, że nie omówiono z nimi kwestii funkcjonowania seksualnego w trakcie przeszczepienia. Tak wysoka częstość występowania zaburzeń seksualnych uzasadnia dalsze badania, a także opracowywanie strategii skutecznego zapobiegania problemom seksualnym i ich leczenia w razie potrzeby.

15.3 Kwestie związane z seksualnością

Seksualność stanowi ważny element życia każdej osoby, niezależnie od tego, czy identyfikuje się ona jako mężczyzna, kobieta czy osoba niebinarna, i jest czymś znacznie więcej niż fizycznym aktem stosunku seksualnego lub ekspresji seksualnej. Kluczowym czynnikiem jest brak założeń co do osoby lub jej seksualności bądź wybranej ekspresji seksualnej. Należy wyjaśnić danej osobie, że chcesz się jej pomóc i wesprzeć ją we wszelkich problemach i pytaniach dotyczących seksualności. W zaabsorbowania technicznymi aspektami opieki dana osoba może prosić osoby opiekujące się nią o zgodę na rozmowę na temat tych istotnych problemów.

Seksualność dotyczy również bardziej ukrytych aspektów, w tym tego, jak ludzie postrzegają siebie jako istoty seksualne oraz potrzebę bycia rozpoznawanym, szanowanym, kochanym, pozostającym w znaczących relacjach i otaczanym opieką przez innych (Quinn 2010). Niezależnie od tego, czy dana osoba jest w związku (jednopłciowym, różnopłciowym), jest singlem czy lubi seks z jednym lub wieloma partnerami, większość ludzi ma potrzeby i pragnienia seksualne przez całe życie (Oskay i wsp. 2014). Istnieje niebezpieczeństwo, że patrząc na seksualność przez pryzmat jedynie fizycznej ekspresji, zespół hematologiczny i ds. opieki transplantacyjnej może nie dostrzec, że seksualność dotyczy całej osoby, w tym tego, w jaki sposób odnosi się ona do innych w intymny sposób (Oskay i wsp. 2014).

Niezależnie od tego, czy pacjent jest aktywny seksualnie w trakcie długotrwałego okresu leczenia, przed przeszczepieniem, w jego trakcie i po nim, pacjenci będą potrzebować wsparcia i porady od członków zespołu, którzy się nim opiekują, na temat zmian, wyborów i obaw związanych z seksualnością. Seks i seksualność są w dużej mierze postrzegane jako sprawa bardzo prywatna, a pacjent lub jego partner mogą nie chcieć rozmawiać o swoich obawach lub nieoczekiwanych zmianach z członkiem zespołu transplantacyjnego, który wydaje się być zajęty innymi

aspektami procesu leczenia (Jean i Syrjala 2009, Roth i wsp. 2010, Mulhall 2008). Ważne jest, aby zespół jasno dał do zrozumienia, że służy pomocą i że wsparcie jest dostępne. Niektórzy członkowie zespołu transplantacyjnego mogą błędnie sądzić, że osoba poddawana przeszczepieniu komórek macierzystych nie jest zainteresowana seksem. W rzeczywistości niezależnie od tego, co dzieje się w życiu człowieka, wszyscy jesteśmy istotami seksualnymi (Quinn 2010). To, co to oznacza dla danej osoby i jak będzie ona wyrażać tę potrzebę w różnych okresach swojego życia, może się zmienić i ewoluować.

Dla niektórych osób intymne stosunki seksualne z partnerem w trakcie leczenia i przeszczepienia mogą przynieść pocieszenie, uspokojenie i nadzieję, wśród ciągłej niepewności i zmian, podczas gdy inni nie będą zainteresowani aktywnością seksualną. Jednak poczucie miłości, akceptacji i opieki w obliczu niepewności związanej z przeszczepieniem może przynieść wielką ulgę osobie chorej i jej partnerowi (Jean i Syrjala 2009; Schover 1997).

Na oddziale hematologicznym lub transplantacyjnym, gdzie dużo się dzieje, zespół może pomóc zapewnić czas prywatności, w którym pacjent może przebywać sam lub ze swoim partnerem, jeśli sobie tego życzy. Zespół transplantacyjny, który rozumie znaczenie takich intymnych chwil, często jest w stanie organizować i planować zabiegi i interwencje w mniej krytycznych punktach procesu przeszczepu, aby zapewniać czas prywatności. Rozpoznanie każdej poważnej choroby oraz wymagane leczenie i zmiany mogą mieć głęboki wpływ na osobę chorą lub partnera pod względem fizycznym, emocjonalnym, społecznym i duchowym (Brandenburg i wsp. 2010). Korzystny wpływ może mieć poświęcenie czasu na relaks, masaż, aromaterapię lub inne zabiegi uzupełniające.

Zmierzenie się z tymczasową lub trwałą niepłodnością oraz wieloma zmianami w organizmie i życiu na skutek choroby i leczenia może wpływać na tożsamość danej osoby i jej postrzeganie siebie. Fizyczny i psychiczny wysiłek związany z radzeniem sobie z poważną chorobą, wymogi związane z przeszczepieniem i jego okoliczności mogą negatywnie wpływać na cykl odpowiedzi seksualnej człowieka (pożądanie/zainteresowanie, podniecenie, gotowość (penetracja), orgazm i relaks, satysfakcja). Każdy z etapów cyklu odpowiedzi może zostać zaburzony, ale troskliwy opiekun może odnieść się z wyczuciem do każdego z nich (Quinn 2010; Schover 1997).

15.3.1 Zapewnianie wsparcia i udzielanie informacji

Zespół może z wyczuciem wspierać osobę chorą i jej partnera w procesie transplantacji i leczenia, pamiętając o wpływie na ich seksualność. Obejmuje to udzielanie dokładnych informacji na temat potencjalnych zmian w funkcjonowaniu seksualnym, praktycznych porad dotyczących wyboru leczenia i interwencji oraz słuchanie. Wiele problemów związanych z seksualnością, występujących w przypadku chorób układu krwiotwórczego i przeszczepienia, może rozwiązać – a co najmniej ograniczyć – członek zespołu, który zwyczajnie wysłucha obaw danej osoby i będzie wiedział, w jaki sposób i gdzie w razie potrzeby uzyskać praktyczną i fachową pomoc (Katz i Dizon 2016; Quinn 2010). Warto rozważyć wpływ innych współistniejących chorób oraz związanego z nimi leczenia na seksualność danej osoby i jej zdolność do podejmowania aktywności seksualnej.

W kwestii rozwiązywania problemów seksualnych zespół transplantacyjny może proaktywnie wspierać osoby, u których wystąpiły zmiany w ciele i problemy psychologiczne. Członkowie zespołu, którzy są świadomi możliwego wpływu leczenia, przeszczepu i leków wspomagających na seksualność danej osoby, będą lepiej przygotowani do uważnej, szczerzej i otwartej rozmowy z taką osobą przed rozpoczęciem leczenia. Kwestie te powinny stanowić ważny element przygotowania do leczenia i przeszczepienia (Quinn 2010; Jean i Syrjala 2009).

Zmierzenie się z tymczasową lub trwałą niepłodnością oraz wieloma zmianami w organizmie i życiu na skutek choroby i leczenia może wpływać na tożsamość danej osoby i jej postrzeganie siebie. Fizyczny i psychiczny wysiłek związany z radzeniem sobie z poważną chorobą, wymogi związane z przeszczepieniem i jego okoliczności mogą negatywnie wpływać na cykl odpowiedzi seksualnej człowieka (pożądanie/zainteresowanie, podniecenie, gotowość (penetracja), orgazm i relaks, satysfakcja). Każdy z etapów cyklu odpowiedzi może zostać zaburzony, ale troskliwy opiekun może odnieść się z wyczuciem do każdego z nich (Quinn 2010; Schover 1997).

15.3.2 Rozwiązywanie problemów związanych z płodnością

Na płodność pacjenta może wpływać wiele środków chemioterapeutycznych stosowanych w hematologii

i transplantacji, w tym leki alkilujące, o których wiadomo, że powodują największe szkody, obejmujące tymczasową lub trwałą niepłodność. Dla wielu młodych pacjentów może to być pierwszy raz, kiedy będą musieli zastanowić się nad chęcią posiadania dzieci, a to będzie wymagało wsparcia ze strony zespołu, rodziny i przyjaciół. Skonfrontowanie się z możliwością bycia niepłodnym może mieć głęboki wpływ na to, co dana osoba uważa na temat siebie i swojego miejsca w świecie. Pacjentkom zaleca się, aby nie planowały posiadania dzieci w trakcie leczenia, ponieważ leki i obciążające wymagania związane z leczeniem wpływają na rozwój zarodka, prowadząc do wad wrodzonych i poronień. W przypadku niektórych osób/par wstrzymanie się z planami powiększenia rodziny w okresie leczenia i przeszczepu może być bardzo trudne.

Czasami kobiety dowiadują się o chorobie w trakcie ciąży i są informowane, że powinny ją przerwać, ponieważ płód nie będzie zdolny do życia, lub aby kontynuować niezbędne leczenie. Może to być bardzo trudny czas dla kobiety i jej partnera; czasami całkowity wpływ tej straty uwidacznia się dopiero po zakończeniu leczenia. Członkowie zespołu mogą zaproponować rozmowę na temat wpływu leczenia oraz wspierać i doradzać w zakresie możliwych opcji wspierania płodności (Schover 1997).

W przypadku mężczyzn może to obejmować bankowanie nasienia i kriokonserwację tkanki jąder, co zwykle stosuje się u młodszych pacjentów. W przypadku kobiet może to obejmować kriokonserwację zarodków lub komórek jajowych oraz zachowanie jajników. W niektórych przypadkach konieczność szybkiego podjęcia leczenia może oznaczać, że opcje oszczędzające płodność nie będą dostępne. Podczas procesu przeszczepienia wszyscy, w tym pacjent, koncentrują się na leczeniu choroby, a kwestia niepłodności staje się ważniejsza w miesiącach i latach po przeszczepieniu. Może to być niezwykle trudne dla pacjentów, którzy nawiązują nowe relacje i muszą przekazać te informacje swojemu nowemu partnerowi. Problem ten można omówić w przychodniach, w których prowadzona jest obserwacja kontrolna, zarówno w szpitalu, jak i w ramach społeczności, upewniając się, że pacjent ma dostęp do wsparcia. Osoby i pary mogą potrzebować wsparcia i porady w związku z obawami, że przekazali lub mogą przekazać geny swoim dzieciom, przez co będą narażone na większe ryzyko zachorowania na raka (Quinn 2010).

Wsparcie może mieć formę praktycznych porad, w tym dotyczących dostosowania się do zmienionego

życia seksualnego w trakcie leczenia, odpowiedniej kontroli bólu/objawów, wygodnej pozycji podczas seksu, antykoncepcji, zapewnienia chwil prywatności, porad dotyczących pomocy seksualnych i zabiegów medycznych lub po prostu możliwości porozmawiania o obawach i lękach (Tabela 15.2). Praktyczne wsparcie i wskazówki mogą pomóc pacjentowi powrócić do aktywności seksualnej po przeszczepieniu lub po prostu odzyskać pewność siebie w wyrażaniu swojej seksualności.

Wiadomo, że wiele metod leczenia (chemioterapia, terapie celowane i radioterapia) stosowanych w hematologii i transplantacji powoduje konkretne problemy, które mogą prowadzić do zmniejszenia popędu płciowego, suchości pochwy (co może powodować ból podczas stosunku), problemów z erekcją bądź wytryskiem i trudnościami z osiągnięciem orgazmu (co może prowadzić do utraty pewności siebie i braku przyjemności seksualnej) (Brandenburg i wsp. 2010). Niektóre leki, w tym alkaloidy barwinka różowego i niektóre terapie celowane, mogą powodować uszkodzenie nerwów, co prowadzi do zaburzeń erekcji oraz trudności z wytryskiem i orgazmem. Po napromienianiu całego ciała u niewielkiej liczby pacjentów może dojść do uszkodzenia tkanki nerwowej, naczyniowej i mięśniowej, co może powodować problemy z erekcją, w tym brak możliwości osiągnięcia lub utrzymania erekcji odpowiedniej do penetracji seksualnej albo zmiany w pochwie, w tym zwężenie lub suchość, które mogą powodować ból podczas stosunku płciowego. W przypadku kobiet członkowie zespołu mogą zaproponować stosowanie lubrykantów dopochwowych i rozszerzaczy pochwy w celu zapobiegania jej zwężeniu.

Tabela 15.2 Zapewnianie wsparcia (Quinn 2010)

Wrażliwe słuchanie i reagowanie na lęki
Zapewnianie parom czasu we dwoje i prywatności
Zapewnienie odpowiedniego łagodzenia objawów
Pomoc w adaptacji do zmian fizycznych w ciele
Zachęcanie par/partnerów seksualnych do rozmawiania ze sobą
Porady dotyczące kreatywnej gry wstępnej (przytulanie, głaskanie, wspólna kąpiel, całowanie, wzajemna masturbacja)
Wskazówki dotyczące alternatywnych pozycji
Alternatywy dla penetracji seksualnej
Wskazówki dotyczące pomocy seksualnych (rozszerzacze, pompy próżniowe, dildo, zabawki)
Wskazówki dotyczące leków (doustne, wstrzyknięcia, granulat)
Pomoc psychologiczna

Mężczyźni mogą potrzebować wsparcia w zakresie możliwości leczenia problemów z erekcją. Powikłania te mogą wymagać interwencji, w tym porad dotyczących leków doustnych (sildenafil, tadalafil, wardenafil), granulat (alprostadil podawany do cewki moczowej) (MUSE), zastrzyków (alprostadil podawany do ciał jamistych) i urządzeń (urządzenie próżniowe) w celu leczenia zaburzeń erekcji (Katz i Dizon 2016).

Pewnym rozwiązaniem może być hormonalna terapia zastępcza, o ile nie jest przeciwwskazana; można również wykorzystać okazję do rozmowy na temat obaw i wątpliwości lub wsparcia w postaci terapii psychoseksualnej (Brandenburg i wsp. 2010). Jeśli pacjenci są aktywni seksualnie w trakcie leczenia, zespół może zalecić im stosowanie jakiejś metody barierowej (prezerwatyw, prezerwatywy dla kobiet, koferdam) (Quinn 2010). Ma to na celu zapobieganie ciąży i ochronę partnerki pacjentki przed minimalnym ryzykiem podrażnienia spowodowanym występowaniem niewielkiej ilości chemioterapeutyków w płynach ustrojowych, takich jak nasienie, mocz oraz wydzielina z odbytu i pochwy. Te metody barierowe mogą również zmniejszać ryzyko zakażenia, szczególnie jeśli u pacjenta występuje ryzyko neutropenii i długotrwałej immunosupresji. Zaleca się podejmowanie działań w celu zapobiegania infekcjom, natomiast raczej nie powinno to uniemożliwić danej osobie uprawiania seksu z partnerem. Czasami członkowie zespołu dowiadują się, że partnerzy nie śpią już w tym samym łóżku z obawy przed zakażeniem partnera; zespół może zapewnić partnerów, że nie jest to konieczne i mogą spać tak, jak wcześniej.

Mogą wystąpić inne problemy seksualne w związku ze zmianami w ciele i innymi objawami, w tym wzrostem lub utratą masy ciała, zmianami skórnymi, chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi, zaparciami, biegunkami, nudnościami, zmęczeniem, powikłaniami w jamie ustnej, depresją i lękiem. Niepożądane zmiany w ciele pacjenta mogą wpływać na jego pewność siebie w zakresie aktywności seksualnej (Katz i Dizon 2016).

Słabo kontrolowane objawy, takie jak nudności, wymioty, zaparcia, biegunka, utrata apetytu i skrajne zmęczenie spowodowane leczeniem i chorobą podstawową, mogą wpływać na stan fizyczny i psychiczny. Dokładna ocena i leczenie tych objawów może pozwolić pacjentowi cieszyć się bliskością seksualną ze swoim partnerem (Katz i Dizon 2016).

Niektóre metody leczenia wspomagającego stosowane w przypadku przeszczepienia, które łagodzą te nieprzyjemne objawy, mogą również powodować trudności seksualne. Środki przeciwbólowe, w tym opiaty, mogą powodować zaparcia, zmęczenie, nudności i suchość błon śluzowych, prowadząc do bolesności w trakcie stosunku pochwowego/analnego i zaburzeń erekcji. Niektóre leki przeciwwymiotne, które łagodzą nudności, mogą jednocześnie wpływać na erekcję. Leki przeciwłękowe i przeciwdepresyjne łagodzące stres i lęk mogą prowadzić do zmniejszenia popędu seksualnego i zaburzeń erekcji (Quinn 2010).

Niektórzy pacjenci będą narażeni na ryzyko krwawienia z powodu trombocytopenii; należy im zalecać, aby kontynuowali życie seksualne, jeśli mają taką ochotę, ale starali się ograniczać urazy w trakcie seksu, w tym stosunku pochwowego, seksu oralnego i analnego. Miejscowe urazy można ograniczyć, wykonując łagodniejszy ruch pchnięcia podczas penetracji lub masturbacji. Wiele leków stosowanych po przeszczepieniu może powodować wcześniejsze wystąpienie menopauzy i związanych z nią objawów, co może wywoływać duży niepokój.

Menopauza farmakologiczna powoduje niepożądane objawy, w tym suchość pochwy, zmiany nastroju, uderzenia gorąca, niski poziom pewności siebie, a czasami brak zainteresowania seksem. Kobiетom może być trudniej osiągnąć satysfakcjonujący orgazm (Brandenburg i wsp. 2010; Jean i Syrjala 2009). Ważne jest, aby kobiety i ich partnerzy byli uprzedzani o możliwości wystąpienia takich objawów, a także aby te kwestie były z wyczuciem poruszane w trakcie leczenia i po jego zakończeniu.

Mężczyźni, kobiety i osoby niebinarne mogą potrzebować wsparcia i porady w zakresie znalezienia alternatywnych sposobów wyrażania swojej seksualności zarówno w trakcie przeszczepu, jak i po nim. Niektóre osoby mogą okazywać mniejsze zainteresowanie seksem przez pewien czas, a ich zainteresowanie aktywnym seksualnie związkiem może powrócić kilka tygodni lub miesięcy po przeszczepieniu. Praktyczne środki, w tym ostrożne umiejscawianie urządzeń medycznych, mogą umożliwić trzymanie i przytulanie pacjenta podczas długotrwałej hospitalizacji. Środki te obejmują również ograniczenie liczby niepotrzebnych przedmiotów wokół łóżek pacjentów, aby ich partnerzy mogli być bliżej nich oraz krytyczną weryfikację i usunięcie wszelkich niepotrzebnych środków kontroli zakażeń, które mogą utrudniać intymność. Praktyczne porady dotyczące postępowania z urządzeniami medycznymi,

w tym cewnikami moczowymi i opróżniania jelit lub pęcherza przed seksem, mogą zapewnić większy komfort.

Pacjentowi może brakować energii na stosunek seksualny z penetracją, natomiast może chcieć wypróbować alternatywy, takie jak tulenie, przytulanie się, leżenie razem w łóżku, dłuższa gra wstępna, wspólna kąpiel lub prysznic oraz spędzanie razem cichych i prywatnych chwil. W wysoce technicznym środowisku opieki po przeszczepieniu, potrzeby seksualne pacjentów mogą czasami zostać przeoczone, tymczasem możliwość intymnego zbliżenia z partnerem może stanowić dla pacjenta chwilę wytchnienia od licznych wymagań związanych z procesem przeszczepu.

15.4 Podsumowanie

15.4.1 Szerokie znaczenie opieki nad osobami, które przeżyły chorobę nowotworową

Opiekunowie osób poddawanych przeszczepieniu komórek macierzystych zgłaszają wysoki poziom stresu emocjonalnego (Wulff-Burchfield i wsp. 2013). Trudności psychologiczne zgłaszane przez opiekunów mogą występować przez długi czas. Sytuację utrudnia zmiana ich własnego stylu życia i roli; opiekunowie zgłaszają trudności finansowe i często sami nie są w stanie pracować przez pewien czas albo muszą całkowicie zrezygnować z pracy ze względu na przyjęcie „roli opiekuna” (Beattie i Lebel 2011). Ważne jest, aby dostrzegać te problemy i oferować opiekunom wsparcie, udzielać informacji i inwestować w ich przygotowanie do roli opiekuna, co może znacząco wpłynąć na poprawę jakości ich doświadczeń (Winterling i wsp. 2021).

15.4.2 Modele długoterminowej opieki kontrolnej

Powszechnie uznaje się, że biorcy HSCT wymagają ustrukturyzowanej i długoterminowej opieki kontrolnej i badań przesiewowych w celu zmniejszenia zachorowalności i śmiertelności wśród osób, w przypadku których stwierdzono długoterminową przeżywalność.

Istnieją jasne wytyczne w zakresie wymogów

dotyczących badań przesiewowych (Majhail i wsp. 2012), ale niewiele jest wskazówek, w jaki sposób najlepiej wedrążyć w przypadku świadczeń związanych z późnymi następstwami. Badanie przeprowadzone w ośrodkach transplantacyjnych w Wielkiej Brytanii wykazało, że we wszystkich udzielano świadczeń związanych z późnymi następstwami i w większości istniała standardowa procedura operacyjna opisująca ten proces, ale stwierdzono duże różnice w prawie każdym aspekcie świadczeń związanych z późnymi skutkami (Hamblin i wsp. 2017). Badanie kontrolne przeprowadzone w 2019 r. wykazało wzrost liczby ośrodków posiadających specjalne przychodnie długoterminowej opieki kontrolnej i związane z nimi standardowe procedury operacyjne. Ciągłe jednak występowały różnice w programach szczepień, dostępie do badań przesiewowych w kierunku chorób nowotworowych i procesach audytu (Dignan i wsp. 2021).

Ważnymi elementami gwarantującymi skuteczne zapewnianie świadczeń związanych z późnymi skutkami są:

- narzędzia oceny uwzględniające późne następstwa kliniczne i psychospołeczne;
- dostępność wielu różnych lekarzy specjalistów i innych zaangażowanych pracowników ochrony zdrowia;
- dostęp do opieki psychologicznej;
- wdrożenie drugiego badania przesiewowego w kierunku nowotworów złośliwych np. mammografii i badania cytologicznego.

15.4.3 Perspektywy zawodowe dla personelu pielęgniarskiego

Personel pielęgniarski odgrywa istotną rolę w zapewnianiu lub koordynowaniu opieki nad pacjentami po HSCT.

Pielęgniarki mają możliwość:

- identyfikowania zasobów przydatnych dla pacjentów;
- opracowywania świadczeń dla pacjentów po HSCT;
- sprawdzania, czy opieka spełnia potrzeby i odpowiada na obawy pacjentów;
- rozwijania innowacyjnych ról w ramach indywidualnej praktyki i jako część zespołu wielospecjalistycznego;

- opracowywania bazy dowodów poprzez prowadzenie udziału w badaniach dotyczących przeżycia;
- opracowywania kreatywnych sposobów pracy i zapewniania odpowiedniego leczenia klinicznego i wspomagającego.

15.5 Powikłania po przeszczepieniu i nadzór

Standaryzacja protokołów opieki kontrolnej jest ważna, aby zapobiec pomijaniu ważnych badań lub ich niepotrzebnemu powielaniu.

15.5.1 Nowotwory wtórne

Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia wtórnego nowotworu łitego po przeszczepieniu, wynoszące 2–6% po 10 latach. Dane sugerują, że wtórne nowotwory łite występują dwa razy częściej w populacji osób poddanych przeszczepieniu niż w populacji ogólnej, a liczba ta wzrasta nawet do trzykrotności po 15 latach. Istnieje kilka czynników ryzyka, które mogą przyczyniać się do wystąpienia wtórnego nowotworu łitego (Curtis i wsp. 1997; Tichelli i wsp. 2019):

- stosowanie radioterapii całego ciała lub wcześniejszej radioterapii;
- choroba podstawowa;
- płeć męska;
- leczenie kondycjonujące przed przeszczepem;
- predyspozycje genetyczne przyczyniające się do wystąpienia pierwotnej choroby nowotworowej a następnie nowotworu złośliwego;
- starszy wiek w momencie przeszczepienia;
- płeć dawcy ($K > M$);
- zaburzenia immunologiczne (obniżenie liczebności limfocytów T, brak zgodności w zakresie HLA, allo-HSCT, choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi, leczenie immunosupresyjne).

Lekarze od dawna zdają sobie sprawę, że radioterapia prowadzi do powstawania wtórnych nowotworów łitych z okresem utajenia wynoszącym około 3–5 lat przed wystąpieniem nowotworu złośliwego (Rizzo i wsp. 2009). Ryzyko wystąpienia raka niepłaskonabłonkowego jest dziesięciokrotnie wyższe u młodszych pacjentów (zwłaszcza w wieku poniżej 30 lat) niż u pacjentów niepoddanych napromienianiu. Inne nowotwory, takie jak rak piersi, tarczycy, mózgu, ośrodkowego układu nerwowego, kości i tkanki łącznej oraz czerniak, są

związane z ekspozycją na promieniowanie. Dostępne są badania przesiewowe w kierunku niektórych z tych nowotworów, które pomagają we wczesnym rozpoznaniu (Savani i wsp. 2011).

Wszyscy pacjenci powinni zostać włączeni do krajowych programów badań przesiewowych w kierunku raka piersi, szyjki macicy, jelita grubego i skóry. Należy zwrócić szczególną uwagę na kobiety poddawane naświetlaniu klatki piersiowej >800 cGy, aby upewnić się, że przestrzegają wytycznych dla dzieci z chorobą nowotworową. Określono w nich, że coroczne badania mammograficzne należy rozpocząć w wieku 25 lat lub osiem lat po ekspozycji, w zależności od tego, co nastąpi później. Kobiety powinny wykonywać badanie cytologiczne co 1–3 lata, a kobiety z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi powinny wykonywać badanie przesiewowe co roku. Pacjenci powinni wykonywać przegląd stomatologiczny co sześć miesięcy i co roku badać tarczycę, a w przypadku stwierdzenia guzka tarczycy należy wykonać badanie obrazowe i ewentualnie biopsję (Savani i wsp. 2011).

W momencie udzielania wstępnej zgody na konsultację w sprawie przeszczepienia należy informować pacjentów o potencjalnym ryzyku wystąpienia wtórnego nowotworu złośliwego w przyszłości. To idealny moment, aby nawiązać kontakt z pacjentem i pomóc mu wprowadzić zmiany w stylu życia, które będą miały wpływ na jego dalsze życie. Rzucenie palenia, zdrowa zbilansowana dieta, regularna aktywność fizyczna, ograniczenie spożycia alkoholu i odpowiednia ochrona skóry przed promieniowaniem słonecznym będą miały korzystny wpływ na pacjenta.

15.5.2 Systematyczne badania przesiewowe i diagnostyczne po przeszczepieniu

Konkretny plan badań przesiewowych dla pacjentów po przeszczepach został opublikowany przez Majhaila i wsp. (2012) w imieniu Centrum Międzynarodowych Badań nad Transplantacją Krwi i Szpiku (Center for International Blood and Marrow Transplant Research) (DeFilipp i wsp. 2016), Amerykańskiego Towarzystwa Przeszczepiania Krwi i Szpiku (American Society for Blood and Marrow Transplantation, ASBMT), Europejskiego Towarzystwa Transplantacji Krwi i Szpiku (European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT), Grupy Przeszczepiania Krwi i Szpiku Azji i Pacyfiku (Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group, APBMT), Towarzystwa Przeszczepiania Krwi i Szpiku Kostnego Australii i Nowej Zelandii (Bone Marrow Transplant Society of Australia and New Zealand, BMTSANZ), Wschodnio-Śródziemnomorskiej Grupy Przeszczepiania

Krwi i Szpiku (East Mediterranean Blood and Marrow Transplantation Group, EMBMT) i Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Ossea (SBTMO).

Te kompleksowe wytyczne opracowane przez grupę ekspertów zostały po raz ostatni zaktualizowane w 2011 r., opublikowane w 2012 r. i stanowią podstawę długoterminowej opieki kontrolnej na całym świecie. Stanowią one konsensus w zakresie badań przesiewowych i środków zapobiegawczych stosowanych u pacjentów po autologicznym i allogenicznym przeszczepieniu komórek macierzystych, którzy przeżyli co najmniej sześć miesięcy po przeszczepieniu. Jednak w związku ciągłymi postępami w zakresie leczenia i leczenia wspomagającego, coraz większą wiedzą i bogatszym doświadczeniem w tym zakresie, bardzo potrzebne jest zaktualizowanie wytycznych. W momencie tworzenia niniejszego dokumentu nowe wytyczne są w trakcie opracowywania, więc nadal będą stanowić źródło informacji i wpływać na modele leczenia późnych następstw w celu poprawy wyników pacjentów. Istnieją również wersje wytycznych dla pacjentów, które można znaleźć pod adresem www.bethematch.org/patients-and-families/life-after-transplant/ (dostęp: maj 2022 r.).

Zalecenia te obejmują poszczególne układy organizmu i opisują późne powikłania oraz ogólne czynniki ryzyka sprzyjające ich wystąpieniu. Obejmują one sugerowane badania kontrolne i środki zapobiegawcze, które należy podjąć, poparte powiązаныmi dowodami z badań randomizowanych, a jeśli takie badania nie są dostępne – z badań retrospektywnych albo z opinii ekspertów w przypadku braku dowodów (Majhail i wsp. 2012).

Kwestie dotyczące zakażeń i szczepień przypominających opisano w innym miejscu tego podręcznika, natomiast niezależnie od czasu od przeszczepienia wszystkie objawy zakażenia powinny zostać dokładnie i rygorystycznie zbadane i być intensywnie leczone. Szczepienia przypominające należy rozpocząć zgodnie z powszechnie przyjętymi wytycznymi Ljungmana i wsp. (2009).

Majhail i wsp. (2012) w sposób przejrzysty i systematyczny przedstawiają ogólne zasady opieki nad pacjentem po przeszczepieniu, a ich wdrożenie w praktyce klinicznej jest stosunkowo łatwe i wykonalne. Poniżej zwięźle przedstawiono te wytyczne. Wytyczne dotyczące zalecanych badań kontrolnych można znaleźć w Tabeli 15.3 a dalsze informacje znajdują się w pełnej wersji publikacji.

15.5.3 Badania przesiewowe oczu

Badanie przesiewowe oczu należy rozpocząć po sześciu miesiącach i kontynuować co roku w celu oceny pod kątem zapalenia rogówki i spojówki, zespołu Sjögrena, zaćmy i niedokrwiennej retinopatii

Tabela 15.3 Zalecane badania przesiewowe i profilaktyczne (Majhail i wsp. 2012); wydruk za zgodą Elsevier Inc

Zalecane badania przesiewowe/profilaktyczne	6 miesięcy	1 rok	Corocznie
<i>Odporność</i>			
Profilaktyka zakażeń drobnoustrojami otoczkowymi	2	2	2
Profilaktyka zapalenia płuc wywołanego przez <i>Pneumocystis jiroveci</i>	1	2	2
Badanie w kierunku wirusa cytomegalii	2	2	2
Szczepienia	1	1	1
<i>Oczy</i>			
Ocena objawów klinicznych ze strony narządu wzroku	1	1	1
Badanie dna oka	+	1	+
<i>Powikłania w obrębie jamy ustnej</i>			
Ocena kliniczna	1	1	1
Ocena stomatologiczna	+	1	1
<i>Układ oddechowy</i>			
Ocena kliniczna płuc	1	1	1
Unikanie palenia tytoniu	1	1	1
Badania czynności płuc	+	+	+
Zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej	+	+	+
<i>Układ sercowo-naczyniowy</i>			
Ocena czynników ryzyka sercowo-naczyniowego	+	1	1
<i>Wątroba</i>			
Badanie czynności wątroby	1	1	+
Badanie stężenia ferrytyny w surowicy		1	+
<i>Nerki</i>			
Przesiewowy pomiar ciśnienia krwi	1	1	1
Badanie przesiewowe białka w moczu	1	1	1
Badanie stężenia azotu mocznikowego/kreatyniny	1	1	1
<i>Mięśnie i tkanka łączna</i>			
Ocena pod kątem osłabienia mięśni	2	2	2
Doradztwo w zakresie aktywności fizycznej	1	1	1
<i>Układ kostny</i>			
Badanie gęstości kości (dorośle kobiety, wszyscy biorecy przeszczepów allogenicznym i pacjenci narażeni na wysokie ryzyko utraty masy kostnej)		1	+
<i>Układ nerwowy</i>			
Neurologiczna ocena kliniczna	+	1	1
Ocena rozwoju poznawczego		1	1
<i>Układ hormonalny</i>			
Badanie czynności tarczycy		1	1
Tempo wzrostu u dzieci		1	1
Ocena czynności gonad (mężczyźni i kobiety przed okresem dojrzewania)	1	1	1
Ocena czynności gonad (kobiety po okresie dojrzewania)		1	+
Ocena czynności gonad (mężczyźni po okresie dojrzewania)		+	+
<i>Skóra i błony śluzowe</i>			
Samodzielne badanie skóry i poradnictwo dotyczące ekspozycji na światło słoneczne	1	1	1
Badanie ginekologiczne u kobiet	+	1	1
<i>Wystąpienie nowotworu wtórnego</i>			
Doradztwo w zakresie monitorowania nowotworów wtórnych		1	1
Badania przesiewowe w kierunku nowotworów wtórnych		1	1
<i>Kwestie psychospołeczne</i>			
Ocena kliniczna pod kątem psychospołecznym/jakości życia	1	1	1
Ocena funkcjonowania seksualnego	1	1	1

Majhail i wsp. (2012)

1 zalecana dla wszystkich biorców przeszczepów, 2 zalecane dla wszystkich pacjentów z trwającą przewlekłą postacią GvHD lub immunosupresją, + zalecana ponowna ocena w przypadku nieprawidłowych wyników badań w poprzednim okresie albo nowych objawów podmiotowych/przedmiotowych

mikronaczyniowej. Zespół Sjögrena (zapalenie pochwy, suchość skóry i kserostomia) występuje u 10–40% pacjentów.

15.5.4 Badanie jamy ustnej

Przewlekła postać choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (cGvHD) może wpływać na jamę ustną, ale nawet w przypadku braku cGvHD ocenę należy powtarzać co sześć miesięcy, szczególnie jeśli występują oznaki kserostomii (suchość w jamie ustnej), ponieważ zwiększa to ryzyko próchnicy zębów. Niezwłocznie po rozpoznaniu należy wdrożyć odpowiednią higienę jamy ustnej i leczenie zakażeń. U pacjentów z cGvHD w obrębie jamy ustnej obserwuje się zwiększone ryzyko wtórnego raka płaskonabłonkowego, dlatego powinni oni być świadomi konieczności zgłaszania wszelkich niepokojących objawów.

15.5.5 Badania przesiewowe płuc

Choroby płuc obejmują zespół zarostowego zapalenia oskrzelików, zespół związany z idiopatycznym zapaleniem płuc (znany również jako śródmiąższowe zapalenie płuc), kryptogenne organizujące się zapalenie płuc i zakażenia zatokowo-płucne. Po sześciu miesiącach, a następnie po roku, należy przeprowadzać przegląd kliniczny, obejmujący badanie przedmiotowe i wywiad. Ogromne znaczenie ma poradnictwo w zakresie rzucania palenia. Jeśli u pacjenta występuje choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi, właściwe może być wykonanie badań czynności płuc, a jeśli istnieją dowody na zajęcie płuc, wskazane jest wykonanie badań obrazowych, takich jak tomografia komputerowa na wdechu i na wydechu w celu wykrycia zjawiska uwięźnięcia powietrza, aby wykluczyć zespół zarostowego zapalenia oskrzelików.

15.5.6 Badania układu sercowo-naczyniowego

Choroby układu sercowo-naczyniowego po przeszczepie występują rzadko. Po sześciu miesiącach, a następnie po roku, należy przeprowadzać przegląd kliniczny, obejmujący badanie przedmiotowe, monitorowanie ciśnienia i wywiad. Należy zapewnić w ośrodku doradztwo w zakresie zdrowego stylu życia, regularnej aktywności fizycznej, utrzymania właściwej masy ciała, dobrego odżywiania się i niepalenia, które będzie zgodne z zaleceniami dla ogółu społeczeństwa.

Czynniki ryzyka, takie jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze i dyslipidemia, można ograniczyć stosując interwencje inne niż farmakologiczne, natomiast w przypadku nieskuteczności takiego podejścia konieczne może być zastosowanie leczenia. W przypadku wątpliwości konieczne może być wykonanie badania EKG i ECHO oraz skierowanie do kardiologa.

15.5.7 Powikłania wątrobowe

Badania czynności wątroby są wykonywane w ramach większości przeglądów klinicznych i ułatwiają przeprowadzenie oceny pod kątem występowania choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi. U pacjentów, u których wcześniej występowały choroby wątroby, takie jak wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C, należy monitorować wiramię metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) i skierować ich do hepatologa lub wirusologa w celu uzyskania porady dotyczącej dalszego leczenia przeciw wirusowego. Po roku należy zmierzyć stężenie ferrytyny w surowicy, a w przypadku podwyższonego stężenia należy wdrożyć dokładniejszą obserwację i rozważyć leczenie chelatacyjne.

15.5.8 Monitorowanie czynności nerek

Po przeszczepieniu często dochodzi do uszkodzenia nerek, ponieważ wiele leków, takich jak cyklosporyna, aminoglikozydy, acyklowir itp. ma działanie nefrotoksyczne; czynność nerek należy sprawdzić po sześciu miesiącach, a następnie co roku. W przypadku osób z przewlekłą chorobą nerek należy rozważyć skierowanie do nefrologa i przeprowadzenie oceny za pomocą USG lub biopsji nerek.

15.5.9 Ocena układu mięśniowo-szkieletowego

Pacjenci z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi, a zwłaszcza osoby przyjmujące sterydy o działaniu ogólnoustrojowym, mogą mieć problemy z siłą mięśniową, odczuwać ogólne osłabienie i utratę sprawności. Wszystkim pacjentom należy udzielić porady dotyczącej regularnych codziennych ćwiczeń. U osób z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi należy przeprowadzić ocenę zakresu ruchu stawów w celu wykrycia zmian sklerotycznych i skierować takie osoby do fizjoterapeuty w celu wdrożenia aktywnego postępowania.

Osteoporoza występuje często – w 25–50% przypadków po 18 miesiącach (Majhail i wsp. 2012). Szczególnie narażone są osoby z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi wymagającą długotrwałego stosowania kortykosteroidów. Wskazane jest przeprowadzenie badania radiologicznego techniką dwuenergetycznej absorpcji promieniowania (DEXA) i udzielanie porad dotyczących diety i aktywności fizycznej w celu optymalizacji gęstości mineralnej kości i zapobiegania upadkom. Konieczna może być suplementacja witaminy D i wapnia.

15.5.10 Ocena neurologiczna

Wszystkich pacjentów należy poddawać corocznej ocenie pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych deficytu neurologicznego, takich jak leukoencefalopatia, zaburzenia funkcji poznawczych lub neurotoksyczność w wyniku długotrwałego stosowania inhibitorów kalcyneuryny. Należy również przeprowadzić badanie w kierunku wszelkich objawów przedmiotowych lub podmiotowych neuropatii obwodowej. W przypadku stwierdzenia jakiegokolwiek deficytu podczas rutynowej oceny pacjenta należy skierować na badanie przewodnictwa nerwowego lub rezonans magnetyczny, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Właściwe może być skierowanie do neurologa.

15.5.11 Monitorowanie czynności układu wewnątrzwydzielniczego

Po przeszczepieniu komórek macierzystych często występują zaburzenia endokrynologiczne. Zaleca się przeprowadzenie badania czynność tarczycy i gonad po roku, a następnie co roku, a w razie potrzeby zastosowanie hormonalnej terapii zastępczej. Zaburzenia czynności tarczycy występują u nawet 25% pacjentów poddanych napromienianiu całego ciała (Majhail i wsp. 2012). Znaczna niewydolność gonad wymagająca hormonalnej terapii zastępczej występuje częściej u kobiet niż u mężczyzn, ponieważ jajniki są bardziej wrażliwe na skutki chemioradioterapii niż jądra. Zaburzenia funkcjonowania seksualnego i ocena funkcji seksualnych zostały dokładniej opisane w tym rozdziale. Zaburzenia funkcjonowania seksualnego są powszechne, chociaż zwykle liczba zgłaszanych przypadków jest zaniżona, i powodują pogorszenie jakości życia i problemy w związkach.

15.5.12 Badania przesiewowe w kierunku wtórnego nowotworu złośliwego

Wszystkich pacjentów należy poinformować o zwiększonym ryzyku wystąpienia nowotworów wtórnych oraz zalecić im częste monitorowanie własnego ciała (badanie skóry, piersi i jąder) i niezwłoczne zgłaszanie objawów. Mediana czasu do wystąpienia nowotworu wynosi 5–6 lat po zakończeniu leczenia, przy czym ryzyko to nadal wzrasta i nie wykazuje tendencji do stabilizacji. Opisywano przypadki nowotworów wszystkich narządów, ale najczęściej występują nowotwory skóry, jamy ustnej, OUN, kości, tarczycy i tkanki łącznej. U kobiet poddanych napromienianiu całego ciała należy rozpocząć badania przesiewowe piersi w wieku 25 lat lub po upływie ośmiu lat od ekspozycji na promieniowanie — w zależności od tego, który z tych momentów nastąpi później — jednak nie później niż w 40. roku życia. Wymaz z szyjki macicy należy wykonywać co 1–3 lata (w przypadku choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi – co roku) u kobiet w wieku co najmniej 21 lat albo w ciągu trzech lat od rozpoczęcia aktywności seksualnej, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. Wszystkim pacjentom należy udzielić porady dotyczącej ekspozycji na słońce, stosowania kremów z filtrem przeciwsłonecznym, noszenia luźnej odzieży oraz czapki i okularów na zewnątrz.

15.5.13 Psychologiczne badania przesiewowe

Po przeszczepieniu problemy psychologiczne mogą objawiać się na różne sposoby, a lekarze muszą zwracać uwagę na subtelne oznaki i kierować na odpowiednie interwencje. Często obserwuje się depresję, lęk, zmęczenie i zaburzenia psychoseksualne. Często objawy te nasilają się w okresie przejściowym między wczesną rekonwalescencją po przeszczepieniu a długotrwałą opieką kontrolną, gdy pacjent dostosowuje się do zmian związanych ze stylem życia, zatrudnieniem i niezależnością finansową. Zmianie mogą ulec relacje z członkami rodziny i przyjaciółmi, co może powodować przygnębienie. Przyjęcie ustandaryzowanego podejścia do oceny psychospołecznej z zastosowaniem zwalidowanych narzędzi może być pomocne w uznaniu trudności pacjenta oraz zapewnieniu mu przestrzeni i czasu na

rozmowę, szczególnie w przypadku występowania psychospołecznych następstw choroby. Podczas wizyt kontrolnych lekarz powinien zachować pewien poziom czujności wobec wczesnych objawów cierpienia psychicznego.

15.5.14 Obawy dotyczące płodności

Pacjenci często tracą płodność z powodu przyjmowania dużych dawek leków, chociaż problem ten nie dotyczy wszystkich. Pacjentom w wieku rozrodczym należy udzielić szczegółowych porad dotyczących bezpiecznego seksu. Osoby rozważające zajście w ciążę należy skierować do specjalistycznego ośrodka w celu uzyskania porady i monitorowania.

15.5.15 Podsumowanie

Nie ma standardowego narzędzia zawierającego wytyczne dotyczące opieki po przeszczepieniu, które będą miały zastosowanie do wszystkich pacjentów podawanych przeszczepieniu komórek macierzystych. Każdy pacjent jest inny, dlatego należy stworzyć indywidualny plan. Kilka dużych instytucji opublikowało wytyczne: m.in. wytyczne dotyczące długoterminowej opieki kontrolnej Centrum Badań nad Nowotworami im. Freda Hutchinsona, wytyczne dotyczące długoterminowego przeżycia organizacji National Marrow Donor Program (Be The Match), plan opieki Livestrong i Passport for Cure, by wymienić tylko kilka.

Kluczowym przesłaniem jest to, że wczesne ustandaryzowane badania przesiewowe prowadzą do wczesnego wykrywania i leczenia lub zwiększonego monitorowania, chociaż nie zostało w pełni udowodnione, że przekłada się to na lepsze wyniki. Zadaniem wszystkich świadczeniodawców jest zwiększanie świadomości w zakresie potencjalnych wtórnych skutków terapii wysokodawkowej oraz zapewnienie odpowiedniej i dostosowanej opieki nad osobami z chorobą nowotworową. Kluczowe znaczenie ma angażowanie pacjentów we własną opiekę długoterminową. Akceptacja pacjenta sprawia, że jest bardziej wyczulony na subtelne zmiany i stawia się na wizyty przesiewowe. Pacjenci informowani o tym, jak istotne są badania przesiewowe i monitorowanie w centrum leczenia późnych następstw, są zainteresowani własnym stanem zdrowia i rzadziej zapominają, że muszą wykonywać określone badania kontrolne.

Idealnym rozwiązaniem jest pisemny plan opieki lub podsumowanie leczenia, opierające się na dowolnym z wyszczególnionych powyżej opublikowanych materiałów, zawierające informacje na temat chemioterapii, radioterapii i występujących skutków ubocznych oraz terminów badań przesiewowych w przyszłości. Należy informować pacjenta i jego rodzinę o tym, czego mogą się spodziewać i kiedy może to nastąpić, umożliwić im aktywne uczestnictwo w opiece po przeszczepieniu oraz zapewnić stałe wsparcie, aby pomóc pacjentom w pokonywaniu potencjalnych trudności w przyszłości.

15.6 Zespół metaboliczny

Oprócz bardziej znanych następstw HSCT warto zwrócić uwagę na zespół metaboliczny, który jest szczególnie ważny ze względu na zbiór czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, które zwiększają ryzyko wystąpienia choroby układu sercowo-naczyniowego, cukrzycy i śmiertelności z dowolnej przyczyny. Zespół metaboliczny jest zwykle definiowany jako zbiór pięciu czynników, takich jak (1) hiperglikemia, (2) hipertrójglicydemia, (3) niskie stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości (high-density lipoprotein, HDL), (4) nadciśnienie tętnicze, (5) otyłość (mierzona na podstawie dużego obwodu talii) [Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna, Alberti KGMM, i wsp. Alberti i wsp. 2009]. U osób po HSCT długotrwałe przeżycie wiąże się ze znacznym ryzykiem wystąpienia zespołu metabolicznego, a co za tym idzie, chorób sercowo-naczyniowych.

Wieloośrodkowe, nieinterwencyjne badanie przekrojowe prowadzone przez EBMT z udziałem 453 dorosłych pacjentów po HSCT, którzy przeżyli co najmniej dwa lata po przeszczepieniu i uczestniczyli w rutynowej opiece kontrolnej w centrum przeprowadzającym HSCT lub centrum leczenia późnych następstw w dziewięciu ośrodkach (Greenfield i wsp. 2021) wykazało, że ogólna częstość występowania zespołu metabolicznego wyniosła 37,5%, a w grupie pacjentów w wieku >50 lat w trakcie opieki kontrolnej wzrosła do 53%. W badaniu tym nie zaobserwowano różnic w częstości występowania zespołu metabolicznego u osób po autologicznym i allogenicznym HCT, ani żadnego związku z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub trwającym leczeniem immunosupresyjnym. Ponadto odnotowano znacznie większą częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych (definiowanych jako incydent

Tabela 15.4 Wytyczne dotyczące badań przesiewowych w kierunku zespołu metabolicznego (DeFilipp i wsp. 2016)

Wytyczne dotyczące badań przesiewowych w kierunku zespołu metabolicznego i czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów dorosłych i pediatrycznych wśód populacji ogólnej i osób poddanych HCT				
	Ogólna populacja osób dorosłych	Pacjenci dorośli po HCT, u których stwierdzono długotrwałe przeżycie	Ogólna populacja pediatryczna	Pacjenci pediatryczni po HCT, u których stwierdzono długotrwałe przeżycie
Pomiar masy ciała, wzrostu i BMI	(http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/) Pomiar masy ciała, wzrostu i BMI u wszystkich osób dorosłych (brak konkretnych zaleceń dotyczących częstotliwości badań przesiewowych)	Majhaal i wsp. Brak konkretnych zaleceń	(http://www.nhlbi.nih.gov) Pomiar masy ciała, wzrostu i BMI po 2. roku życia (brak określonej częstotliwości badań przesiewowych)	Pulsipher i wsp. Pomiar masy ciała, wzrostu i wskaźnika BMI co roku
Dyslipidemia	W przypadku osób ze zwiększonym ryzykiem choroby wieńcowej oceny należy rozpocząć w wieku 20 lat. Częstotliwość przeprowadzania badań przesiewowych powinna być większa w przypadku osób, u których stężenie lipidów jest bliskie stężeniom wymagającego leczenia, a mniejsza w przypadku osób, u których ryzyko nie jest podwyższone i wielokrotnie stwierdzono prawidłowe stężenie lipidów	Lipidogram co pięć lat u mężczyzn w wieku ≥ 35 lat i kobiet w wieku ≥ 45 lat	Lipidogram między 9 a 11. rokiem życia albo wcześniej w przypadku występowania w rodzinie	Lipidogram nie rzadziej niż raz na pięć lat, w przypadku nieprawidłowości badania przesiewowe co roku
Ciepłota krwi	Ocena ciśnienia krwi co 3–5 lat u osób dorosłych w wieku 18–39 lat, u których ciśnienie krwi jest prawidłowe ($<130/85$ mmHg) oraz nie występują inne czynniki ryzyka	Pomiar ciśnienia krwi nie rzadziej niż co dwa lata	Ocena ciśnienia krwi co roku po 3. roku życia, interpretowana z uwzględnieniem wieku/płci/wzrostu	Ocena ciśnienia tętniczego krwi podczas każdej wizyty i co najmniej raz w roku
Hiperglikemia	Coroczna ocena ciśnienia krwi u osób dorosłych w wieku powyżej 40 lat oraz u osób z podwyższonym ryzykiem nadciśnienia (ciśnienie krwi od 130 do 139/od 85 do 89 mmHg, osób z nadwagą lub otyłych oraz Afroamerykanów) Badania przesiewowe w kierunku nieprawidłowego stężenia glukozy we krwi (HbA1C, stężenie glukozy w osoczu na czczo albo test doustnego obciążenia glukozą) co trzy lata u osób dorosłych w wieku 40–70 lat z nadwagą albo otyłych	Badania przesiewowe w kierunku cukrzycy typu 2 co trzy lata u osób dorosłych w wieku ≥ 45 lat albo u osób z utrzymującym się podwyższonym ciśnieniem krwi ($>135/80$ mmHg)	Glukoza na czczo co dwa lata po ukończeniu 10. roku życia u dzieci z nadwagą i innymi czynnikami ryzyka	Stężenie glukozy na czczo nie rzadziej niż raz na pięć lat; w przypadku nieprawidłowości badania przesiewowe co roku

Przedruk za zgodą Elsevier: Biology of Blood and Marrow Transplantation, 22(8), 1493–1503; doi: 10.1016/j.bbmt.2016.05.007, copyright 2016.

Przedruk za zgodą Nature Publishing Group: Bone Marrow Transplantation, 52 (2), 173–182; doi: 10.1038/bmt.2016.203, copyright 2016.

BMI = wskaźnik masy ciała (body mass index), *DM* = cukrzyca (diabetes mellitus), *HbA1C* = hemoglobina glikowana (haemoglobin A1C), *HCT* = przeszczepienie komórek krwiotwórczych (haematopoietic cell transplantation), *HTN* = nadciśnienie (hypertension)

mózgowo-naczyniowy, choroba wieńcowa lub choroba naczyń obwodowych) u osób z zespołem metabolicznym niż u osób bez niego (26,7% w porównaniu z 9%; $p < 0,001$; OR 3,69; 95% CI 2,09–6,54; $p < 0,001$), a występowanie zespołu metabolicznego i zdarzeń sercowo-naczyniowych było związane z wiekiem, co było zgodnie z przewidywaniami.

Opracowano szereg zaleceń (Tabela 15.4) (DeFilipp i wsp. 2016), aby pomóc lekarzom w realizowaniu badań przesiewowych i profilaktycznych w kierunku zespołu metabolicznego i chorób układu krążenia wśród biorców HSCT. Ponadto wszystkie osoby po HSCT powinny zostać poinformowane o ryzyku związanym z zespołem metabolicznym i zachęcone do poddawania się zalecanym badaniom przesiewowym zależnie od swoich predyspozycji i aktualnych czynników ryzyka.

15.7 Przestrzeganie zaleceń w kontekście długoterminowej opieki kontrolnej

Pacjenci poddawani HSCT często mają trudności z przestrzeganiem zaleceń. Przestrzeganie zaleceń opisuje zakres, w jakim osoby po HSCT stosują się do zaleceń lekarskich. Przestrzeganie zaleceń nie ogranicza się wyłącznie do przyjmowania leków, ale obejmuje wszystkie zachowania związane ze zdrowiem, które są zalecane przez świadczeniodawców (Eltink i Kisch 2021).

Przyczyny nieprzestrzegania zaleceń często znajdują się poza kontrolą pacjenta, a na podejmowanie niekorzystnych dla zdrowia zachowań dodatkowo wpływa wiele zewnętrznych od siebie czynników. W piśmiennictwie wymienia się fizyczny dyskomfort pacjenta, niezrozumienie i niepewność co do zalecanych leków lub monitorowania, słabą komunikację w zakresie rozpoznania i sposobu leczenia oraz nieodpowiednie informacje na temat choroby i jej wtórnych skutków, a w szczególności leczenia choroby.

Pięć czynników wpływających na przestrzeganie zaleceń (WHO 2003):

1. System ochrony zdrowia
2. Czynniki społeczno-ekonomiczne
3. Zdrowie lub choroba
4. Leczenie
5. Pacjent

1. System ochrony zdrowia

Relacja oparta na partnerstwie między

pacjentem, jego bliskimi i lekarzem prowadzącym poprawia przestrzeganie zaleceń (Russmann i wsp. 2010). Jako jedną z głównych przyczyn nieprzestrzegania zaleceń wymienia się niewystarczający i nieodpowiedni dialog między lekarzem/pacjentem/członkami rodziny, relacje, zaufanie i wzajemne przekazywanie informacji.

Niska dbałość o edukowanie pacjentów w zakresie korzyści i zagrożeń związanych z przyjmowaniem leków, skutków ubocznych i prawidłowego dawkowania może skutkować obniżeniem jakości życia, częstszymi konsultacjami i a nawet ponownymi przyjęciami do szpitala. Patrząc szerzej i wychodząc poza samo przestrzeganie zaleceń dotyczących leków – podejście całego zespołu do edukacji i wsparcia ułatwia opracowywanie wspólnych strategii, które zwiększają prawdopodobieństwo przestrzegania zaleceń.

2. Czynniki społeczno-ekonomiczne

Czynniki utrudniające przestrzeganie zaleceń mogą być związane z brakiem zasobów, zarówno w postaci zasobów finansowych pacjenta, jak i poziomu wiedzy klinicznej i specjalistycznej oraz dostępności placówek medycznych.

Koszty ekonomiczne związane z chorobą nowotworową odgrywają istotną rolę w przestrzeganiu zaleceń związanych z leczeniem. Wielu pacjentów musi pokonać znaczne odległości, aby uzyskać dostęp do leczenia lub opieki i ponosi znaczne koszty osobiste. Ponadto większość pacjentów i wielu ich opiekunów nie jest w stanie pracować w trakcie leczenia i przez wiele miesięcy po jego zakończeniu, co prowadzi do utraty dochodów i braku stabilności finansowej.

Dostępność usług wsparcia społecznego stanowi kolejny silny czynnik, szczególnie w przypadku pacjentów borykających się z wieloma nagłymi potrzebami.

3. Zdrowie lub choroba

Nasilone objawy, takie jak nudności, wymioty, ból, zaparcia i zmęczenie, mają istotny wpływ na zdolność pacjenta do kontrolowania przyjmowania leków oraz do rzetelnego przestrzegania zaleceń terapeutycznych. Podobnie na frekwencję oraz zdolność do podejmowania zachowań sprzyjających zdrowiu wpływają znaczne obciążenie objawami lub współistniejące schorzenia fizyczne.

Progresja choroby i pogarszający się stan zdrowia mogą wpływać na fizyczną zdolność do kontrolowania leczenia, a także na chęć do jego kontynuowania.

4. Leczenie

Czynniki związane z leczeniem odnoszą się do przyjętego schematu terapeutycznego oraz procesu przyjmowania leków zgodnie z tym planem. Praca nad optymalizacją przestrzegania zaleceń wymaga precyzji i koncentracji oraz umiejętności przestrzegania konkretnych instrukcji dotyczących czasu dawkowania. Często staranne planowanie codziennego planu leczenia zwiększa zdolność pacjenta do jego dokładnego przestrzegania.

Częstość przyjmowania leków, zapach, skutki uboczne i wcześniejsze doświadczenia związane z leczeniem mogą wpływać na przestrzeganie zaleceń i je utrudniać (Lee i wsp. 1992).

5. Pacjent

Postawa pacjenta wobec jego choroby i leczenia to ważne czynniki. Sieć wsparcia pacjenta, jego zasoby, wiedza na temat choroby, przekonania i oczekiwania dotyczące zdrowia mają kluczowy wpływ na stopień, w jakim będzie on realizować leczenie.

Przyczyną mogą być również trudności psychologiczne lub inne czynniki psychologiczne, często wymagające profesjonalnej interwencji i wsparcia.

Dla wielu osób zwykły brak zrozumienia, jak istotna jest regularność w leczeniu lub przeprowadzaniu oceny, stanowi czynnik wpływający na słabe przestrzeganie zaleceń lub frekwencję. Inni pacjenci obawiają się, że podczas corocznych badań kontrolnych zostanie wykryta patologia, którą woleliby zignorować.

U pacjentów, u których wystąpi choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi prawdopodobnie wszystkie funkcje immunologiczne i ochronne zostaną utracone. Cordonnier i wsp. (2019) dostrzegają trudność związaną z wyższym ryzykiem zakażenia i ochroną, jaką zapewniają szczepionki, natomiast w tej grupie pacjentów szczepionki mogą nie być skuteczne, jeśli zostaną zastosowane zbyt wcześnie. Istnieje niewiele danych i zaleca się stosowanie tego samego harmonogramu szczepień przypominających oraz oznaczanie stężenia przeciwciał przed szczepieniem i po szczepieniu w celu określenia poziomu uzyskanej ochrony oraz zapotrzebowania na ewentualne dawki przypominające.

Członkowie rodziny powinni nadal wykonywać wszystkie rutynowe szczepienia, aby uniknąć przeniesienia zakażenia na pacjenta (Cordonnier i wsp. 2019).

15.8.1 Kwestie dotyczące CAR-T

W 2019 r. EBMT i JACIE opracowały zalecenia dotyczące najlepszych praktyk dla osób dorosłych i dzieci poddawanych terapii komórkami CAR-T. Wytyczne zostały zaktualizowane w 2021 r. i są obecnie w druku. Kwestia ponownego szczepienia tej grupy pacjentów nie została jeszcze w pełni przeanalizowana. Istnieje konsensus co do tego, że szczepienie może przynieść korzyści pacjentów po przeszczepie, ale powinno być zgodne ze standardami krajowymi i uwzględniać indywidualne ryzyko pacjenta (Yakoub-Agha i wsp. 2019).

15.8.2 COVID-19

Wytyczne dla pacjentów po przeszczepieniu i leczeniu z zastosowaniem komórek CAR-T mogą się różnić w zależności od kraju, dlatego należy postępować zgodnie z wytycznymi krajowymi. W Wielkiej Brytanii w wydanych przez Wspólny Komitet ds. Szczepień i Immunizacji i popartych przez Brytyjskie Towarzystwo Przeszczepiania Krwi i Szpiku oraz Terapii Komórkowej (British Society of Blood and Marrow Transplantation and Cellular Therapy, BSBMTCT) wytycznych stwierdzono, że pacjenci zaszczepieni przed zastosowaniem CAR-T albo przeszczepieniem powinni zostać ponownie zaszczepieni trzema dawkami podstawowymi. Powinno to nastąpić od dwóch do sześciu miesięcy po przeszczepieniu i od trzech do sześciu miesięcy po zastosowaniu CAR-T. Schemat dawkowania można znaleźć na stronie: <https://www.gov.uk/government/publications/third-primary-covid-19-vaccine-dose-for-people-who-are-immunosuppressed-jcvi-advice/joint-committee-on-vaccination-and-immunisation-jcvi-advice-on-third-primary-dose-vaccination>

15.8 Szczepienia po przeszczepieniu komórek macierzystych

Biorcy przeszczepów komórek macierzystych i CAR-T w ciągu kilku tygodni tracą wcześniej istniejącą odporność na choroby, którym można zapobiegać poprzez szczepienia, i są narażeni na zwiększone ryzyko zachorowalności i śmiertelności (Kamboj i Shah 2019). Dlatego wszyscy biorcy przeszczepów komórek macierzystych i CAR-T powinni być rutynowo ponownie szczepieni, gdy odporność związana z limfocytami T i B wróci do normy.

W Tabelach 15.5 i 15.6 przedstawiono zaktualizowane wytyczne Europejskiej Konferencji na temat Chorób Zakaźnych w Białaczce (European Conference on Infections in Leukemia, ECIL) z 2017 r. dotyczące szczepienia biorców przeszczepów krwiotwórczych komórek macierzystych (Cordonnier i wsp. 2019).

Tabela 15.5 Zalecenia ECIL 7 dotyczące szczepienia biorców przeszczepów krwiotwórczych komórek macierzystych przy użyciu szerepionek inaktywowanych, strona 202

Zalecenia i (klasyfikacja) w przypadku alogenicznego HSCT	Zalecenia i klasyfikacja w przypadku autologicznego HSCT	Specyfika w przypadku pacjentów pediatrycznych
PCV13* Nie wcześniej niż trzy miesiące po przeszczepieniu zaleca się podanie trzech dawek PCV13 (lub, później, szerepienie skoniugowanych o szerszym spektrum działania) w odstępach co miesiąc (A II); w przypadku przewlekłej postaci GVHD, biorąc pod uwagę słabą odpowiedź na PPSV23, zaleca się podanie dodatkowej dawki PCV13 zamiast dawki PPSV23 sześć miesięcy po podaniu trzeciej dawki PCV (B II u)	Taki sam początkowy schemat, jak w przypadku alogenicznego HSCT; trzy dawki PCV13 podawane nie wcześniej niż trzy miesiące po przeszczepieniu w odstępach co miesiąc (A II)	Taki sam schemat jest zalecany u dzieci i dorosłych; u dzieci po przeszczepieniach zwykle występuje podobna odpowiedź co u dzieci zdrowych ²² ; u dzieci odpowiedź jest lepsza niż u dorosłych, ale często występuje gorączka związana ze szczepieniem i reakcje miejscowe ²³
PPSV23* Dwanaście miesięcy po zabiegu, jeśli u pacjenta nie występuje przewlekła postać GVHD wymagająca stosowania leków immunosupresyjnych, wówczas zaleca się podanie jednej dawki PPSV23 nie wcześniej niż osiem tygodni po ostatniej dawce PCV (B I)	Jedna dawka PPSV23 12 miesięcy po przeszczepieniu i nie wcześniej niż osiem tygodni po ostatniej dawce PCV (B I)	Taki sam schemat jest zalecany u dzieci i dorosłych
Szczepionka przeciwko Hib* Zaleca się podanie trzech dawek w odstępach co miesiąc nie wcześniej niż trzy miesiące po przeszczepieniu (B II r); brak preferencji co do rodzaju szczepionki (skoniugowana z toksoidem tężcowym lub białym jako nośnikiem białkowym). Alternatywnie, aby zmniejszyć całkowitą liczbę dawek szczepionki, należy podać trzy dawki skoniugowanej szczepionki przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi i Hib nie wcześniej niż sześć miesięcy po przeszczepieniu (B II r)	Takie same zalecenia i taka sama klasyfikacja jak w przypadku alogenicznego HSCT	Taki sam schemat jest zalecany u dzieci i dorosłych; u dzieci odpowiedź zazwyczaj jest lepsza niż u dorosłych ²⁴
Szczepionki przeciwko <i>Neisseria meningitidis</i> * Nie wcześniej niż sześć miesięcy po przeszczepieniu co najmniej dwie dawki monowalentnej lub czterowalentnej szczepionki przeciwko meningokokom z grupy C (B II u) i szczepionki przeciwko meningokokom z grupy B (B III), zgodnie z zaleceniami krajowymi dla danej grupy wiekowej, a w szczególności u osób należących do grup ryzyka, takich jak studenci mieszkający w akademiku, osoby podróżujące lub żołnierze	Takie same zalecenia i klasyfikacja jak w przypadku alogenicznego HSCT	Taki sam schemat jest zalecany u dzieci i dorosłych; dzieci i młodzież stanowią główną populację narażoną na ryzyko
Szczepionka przeciwko tężcowi i błonicy* Nie wcześniej niż sześć miesięcy po przeszczepieniu trzy dawki w odstępach co 1–2 miesiące (B II u); należy preferować szczepionki DT z względem szerepienie Td zarówno w przypadku dzieci, jak i osób dorosłych (C III); dawki przypominające należy podawać zgodnie z zaleceniami krajowymi	Takie same zalecenia i klasyfikacja jak w przypadku alogenicznego HSCT	Taki sam schemat jest zalecany u dzieci i dorosłych; dzieci i młodzież stanowią główną populację narażoną na ryzyko
Bezkomórkowa szczepionka przeciw krztuścowi* Należy rozważyć dodanie toksoidu krztuścowego do szczepionki przeciwko błonicy i tężcowi w trzech dawkach w odstępach co 1–2 miesiące (C III); nie ma konkretnego badania dotyczącego stosowania szczepionki DTAp u dorosłych biorców HSCT, jednak biorąc pod uwagę słabą odpowiedź na szczepionkę Tdap, szczepionka DTAp zawierająca większą dawkę toksoidu krztuścowego niż szczepionka Tdap powinna być preferowana zarówno w przypadku dzieci, jak i dorosłych (C III)	Takie same zalecenia i klasyfikacja jak w przypadku alogenicznego HSCT	Taki sam schemat jest zalecany u dzieci i dorosłych; wcześniej nieszczepione niemowlęta po HSCT należy zaszczepić jak najszybciej; wydaje się, że u dzieci odpowiedź jest lepsza niż u dorosłych
Inaktywowana szczepionka przeciwko grypie IV* Dawkę sezonowej szczepionki IV należy podać nie wcześniej niż sześć miesięcy po przeszczepieniu oraz co roku na początku sezonu zachorowań na grype, w poprzednich latach po przeszczepieniu i co najmniej przez sześć miesięcy po zaprzestaniu stosowania jakiegokolwiek leku immunosupresyjnego oraz tak długo, jak pacjent będzie uznany za pacjenta z obniżoną odpornością (A II r) lub przez całe życie (B II r); w przypadku pacjentów z ciężką postacią GVHD lub niską liczbą limfocytów (B II r) można rozważyć podanie drugiej dawki 3–4 tygodnie po pierwszej dawce; w przypadku ogniska zachorowań w społeczności szczepionkę IV można podać trzy miesiące po przeszczepieniu, a podanie drugiej dawki 3–4 tygodnie później może być korzystne (B II r)	Nie wcześniej niż po sześciu miesiącach: co roku sezonowa szczepionka IV, jedna dawka, na początku sezonu zachorowań na grype, co najmniej tak długo, jak długo, jak pacjent będzie uznawany za pacjenta z obniżoną odpornością (B II r); w przypadku ogniska zachorowań w społeczności szczepionkę IV można podać trzy miesiące po przeszczepieniu, a podanie drugiej dawki 3–4 tygodnie później może być korzystne (B II r)	Dzieci w wieku od sześciu miesięcy do ośmiu lat otrzymujące szczepionkę IV po raz pierwszy po przeszczepieniu powinny otrzymać drugą dawkę co najmniej cztery tygodnie po podaniu pierwszej dawki (B II t); w przypadku dzieci w wieku powyżej dziewięciu lat z ciężką postacią GVHD lub niską liczbą limfocytów (B II r) można rozważyć podanie drugiej dawki szczepionki po 3–4 tygodniach
IPV Po 6–12 miesiącach: zaleca się podanie trzech dawek IPV w odstępach co 1–2 miesiące (B II u); dawki przypominające należy podawać zgodnie z zaleceniami krajowymi	Takie same zalecenia i klasyfikacja jak w przypadku alogenicznego HSCT	Taki sam schemat jest zalecany u dzieci i dorosłych; u dzieci odpowiedź zazwyczaj jest lepsza niż u dorosłych; jednak ze względu na wyższe ryzyko utraty odporności na polio w latach po pierwszym szczepieniu u pacjentów poddanych przeszczepieniu przed 10. rokiem życia, zalecamy regularną ocenę miana przeciwciał przeciwko wirusowi polio w celu oceny trwałej odporności i rozważenia dawek przypominających
Szczepionka przeciwko HBV* Przed przeszczepieniem pacjenci z ujemnym wynikiem badania w kierunku wszystkich markerów HBV, które zostały zaszczepione o dawce z dodatnim wynikiem badania w kierunku anti-HBc, powinni zostać zaszczepieni, jeśli to możliwe (B III) i mogą dodatkowo otrzymać immunoglobulinę anti-HBV; sześć miesięcy po przeszczepieniu pacjenci, którzy uzyskali ujemny wynik badania w kierunku HBV przed przeszczepieniem i pacjenci, którzy zostali zaszczepieni przed przeszczepieniem, ale utracili odporność po sześciu miesiącach, powinni zostać zaszczepieni zgodnie z zaleceniami krajowymi (6–12 miesięcy po przeszczepieniu należy podać trzy dawki w odstępach 0, 1 i 6 miesięcy), (B II t); pacjenci zakażeni HBV przed HSCT (ujemny wynik badania w kierunku HBsAg i dodatni wynik badania w kierunku anti-HBc) powinni być regularnie oceniani pod kątem miana przeciwciał anti-HBs i powinni zostać zaszczepieni, jeśli stwierdzono u nich miano niezapewniające ochrony (B III); jeśli po 1–2 miesiącach od pierwszej serii trzech dawek szczepionki miano przeciwciał anti-HBs wynoszą <10 mJ.m/ml, należy rozważyć dodatkową serię trzech dawek	Sześć miesięcy po przeszczepieniu: pacjenci, którzy uzyskali ujemny wynik badania w kierunku HBV przed przeszczepieniem i pacjenci, którzy zostali zaszczepieni przed przeszczepieniem, ale utracili odporność po sześciu miesiącach, powinni zostać zaszczepieni zgodnie z zaleceniami krajowymi i wiekiem (6–12 miesięcy po przeszczepieniu należy podać trzy dawki w odstępach 0, 1 i 6 miesięcy) (B II t); pacjenci zakażeni HBV przed HSCT (ujemny wynik badania w kierunku HBsAg i dodatni wynik badania w kierunku anti-HBc) powinni być regularnie oceniani pod kątem miana przeciwciał anti-HBs i powinni zostać zaszczepieni, jeśli stwierdzono u nich miano niezapewniające ochrony (B III); jeśli po 1–2 miesiącach od pierwszej serii trzech dawek szczepionki miano przeciwciał anti-HBs wynoszą <10 mJ.m/ml, należy rozważyć dodatkową serię trzech dawek	Taki sam schemat jest zalecany u dzieci i dorosłych; z wyjątkiem tego, że dzieci powinny otrzymać standardową dawkę pediatryczną (10 µg) szczepionki, a młodzież powinna otrzymać dawkę wynoszącą 20 µg, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego danej szczepionki
Szczepionka przeciwko HBV* Po 6–12 miesiącach po przeszczepieniu należy postępować zgodnie z zaleceniami dla populacji ogólnej w danym kraju (B II u)	Takie same zalecenia i klasyfikacja jak w przypadku alogenicznego HSCT	Należy przestrzegać zaleceń dotyczących wieku dla populacji ogólnej w danym kraju

aP = szczepionka bezkomórkowa (acellular vaccine). GVHD = choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (graft-versus-host disease). HSCT = przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (haemopoietic stem cell transplantation). PCV13 = 13-walentna, skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokom (13-valent pneumococcal conjugate vaccine). PPSV23 = 23-walentna szczepionka polisacharydowa przeciwko pneumokokom (23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine). HPV = wirus brodawczaka ludzkiego. IPV = inaktywowana szczepionka przeciwko chorobie Heinego-Medina (inactivated poliomyelitis vaccine). HBV = wirus zapalenia wątroby typu B. Hib = bakterie *Haemophilus influenzae* typu b (*Haemophilus influenzae* type b). IV = inaktywowana szczepionka przeciwko grypie (inactivated influenza vaccine). Szczepionki DT = szczepionki przeciw błonicy i tężcowi zawierające toksoid błonicy w wysokich dawkach. Szczepionki Td = szczepionki przeciw błonicy i tężcowi zawierające toksoid błonicy w niskich dawkach. *Wytyczne zaproponowane na podstawie punktów końcowych dotyczących wyników badań laboratoryjnych. †Wytyczne zaproponowane na podstawie punktów końcowych dotyczących oceny klinicznej. Informacje na temat systemu klasyfikacji opartego na dowodach (A I, A II, B I, B II, B III, B II u, B II t, B II r, C III) przedstawiono w załączniku.

Pełne wytyczne dotyczące pacjentów, którzy powinni otrzymać dawkę przypominającą i przebyli przeszczepienie więcej niż 24 miesiące przed podaniem pierwszej lub drugiej dawki i nie wystąpiła

u nich immunosupresja ani choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi można znaleźć pod adresem: <https://www.gov.uk/government/news/jcvi-issues-updated-advice-on-covid-19-booster-vaccination>

Tabela 15.6 Zalecenia ECIL 7 dotyczące szczepienia biorców przeszczepów krwiotwórczych komórek macierzystych przy użyciu żywych atenuowanych szczepionek, strona 206

Zalecenia i (klasyfikacja) w przypadku allogenicznego HSCT		Zalecenia i klasyfikacja w przypadku autologicznego HSCT	Specyfika w przypadku pacjentów pediatrycznych
LAVV [†]	LAVV jest przeciwwskazana u biorców HSCT z aktywną GvHD, nawrotem choroby podstawowej lub trwającą immunosupresją (DIII); co najmniej 24 miesiące po przeszczepieniu można rozważyć podanie jednej dawki LAVV u seronegatywnych dorosłych pacjentów z VZV, u których nie występuje GvHD, trwająca immunosupresja, nie doszło do nawrotu choroby podstawowej i którzy nie stosowali immunoglobulin w miesiącach poprzedzających [‡] (B II r); u dorosłych pacjentów, którzy byli seronegatywni przed HSCT lub u których w wywiadzie nie stwierdzono zakażenia VZV, można rozważyć podanie drugiej dawki	Takie same zalecenia jak po allogenicznym HSCT	Można rozważyć podanie dwóch dawek (zamiast jednej dawki u osób dorosłych) LAVV u dzieci spełniających te same kryteria ograniczające co dorośli (B II r); należy przestrzegać zaleceń dotyczących odstępu między dawkami określonych w charakterystyce produktu leczniczego
Szczepionka LAV przeciwko półpaścowi [§]	Niezalecana (D III)	Niezalecana (D III)	Niezalecana (D III)
Szczepionka MMR [§]	Nie wcześniej niż 24 miesiące po HSCT, u biorców należy sprawdzić miano przeciwciał przeciwko MMR (B II u); szczepienie należy rozważyć tylko u pacjentów, u których nie występuje GvHD, immunosupresja, nawrót choroby podstawowej i nie stosowano immunoglobulin w poprzednim miesiącu; pacjenci seronegatywni wobec odry powinni otrzymać jedną dawkę MMR (B II u); biorczyńie HSCT seronegatywne wobec różyczki i zdolne do posiadania potomstwa powinny otrzymać jedną dawkę MMR z zachowaniem tych samych środków ostrożności (C II u); w przypadku epidemii odry można rozważyć zastosowanie szczepionki MMR 12 miesięcy po przeszczepieniu u pacjentów z immunosupresją niskiego stopnia (C III)	Takie same zalecenia jak po allogenicznym HSCT	Ze względu na słabszą odpowiedź u dzieci należy rozważyć podanie dwóch dawek – zamiast jednej jak u osób dorosłych – w odstępie co najmniej czterech tygodni
Żółta gorączka [§]	Szczepionkę przeciwko żółtej gorączce należy dokładnie rozważyć i podawać tylko pacjentom, u których nie występuje czynna GvHD i którzy nie przyjmują leków immunosupresyjnych, a także jeśli pacjent nie może uniknąć podróży do obszaru endemicznego przed (DIII) zabiegiem albo po upływie 24 miesięcy (CIII) od zabiegu	Szczepionkę przeciwko żółtej gorączce należy dokładnie rozważyć, jeśli pacjent nie może uniknąć podróży do obszaru endemicznego przed (DIII) zabiegiem albo po upływie 24 miesięcy (CIII) od zabiegu	Mimo braku danych dotyczących dzieci ten sam schemat jest zalecany u dzieci i dorosłych

HSCT = przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (haemopoietic stem cell transplantation). LAVV = żywa atenuowana szczepionka przeciw ospie wietrznej (live attenuated varicella vaccine). LAV = żywa atenuowana szczepionka (live attenuated vaccine). GvHD = choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (graft-versus-host disease). VZV = wirus ospy wietrznej i półpaśca (varicella zoster virus). MMR = odra-świnka-różyczka (measles-mumps-rubella). *Wytyczne zaproponowane na podstawie punktów końcowych dotyczących wyników badań laboratoryjnych. †Wszystkie LAV są przeciwwskazane, jeżeli uważa się, że u pacjenta występuje ciężkie upośledzenie odporności. ‡Odstęp między ostatnim podaniem immunoglobuliny a podaniem żywej atenuowanej szczepionki przeciw ospie wietrznej lub MMR powinien wynosić co najmniej trzy miesiące, najlepiej od ośmiu do 11 miesięcy. Informacje na temat systemu klasyfikacji opartego na dowodach (B II u, B II r, C II u, C III, D III) przedstawiono w załączniku. §Wytyczne zaproponowane na podstawie punktów końcowych dotyczących oceny klinicznej.

15.9 Opieka u schyłku życia w przypadku pacjentów po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych

15.9.1 Informacje ogólne

Eseje Viktora Frankla (Frankl 1947) i Martina Heideggera (1962) przypominają, że śmierć nie jest oddzielona od życia i w rzeczywistości stanowi jego nieodłączny element. Akceptując tę rzeczywistość, każda osoba jest w stanie każdego dnia wybierać życie i dokonywać ważnych dla siebie wyborów. Dla wielu pielęgniarek zajmujących się HSCT to przypomnienie, aby przeżywać życie w sposób wartościowy, może stanowić jedno ze źródeł siły do kontynuowania pracy w zawodzie oraz zaangażowania w opiekę skoncentrowaną na pacjencie (McCormack 2020). W obszarze przeszczepiania krwiotwórczych komórek macierzystych dokonano ogromnych postępów – wskaźniki wyleczenia systematycznie rosną, ludzie

żyją dłużej a działaniami toksycznymi udaje się skuteczniej zarządzać – natomiast rzeczywistość pozostaje taka, że niektórzy umierają z powodu postępującej choroby lub czynników związanych z leczeniem.

Większość pacjentów wraca do domu i żyje dalej, natomiast niektórzy dorośli i dzieci obejmowani opieką w tym kontekście mogą umrzeć w szpitalu lub na oddziale transplantacyjnym albo zostać wypisani do domu i tam odejść. W silnie klinicznym i technicznym środowisku związanym z HSCT ta rzeczywistość bywa czasami pomijana lub wypierana, co może sprawiać, że pacjent i jego rodzina czują się opuszczeni i osamotnieni (Quinn 2020, Randall i Downie 2006). W badaniu dotyczącym doświadczenia życia z zaawansowaną chorobą nowotworową niektórzy uczestnicy mówili o poczuciu niezrozumienia i pozostawieniu samemu sobie z zaawansowaną chorobą. Ich cierpienie w dużej mierze wynikało z osobistej interpretacji trudności, które nie były łatwo dostrzegalne dla innych. Wielu uczestników miało poczucie, że otoczenie nie do końca

rozumie, przez co przechodzą, co w efekcie pogłębiało ich poczucie samotności (Quinn 2020).

Jednak pomimo tych wyzwań, świadczenie dobrej opieki u schyłku życia można usprawnić, wdrażając kilka prostych środków i podejść (Stevens i wsp. 2009, Randall i Downie 2006). Każdy członek zespołu HSCT (kliniczny i niekliniczny), który poznawał pacjenta i jego rodzinę często przez dłuższy czas, ma możliwość rozpoznać swoją ważną rolę we wspieraniu pacjentów i ich rodzin w tym kluczowym momencie ich życia oraz realizować ją. Gdy leczenie nie jest już możliwe, a uwaga jest przekierowywana na opiekę pełną współczucia i leczenie objawów, kluczowe znaczenie mają relacje między pacjentem, rodziną i zespołem HSCT oparte na zaufaniu.

15.9.2 Opieka u schyłku życia

Opiekę u schyłku życia i opiekę nad osobami umierającymi definiuje się jako opiekę, która pomaga wszystkim osobom z zaawansowaną, postępującą, nieuleczalną chorobą żyć jak najlepiej do dnia śmierci (Światowa Organizacja Zdrowia 2020). Niestety dla wielu pracowników służby zdrowia zajmujących się HSCT rozmowa na temat rzeczywistości umierania może być trudna ze względu na brak wiedzy i umiejętności, unikanie, strach przed zdenerwowaniem pacjenta i samych siebie oraz nadmierną medykлизację procesu umierania (Quinn 2022). W rzeczywistości opieka nad osobami u schyłku życia w związku z HSCT wymaga połączenia umiejętności klinicznych i ludzkich, opartych na wrażliwości i pokorze, a także dobrego radzenia sobie z objawami oraz praktykowania podstawowych wartości w ramach opieki pielęgniarstwa (Quinn 2022).

Należy prowadzić ważne i delikatne rozmowy na temat rzeczywistości, w której leczenie przestaje być skuteczne oraz dowiadywać się, czego chcieliby pacjenci i ich rodziny, gdy zbliżają się do schyłku życia. Niechęć do prowadzenia takich rozmów może nasilić się w związku z życiem w społeczeństwie, które ma tendencję do dystansowania się od tego delikatnego tematu, szczególnie że rzeczywistość śmierci dotyka nas wszystkich (Elias 1985). W kontekście HSCT warto rozważyć następujące zasady dobrej opieki u schyłku życia lub osobiste zaangażowanie na rzecz osób zbliżających się do schyłku życia:

Zobowiązanie wobec osób u kresu życia.

- Gdy Pana/Pani życie będzie dobiegać końca, będziemy z Panem/Panią szczerzy i będziemy delikatnie wspierać Pana/Panią i Pana/Pani rodzinę, aby zapewnić, że Pana/Pani potrzeby i życzenia zostaną spełnione oraz że będzie Pan mógł/Pani mogła umrzeć w preferowanym miejscu opieki.
- U schyłku życia zaoferujemy Panu/Pani możliwość zaangażowania się w planowanie opieki. Będzie to obejmować ocenę Pana/Pani potrzeb i preferencji oraz uzgodniony zestaw działań odzwierciedlających te wybory.
- Dołożymy wszelkich starań, aby zapewnić Panu/Pani i Pana/Pani rodzinie najlepszą możliwą opiekę zgodnie z Pana/Pani życzeniami, o każdej porze dnia i nocy. Aby tak się stało, będziemy współpracować z naszymi partnerami społecznymi.
- Zaoferujemy Panu/Pani spersonalizowaną opiekę w oparciu o Pana/Pani życzenia i potrzeby. Obejmuje to zaspokajanie Pana/Pani potrzeb fizycznych, społecznych, emocjonalnych, duchowych i religijnych.
- Wiemy, że członkowie Pana/Pani rodziny, przyjaciele i członkowie Pana/Pani sieci wsparcia są ważni oraz że mają prawo do oceny i weryfikacji własnych potrzeb i posiadania planu opiekuna.
- Aby zadbać o Pana/Panią i Pana/Pani rodzinę, dopilnujemy, aby wszyscy pracownicy i wolontariusze pracujący w naszym zespole byli świadomi problemów związanych z opieką u schyłku życia, w szczególności znaczenia doskonałości w komunikowaniu się.
- Będziemy uczestniczyć w badaniach naukowych w celu poprawy opieki nad pacjentami u schyłku życia i ich rodzinami w kontekście HSCT. (Quinn 2020)

To zobowiązanie zespołu biorącego udział w HSCT polega na rozpoznawaniu, kiedy u pacjenta może wystąpić nieuleczalna choroba lub nieuleczalne powikłania, na odwadze do delikatnego poruszenia tematu śmierci z pacjentem i rodziną, współpracy z pacjentem i rodziną w celu identyfikowania i zaspokajania ich potrzeb fizycznych, społecznych, emocjonalnych i duchowych oraz wspólnego planowania opieki. Te podstawowe zasady mogą pomagać pielęgniarkom, lekarzom i zespołom ds. HSCT zapewniać pacjentom właściwą opiekę, we właściwym miejscu i we właściwym czasie (Quinn i wsp. 2017).

15.9.3 Opieka nad umierającymi

Umiejętność niesienia pomocy umierającemu i identyfikowania tego, co dla niego ważne, jest określana mianem sztuki, która – podobnie jak wszystkie wytwory sztuki – wymaga czasu (Tabela 15.7). Wszystkie pielęgniarki, lekarze i pracownicy ochrony zdrowia pracujący zajmujący się HSCT będą musieli praktykować tę sztukę, wdrażając zasady opieki paliatywnej lub wspomagającej (Tabela 15.8).

15.9.4 Leczenie objawów podmiotowych

Mając na uwadze, że dobra opieka u schyłku życia wymaga, aby zespół zajmował się daną osobą oraz jej potrzebami i obawami fizycznymi, społecznymi, duchowymi i emocjonalnymi, w Tabeli 15.9 przedstawiono niektóre z typowych objawów obserwowanych w związku z opieką u schyłku życia.

Ból pozostaje jednym z objawów, których obawiają się osoby z zaawansowaną chorobą; badania naukowe wyraźnie wskazują, że leczenie bólu nie zawsze odbywa się w sposób spójny i skuteczny (Quinn i wsp. 2021). Może to być spowodowane wieloma czynnikami, w tym słabą komunikacją, brakiem wiedzy na temat tego, jak rozumiany jest ból, jakie leki należy stosować, jakie są najlepsze dawki terapeutyczne i podejścia nefarmakologiczne oraz niezrozumieniem, czym jest ból dla danej osoby. Ból jest często klasyfikowany jako nocycyptywny, neuropatyczny, oporny na leczenie, przełomowy, przewlekły lub ostry i należy to wziąć pod uwagę przy

Tabela 15.8 Zasady leczenia paliatywnego/wspomagającego

Łagodzenie bólu i innych uciążliwych objawów
Intencji, by nie przyspieszać lub opóźniać śmierci
Integracja potrzeb fizycznych, psychospołecznych i duchowych pacjentów i ich rodzin
Oferowanie systemu wsparcia dla rodziny przed śmiercią i po śmierci
Stosowanie podejścia zespołowego, w tym poradnictwa i opieki duszpasterskiej
Poprawa jakości życia ukierunkowująca leczenie, zapobiegająca niepotrzebnym i niepokojącym badaniom lub zabiegom

(Światowa Organizacja Zdrowia 2020; Quinn i Thomas 2017)

Tabela 15.9 Częste objawy występujące w przypadku opieki u schyłku życia

Ból (fizyczny, społeczny, emocjonalny, duchowy)
Nudności
Wymioty
Problemy w jamie ustnej (suchość, owrzodzenia, zapalenie błony śluzowej)
Jadłowstręt/wyniszczenie
Pobudzenie/niepokój
Biegunka
Nadmierne wydzielanie
Wodobrzusze
Duszności
Niepokój/stres
Depresja
Dezorientacja
Uczucie straty i żalu
Samotność
Uczucie opuszczenia duchowego/religijnego

Tabela 15.7 Sztuka oceny (Quinn 2022)

Skupianie uwagi na osobie i słuchanie jej priorytetów
Myślenie o tym jak objaw wpływa na daną osobę
Poświęcanie czasu i bycie obecnym
Współtworzenie planu opieki z daną osobą i jej rodziną
Zapewnianie „wykwalifikowanego towarzystwa” ^a
Podejmowanie interwencji i weryfikowanie w celu monitorowania wsparcia i leczenia objawów

^aTermin „wykwalifikowane towarzystwo” został zdefiniowany przez Alastair Campbell (1984) jako umiejętność wykorzystania umiejętności klinicznych przez pielęgniarki i lekarzy oraz naszego człowieczeństwa w celu wspierania osoby, która stara się radzić sobie z rzeczywistością życia z zaawansowaną chorobą

ocenie bólu i wyborze metody leczenia, natomiast ból może być również rozumiany w bardziej ludzki sposób, jako zaburzenie lub zakłócenie kluczowych relacji (Tabela 15.10). Takie podejście pomaga zespołowi HSCT zrozumieć niektóre bardziej ukryte aspekty bólu i sposób, w jaki inne trudne objawy mogą wpływać na daną osobę. Ból rzadko występuje w izolacji od innych objawów/czynników, takich jak lęk, strach, poczucie straty, zmęczenie, duszność oraz bezsenność lub niezdolność do jedzenia. Ból może nasilać lęk danej osoby i jej bezsenność, a bezsenność i zmartwienia mogą zwiększać osobiste doświadczenie bólu i utrudniać radzenie sobie z nim; wszystko to należy wziąć pod uwagę. Przyjmując podejście do leczenia objawów (fizyczne, społeczne, emocjonalne i duchowe) bardziej skoncentrowane na osobie, można osiągnąć lepszą kontrolę (Quinn i wsp. 2016).

Zgodnie z zasadami skutecznego leczenia bólu należy rozważyć połączenie różnych metod farmakologicznych (Randall i Downie 2006), które mogą obejmować paracetamol, niesteroidowe leki przeciwzapalne, opiaty, kortykosteroidy, leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpadaczkowe, leki przeciwmuskarynowe i benzodiazepiny oraz w razie potrzeby zwiększyć ich dawkę (Quinn i wsp. 2015). Należy regularnie przepisywać leki przeciwbólowe, a w przypadku „bólu przebijającego” również dodatkowe leki. Zespół HSCT powinien również rozważyć najlepszą dla pacjenta drogę podania (doustna, przezskórna, podskórna, podjęzykowa, podpoliczkowa, dożylna) i wynikające z niej korzyści.

Oprócz leczenia farmakologicznego należy zastosować interwencje нефarmakologiczne, takie jak masaż, dotyk, wsparcie duszpasterskie/duchowe, wysłuchiwanie obaw pacjenta, muzyka i metody relaksacyjne. Często najlepszym podejściem do leczenia bólu całkowitego lub jakichkolwiek innych objawów w przypadku zaawansowanej choroby jest połączenie tych różnych podejść (Tabela 15.11). „Ignorowanie psychologicznych i duchowych

aspektów opieki często może prowadzić do pozornie uporczywego bólu” (Watson i wsp. 2011. 18).

Postępowanie w przypadku takich i innych objawów często obserwowanych w takiej sytuacji, w tym nudności, pobudzenia i nadmiernej wydzieliny, powinno zatem uwzględniać zarówno podejście farmakologiczne, jak i нефarmakologiczne, koncentrujące się na tym, co jest najlepsze w przypadku danego pacjenta.

Przedstawione poniżej narzędzie (Rys. 15.1) zostało zaprojektowane, aby zachęcić pacjentów do mówienia o swoim osobistym doświadczeniu bólu i o tym, co on dla nich znaczy, ale może również ułatwiać pacjentom mówienie o wpływie innych objawów. Narzędzie ma na celu zachęcenie pacjenta do rozmowy o tym, co jest dla niego ważne, w tym o rzeczywistości jego własnego procesu umierania oraz jego lękach i obawach.

Zgodnie z zasadami drabiny analgetycznej WHO (Rys. 15.2) należy rozważyć połączenie różnych metod farmakologicznych, które mogą obejmować paracetamol, niesteroidowe leki przeciwzapalne, opiaty, kortykosteroidy, leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpadaczkowe, leki przeciwmuskarynowe i benzodiazepiny oraz w razie potrzeby zwiększyć ich dawkę. Należy regularnie przepisywać leki przeciwbólowe, a w przypadku „bólu przebijającego” również dodatkowe leki. Zespół HSCT powinien również rozważyć najlepszą dla pacjenta drogę podania (doustna, przezskórna, podskórna, podjęzykowa, podpoliczkowa, dożylna) i wynikające z niej korzyści. Oprócz leczenia farmakologicznego można zastosować interwencje нефarmakologiczne, takie jak masaż, dotyk, wsparcie duszpasterskie/duchowe, wysłuchiwanie obaw pacjenta, muzyka i metody relaksacyjne. Często najlepszym podejściem do leczenia bólu całkowitego lub jakichkolwiek innych

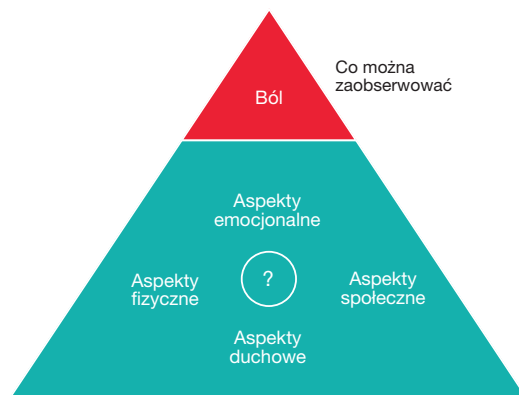
Tabela 15.10 Ludzkie podejście do rozumienia bólu i innych objawów (zaburzenia lub zakłócenia w kluczowych relacjach)

Ból fizyczny	Zaburzenie lub zakłócenie relacji osoby z jej ciałem
Ból społeczny	Zaburzenie lub zakłócenie relacji osoby z jej światem, w tym rodziną, pracą i społeczeństwem
Ból emocjonalny	Zaburzenie lub zakłócenie relacji osoby z jej emocjami lub sposobem postrzegania siebie
Ból duchowy	Zaburzenie lub zakłócenie relacji osoby z jej przekonaniami i wartościami

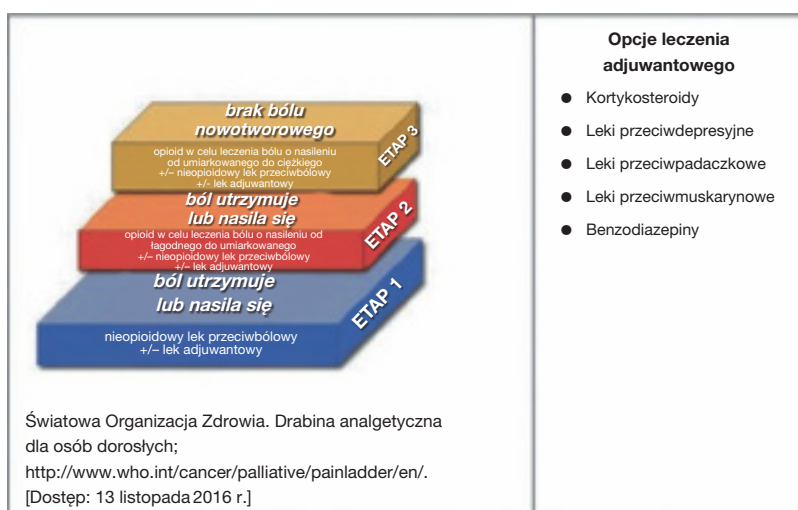
Tabela 15.11 Przykłady leków i podejść stosowanych w ostatnich dniach życia

Ból	Morfina/diamorfina/oksykodon/alfentanyl/fentanyl +/- leki uzupełniające (kortykosteroid, lek przeciwdepresyjny, przeciwpadaczkowy, przeciwmuskarynowy, benzodiazepina)	Dotyk przez człowieka, uzupełniające metody leczenia, modlitwa, uważność, cisza, obecność
Nadmierne wydzielanie	Glikopironium	Poprawa pozycji, odsysanie (z zachowaniem ostrożności)
Nudności	Lewomepromazyna/ondansetron/metoklopramid/cyklizyna	Usuwanie nieprzyjemnych zapachów
Pobudzenie	Midazolam	Obecność, dotyk, wsparcie duchowe/duszpasterskie
Duszności	Morfina, benzodiazepiny, tlen	Poprawa pozycji, otwarcie okna, wentylator

Rys. 15.1 Aspekty bólu/ innych objawów i ich znaczenie dla danej osoby są często ukryte, a ich identyfikacja i leczenie trwają dłużej (grupa Managing Advanced Cancer Pain Together – Wytyczne ekspertów. MACPT (2016) <http://www.macpt.eu> [dostęp: czerwiec 2022 r.]



Rys. 15.2 Zastosowanie podejścia WHO do leczenia bólu w kontekście HSCT (Copyright © MACPT. Wszelkie prawa zastrzeżone <http://macpt.info/>)



objawów w przypadku zaawansowanej choroby jest połączenie tych różnych podejść. „Ignorowanie psychologicznych i duchowych aspektów opieki często może prowadzić do pozornie uporczywego bólu” (Watson i wsp. 2011. 18).

15.9.5 Wsparcie

Ważnym aspektem opieki u schyłku życia jest uznanie roli, jaką zespół HSCT odgrywa we wspieraniu pacjenta i jego rodziny, a także wiedza, kiedy dana osoba może potrzebować bardziej specjalistycznej pomocy, w tym opieki duszpasterskiej, wsparcia psychologicznego i specjalistycznej opieki paliatywnej w związku z trudnymi aspektami leczenia objawów, lub kiedy potrzebne jest wsparcie/poradnictwo dla członków

zespołu HSCT. Pełną współczucia opiekę u schyłku życia można opisać jako zdolność pielęgniarki do zwracania uwagi na osobę z zaawansowaną chorobą i „bycia obecnym”, słuchania i reagowania na wszelkie ewentualne problemy (Quinn 2020). Pielęgniarka nie zawsze jest w stanie usunąć przyczynę cierpienia, ale uważne wysłuchanie może działać łagodząco i przynieść ulgę w trudnym doświadczeniu (Quinn i Thomas 2017). Dzięki współpracującemu podejściu do oceny i opieki pielęgniarka może wspólnie z daną osobą sprawdzić, w jaki sposób objawy lub obawy tej osoby wpływają na nią i jakiego rodzaju pomocy może potrzebować.

Opieka duszpasterska, psychologiczna i paliatywna/wspomagająca powinna być postrzegana jako podstawowy element opieki w przypadku HSCT

i zapewniana pacjentom znacznie wcześniej, aby podejścia te były postrzegane jako uzupełniające względem HSCT. Nawet jeżeli pacjent nie jest wyznawcą żadnej religii ani nie ma potrzeb religijnych, może potrzebować, aby ktoś posłuchał o jego nadziejach i marzeniach, obawach i lękach (Purjo 2020). Dzięki starannemu planowaniu, wsparciu i współpracy z zespołem lekarzy i pielęgniarek środowiskowych pacjenta, zespół HSCT może w wielu przypadkach zapewnić pacjentowi z zaawansowaną chorobą opiekę we własnym domu, jeśli taka jest jego wola. Koncentrując się na osobie z zaawansowaną chorobą, zespół jest dobrze przygotowany do tego, aby wspierać członków rodziny, w tym dzieci i rodziców.

Strata może wpływać na osoby zaangażowane w proces umierania, w tym pielęgniarki, lekarzy i innych członków zespołu opieki zdrowotnej. Członkowie zespołu bywają świadkami śmierci osób, które znały przez pewien czas i mogą potrzebować zadbać o siebie. Tego rodzaju samoopieka może obejmować znalezienie miejsca lub aktywności, w której członek zespołu może znaleźć pocieszenie i wsparcie. Osoby, które znalazły sposób dbania o siebie, mogą być lepiej przygotowane do opieki nad osobami umierającymi lub pogrążonymi w żalu (Quinn 2022).

15.9.6 Podsumowanie

Aktualna tendencja w opiece zdrowotnej wydaje się polegać na zapewnianiu większej opieki przy użyciu mniejszej ilości zasobów, co w żaden sposób nie neguje skupienia się na zapewnianiu prawdziwie holistycznej opieki skoncentrowanej na pacjencie. Nie można dłużej mówić o opiece skoncentrowanej na pacjencie bez gotowości do objęcia troską wszystkich aspektów osoby, którą wspieramy i którą się opiekujemy, w tym jej potrzeb fizycznych, emocjonalnych, społecznych, egzystencjalnych i duchowych. W kontekście HSCT przejście od czysto medycznego podejścia do leczenia i opieki ku podejściu skoncentrowanemu na osobie może zapewnić pacjentowi znaczący komfort i wsparcie. Często największym darem, jaki pielęgniarka lub lekarz mogą dać osobie umierającej, jest ich uwaga i obecność. W obliczu niepewności i bolesnej rzeczywistości, z którą każda osoba musi się mierzyć, za przejaw troski często jest uznawana sytuacja, w której inna osoba wykonuje zwykły akt życzliwości, okazując troskliwą postawę

(Quinn 2020).

15.10 Późne następstwa i długoterminowa opieka kontrolna w przypadku pacjentów pediatrycznych

Badanie późnych następstw przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych u pacjentów pediatrycznych zapewnia wyjątkowe możliwości a zarazem stanowi wyzwanie, spotęgowane faktem, że dzieci na różnych etapach rozwojowych (niemowlęta, małe dzieci, dzieci przed okresem dojrzewania i młode osoby dorosłe) wykazują różną wrażliwość na leczenie, co powoduje różne powikłania. Na przykład niemowlęta i małe dzieci są podatne na występowanie zaburzeń neuropoznawczych na skutek promieniowania, a nastolatki są narażone na wysokie ryzyko wystąpienia problemów ze stawami/kośćmi w wyniku leczenia sterydami (Baker i wsp. 2011).

U dzieci po HSCT istnieje większa skumulowana częstość występowania późnych następstw niż u osób z chorobą nowotworową, które nie były poddawane przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych w ramach leczenia, przy czym w badaniach u 93% osób z chorobą nowotworową wystąpił co najmniej jedno późne następstwo, a mediana czasu opieki kontrolnej wynosiła tylko siedem lat (Bresters i wsp. 2010).

Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) poprawia czas przeżycia wolny od zdarzeń w przebiegu ostrej białaczki szpikowej, jednak może zwiększać obciążenie późnymi następstwami.

Ogólnie rzecz biorąc, u osób po allo-HSCT obserwowano znacznie większe obciążenie związane z późnymi następstwami w zakresie kilku układów narządów i częstsze stosowanie leków niż u osób z chorobą nowotworową, które były poddawane tylko chemioterapii (Wilhelmsson i wsp. 2019).

U dzieci poddawanych HSCT i radioterapii całego ciała występuje znaczne ryzyko zarówno niedoboru hormonu wzrostu, jak i bezpośredniego wpływu promieniowania na rozwój układu kostnego. Ryzyko to jest wyższe w przypadku jednodawkowego radioterapii całego ciała z zastosowaniem pojedynczej dawki niż w przypadku radioterapii całego ciała z zastosowaniem dawek frakcyjnych, napromieniania czaszki przed przeszczepieniem, płci żeńskiej i powikłań po leczeniu, takich jak choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi.

Późne skutki uboczne i powikłania mogą obejmować przewlekłą immunosupresję i zakażenia, przewlekłą postać GvHD, zarostowe zapalenie oskrzeli, zaburzenia endokrynologiczne, zaćmę, nawrót choroby i nowotwory wtórne (Tomlinson i Kline 2010).

Układ hormonalny jest wysoce podatny na uszkodzenie na skutek chemioterapii wysokodawkowej lub napromieniania przed przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych w dzieciństwie. Niedobór hormonów tarczycy jest jednym z najczęstszych późnych następstw HSCT i występuje częściej u małych dzieci. Niewystarczająca produkcja hormonu wzrostu przez przysadkę to problem szczególnie ważny w przypadku populacji pediatrycznej (Dvorak i wsp. 2011).

U osób z chorobą nowotworową po przeszczepieniu ryzyko wystąpienia kolejnych nowotworów złośliwych tkanek nabłonkowych i błony śluzowej jest wyższe (Leisenring i wsp. 2006).

15.10.1 Szczególne późne następstwa HSCT w wieku dziecięcym

15.10.1.1 Zaburzenia wzrostu

Zaburzenia wzrostu liniowego po HSCT zależą od wielu czynników i mogą być spowodowane niedoborem hormonu wzrostu, niedoczynnością tarczycy, hipogonadyzmem, leczeniem kortykosteroidami, a także złym stanem odżywienia, czynnikami genetycznymi i stanem metabolicznym. Ze względu na te czynniki zakłócające częstość występowania zaburzeń wzrostu różni się znacznie (9–84%) w zależności od badania (Baker i wsp. 2011).

Leczenie obejmuje hormonalną terapię zastępczą tarczycy i leczenie z zastosowaniem hormonu wzrostu odpowiednio w przypadku zaburzeń czynności tarczycy i zaburzeń wzrostu (Tomlinson i Kline 2010).

Terapia zastępcza w przypadku niedoboru hormonu wzrostu pozwala zoptymalizować wyniki w zakresie wzrostu u dzieci, które nie osiągnęły dojrzałości szkieletowej (Chemaitilly i Robison 2012).

Wiadomo, że schematy kondycjonowania mieloablacyjnego stosowane w przypadku HSCT wpływają na czynność układu wewnątrzwydzielniczego, natomiast Myers i wsp. (2016) niedawno udowodnili,

że „słaby wzrost, zaburzenia czynności tarczycy i niedobór witaminy D nadal są powszechne pomimo stosowania chemioterapii o zmniejszonej intensywności w związku z przeszczepianiem krwiotwórczych komórek macierzystych u dzieci i młodych osób dorosłych”.

15.10.1.2 Zaburzenia neuropoznawcze

Istnieją ograniczone dowody potwierdzające wyniki neuropoznawcze i wyniki nauczania u pacjentów pediatrycznych poddawanych HSCT:

- wydaje się, że ogólnie HSCT stwarza niskie ryzyko;
- ryzyko wzrasta w przypadku dzieci, które zostały poddane przeszczepieniu komórek macierzystych i radioterapii całego ciała w wieku <5 lat (Phipps i wsp. 2008).

Przeszczepienie komórek macierzystych wiąże się prawdopodobnie z minimalnym ryzykiem późnych następstw poznawczych i związanych z wynikami nauczania. Podgrupy pacjentów narażonych na stosunkowo wyższe ryzyko: pacjenci poddawani przeszczepowi od dawcy niespokrewnionego, radioterapii całego ciała i osoby, u których występuje choroba przeszczep przeciw gospodarzowi. Nie obserwuje się istotnych zmian w ilorazie inteligencji i wynikach nauczania w skali globalnej (Phipps i wsp. 2008).

W badaniach na ogół wykazywano, że pomimo znacznej ekspozycji na środki potencjalnie neurotoksyczne dzieci z chorobą nowotworową po HSCT mieszczą się w normach funkcjonowania poznawczego i wyników nauczania, a ich wyniki są stabilne w czasie, chociaż dzieci poddawane przeszczepieniu w młodszym wieku mogą być narażone na większe ryzyko wystąpienia zaburzeń poznawczych (Phipps i wsp. (2008)).

Phipps i wsp. (2008) poddali ocenie 158 pacjentów z chorobą nowotworową po jednym roku, trzech i pięciu latach po przeszczepie i stwierdzili, że u pacjentów, którzy w momencie przeszczepu mieli co najmniej sześć lat HSCT, nawet w połączeniu z radioterapią całego ciała, stwarza niskie albo minimalne ryzyko wystąpienia późnych zaburzeń w zakresie funkcji poznawczych i wyników nauczania.

Stwierdzono jednak, że status społeczno-ekonomiczny w istotny sposób warunkuje wszystkie

wyniki poznawcze i wyniki nauczania.

15.10.2 Powrót do szkoły

Można postawić hipotezę, że dzieci rozpoczynające naukę w szkole podstawowej, u których występują istotne opóźnienia w rozwoju motoryki małej i dużej mogą być bardziej narażone na osiąganie niższych wyników w nauce. Ponadto długotrwałe hospitalizacje i konieczne leczenie, takie jak HSCT, przyczyniają się do ograniczenia odkrywania funkcji motorycznych w tym wieku, zmuszając młodych pacjentów do pozostania w łóżku oraz unikania kontaktów społecznych i fizycznych ze względu na ich obniżoną odporność (Taverna i wsp. 2017).

Rozpoznanie nowotworu w wieku nastoletnim zbiega się w czasie z ważnym etapem rozwoju, w którym kluczowe znaczenie mają kwestie związane z normalnością, tożsamością i niezależnością. Edukacja umożliwia nastolatkom kontakt z rówieśnikami, zapewnia poczucie spełnienia i umożliwia rozwój.

Wpływ rozpoznania choroby nowotworowej na zaangażowanie nastolatków w naukę obejmuje takie kluczowe obszary, jak frekwencja, reintegracja i relacje z rówieśnikami. Długotrwała nieobecność w szkole stanowi problem dla nastolatków, ale niekoniecznie prowadzi do obniżenia wyników w nauce i osiągnięć zawodowych. Ważne jest, aby w sprawy związane z edukacją zaangażować pracowników służby zdrowia i nauczycieli, a także samych rodziców i nastolatków (Pini i wsp. 2012).

Czynniki, które mogą narażać dzieci i młodzież na zwiększone ryzyko wystąpienia trudności w szkole (Landier i wsp. 2013) obejmują:

- rozpoznanie choroby nowotworowej w bardzo młodym wieku;
- wiele długotrwałych nieobecności w szkole;
- problemy z nauką stwierdzone przed rozpoznaniem choroby nowotworowej;
- leczenie przeciwnowotworowe skutkujące obniżeniem poziomu energii;
- leczenie przeciwnowotworowe wpływające na słuch lub wzrok;
- leczenie przeciwnowotworowe powodujące niepełnosprawność fizyczną;
- leczenie przeciwnowotworowe obejmujące leczenie ośrodkowego układu nerwowego.

Należy zainicjować wspólne planowanie kształcenia w momencie rozpoznania i dążyć do uwzględnienia zmiennych niezwiązanych z wynikami w nauce, takich jak grupy rówieśnicze, które mogą wpływać

na pomyślne kontynuowanie edukacji. Konieczne są dalsze badania, aby zrozumieć związek między zaangażowaniem w edukację a doświadczeniami nastolatków związanymi z chorobą nowotworową jako całością, a dogłębniej zrozumieć, w jaki sposób nastolatki przeżywają swoją edukację po rozpoznaniu choroby nowotworowej (Pini i wsp. 2013).

Konieczne będzie zatem dalsza długoterminowa obserwacja pacjentów po HSCT i dalsze badania w celu oceny długoterminowych wyników (Baker i wsp. 2011).

Bibliografia

- Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; American heart association; world heart federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640–5.
- Anderson KO, Giral SA, Mendoza TR, Brown JO, Neumann JL, Mobley GM, Wang XS, Cleeland CS. Symptom burden in patients undergoing autologous stem-cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2007;39(12):759–66.
- Andorsky DJ, Loberiza FR, Lee SJ. Pre-transplantation physical and mental functioning is strongly associated with self-reported recovery from stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2006;37:889–95.
- Andrykowski M, Bishop M, Hahn E, Cella D, Beaumont J, Brady M, Horowitz M, Sobocinski K, Rizzo J, Wingard J. Long-term health related quality of life, growth and spiritual Well-being after haema-topoietic stem cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2005;23:599–08.
- Amonoo HL, Brown LA, Scheu CF, et al. Beyond depression, anxiety and post-traumatic stress disorder symptoms: qualitative study of negative emotional experiences in hematopoietic stem cell transplant patients. *Eur J Cancer Care*. 2020;29:e13263. <https://doi.org/10.1111/ecc.13263>.
- Baker F, Zahora J, Polland A, Wingard J. Reintegration after bone marrow transplantation. *Cancer Pract*. 1999;7:190–7.

- Baker S, Bhatia S, Bunin N, Nieder M, Dvorak C, Sung L, Sander J, Kurtzberg J, Pulsipher M. NCI, NHLBI first international consensus conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: state of the science, future directions. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17(10):1424–7.
- Beattie S, Lebel S. The experience of caregivers of hematological cancer patients undergoing a hematopoietic stem cell transplant: a comprehensive literature review. *Psycho-Oncology.* 2011;20:1137–50. <https://doi.org/10.1002/pon.1962>.
- Bieri S, Roosneck E, Helg C, Verholen F, Robert D, Chapuis B, Passweg J, Miralbell R, Chalandon Y. Quality of life and social integration after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42:819–27.
- Brandenburg D, Grover L, Quinn B. Intimacy and sexuality for cancer patients and their partners. Pan-Birmingham Cancer Psychology Services; 2010.
- Bresters D, van Gils IC, Kollen WJ, Ball LM, Oostdijk W, van der Bom JG, Egeler RM. High burden of late effects after haematopoietic stem cell transplantation in childhood: a single-Centre study. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45(1):79–85.
- Campbell A. Moderated love: a theology of professional care. London: SPCK; 1984.
- Chemaitilly W, Robison LL. Safety of growth hormone treatment in patients previously treated for cancer. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2012;41(4):785–92.
- Cordonnier C, Einarsson S, Cesaro S, et al. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European conference on infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis.* 2019;19:e200–12.
- Curtis RE, Rowlings PA, Deeg J, Shriner DA, Socié G, Travis LB, Horowitz MM, Witherspoon RP, Hoover RN, Sobocinski KA, Fraumeni JF, Boice JD, Gary Schoch G, Sale GE, Storb R, Travis WD, Kolb H-J, Gale RP, Passweg JR. Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med.* 1997;336:897–904.
- DeFilipp Z, Duarte RF, Snowden JA, Majhail NS, Greenfield DM, Miranda JL, Arat M, Baker KS, Burns LJ, Duncan CN, Gilleece M, Hale GA, Hamadani M, Hamilton BK, Hogan WJ, Hsu JW, Inamoto Y, Kamble RT, Lup-Stanghellini MT, Malon AK, McCarthy P, Mohty M, Norkin M, Paplham P, Ramanathan M, Richart JM, Salooja N, Schouten HC, Seber A, Steinberg A, Wirk BM, Wood WA, Battiwala M, Flowers MED, Savani BN, Shaw BE, on behalf of The CIBMTR late effects and quality of life working committee and the EBMT complications and qual-ity of life working party. Metabolic syndrome and cardiovascular disease following hematopoietic cell transplantation: screening and preventive practice recommendations from CIBMTR and EBMT. *Bone Marrow Transplant.* 2016;52:1–10.
- Dignan FL, et al. Survivorship care for allogeneic transplant patients in the UK NHS: changes Centre practice, impact of health service policy and JACIE accreditation over 5 years. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(3):673. Gale OneFile: Health and Medicine, link.gale.com/apps/doc/A655716505/HRC?u=anon~46f87b69&sid=googleScholar&xid=ba47c4c7. Accessed 27 June 2022
- DoH. National cancer survivorship initiative – vision. London: Crown; 2010.
- Dvorak CC, Gracia CR, Sanders JE, Cheng EY, Baker KS, Pulsipher MA, Petryk A. NCI, NHLBI/PBMT first international conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: endocrine challenges-thyroid dysfunction, growth impairment, bone health, & reproductive risks. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17(12):1725–38.
- Eeltink C, Kisch A. Impact of adherence in outcome of long-term survivors. In: Savani BN, Tichelli A, editors. Blood and marrow transplantation long term management. New York: John Wiley & Sons; 2021. <https://doi.org/10.1002/9781119612780.ch42>.
- Elias N. The loneliness of the dying. London: Continuum; 1985.
- El-Jawahri A, Fishman SR, Vanderklis J, Dizon DS, Pensak N, Traeger L, et al. Pilot study of a multimodal intervention to enhance sexual function in survivors of hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer.* 2018;124:2438–46.
- Frank V. Man's search for meaning. Oxford: Rider; 1947.
- Gielissen M, Verhagen S, Witjes F, Bleijenberg G. Effects of cognitive behaviour therapy in severely fatigued disease-free cancer patients compared with patients waiting for cognitive behaviour therapy: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2006;24:4882–8.
- Gjærde LK, Eeltink C, Stringer J, Mooyaart J, Bosman P, Kenyon M, Liptrott S, Greenfield DM, Linke A, Turlure P, Botti S, Dzaferagic D, Sica S, Welsh L, Kisch A, Perić Z, Schoemans H, Murray J. Sexual function of adult long-term survivors and their partners after allogeneic hematopoietic cell transplantation in Europe (S-FAST): a study from the transplant complications working party and nurses group of the EBMT. *Bone Marrow Transplant.* 2022; <https://doi.org/10.1038/s41409-022-01869-2>. Epub ahead of print
- Greenfield DM, Snowden JA, Beohou E, Labopin M, van der Werf MLS, Schoemans H, Hill K, Annaloro C, Lupo-Stanghellini MT, Aki Z, Arat M, Metzner B, Turlure P, Han T, Roivo A, Socié G, Nagler A, Kröger N, Dreger P, Basak G, Tichelli A, Salooja N, Duarte R. Metabolic syndrome is common following haematopoietic cell transplantation (HCT) and is associated with increased cardiovascular disease: an EBMT cross-sectional non-interventional study. *Bone Marrow Transplant.* 2021;5:2820–5. <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01414-7>.
- Hahn T, Paplham P, Austin-Ketch T, Zhang Y, Grimmer J, Burns M, Balderman S, Ross M, McCarthy PL. Ascertainment of unmet needs and participation in health maintenance and screening of adult hematopoietic cell transplantation survivors followed in a formal survivorship program. *Biol Blood Marrow*

- Transplant. 2017;23(11):1968–73. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.07.024>. Epub 2017 Aug 4. PMID: 28782599
- Hamblin A, Greenfield DM, Gilleece M, Salooja N, Kenyon M, Morris E, Glover N, Miller P, Braund H, Peniket A, Shaw BE, Snowden JA. On behalf of the British Society of Blood and Marrow Transplantation (BSBMT). Provision of long-term monitoring and late effects services following adult allogeneic haematopoietic stem cell transplant: a survey of UK NHS-based programmes. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52:889–94. <https://doi.org/10.1038/bmt.2017.67>.
- Heidegger M. Being and Time. London: Harper & Row; 1962.
- FACT-JACIE standards. International Standards for Hematopoietic Cellular Therapy Product Collection, Processing, and Administration. Eighth Edition (2021) from the Federation for Accreditation of Cell Therapy (FACT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT-Europe and EBMT (JACiE). Available from: <http://www.jacie.org/>
- Jean CY, Syrjala KL. Sexuality after hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer J*. 2009;15(1):57.
- Kamboj M, Shah MK. Vaccination of the stem cell transplant recipient and the hematologic malignancy patient. *Infect Dis Clin*. 2019;33(2):593–609.
- Katz A, Dizon DS. Sexuality after cancer: a model for male survivors. *J Sex Med*. 2016;13(1):70–8.
- Kuba K, Esser P, Scherwath A, et al. Cancer-and-treatment-specific distress and its impact on post-traumatic stress in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Psycho-Oncology*. 2017;26:1164–71. <https://doi.org/10.1002/pon.4295>.
- Landier W, Leonard M, Ruccione KS. Children's oncology Group's 2013 blueprint for research: nursing discipline. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:1031–6. <https://doi.org/10.1002/pbc.24415>.
- Lee CR, Nicholson PW, Souhami RL, Deshmukh AA. Patient compliance with oral chemotherapy as assessed by a novel electronic technique. *J Clin Oncol*. 1992;10(6):1007–13.
- Leisenring W, Friedman DL, Flowers ME, Schwartz JL, Deeg HJ. Nonmelanoma skin and mucosal cancers after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2006;24(7):1119–26.
- Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, Englund J, Machado CM, Storek J, Small T. Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44:521–6.
- Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, Aijurf M, Atsuta Y, Bonfim C, Burns LJ, Chaudhri N, Davies S, Okamoto S, Seber A, Socie G, Szer J, Van Lint MT, Wingard JR, Tichelli A. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2012;5(1):1–30.
- Majhail NS. Long-term complications after hematopoietic cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2017;10:220–7.
- McCormack B. The person-centred nursing and person-centred practice frameworks: from conceptual development to programmatic impact. *Nurs Stand*. 2020;35(10):86–9. <https://doi.org/10.7748/ns.35.10.86.s40>.
- Moshier CE, Redd WH, Rini CM, Burkhalter JE, DuHamel KN. Physical, psychological, and social sequelae following hematopoietic stem cell transplantation: a review of the literature. *Psychooncology*. 2009;18(2):113–27.
- Mulhall J. Saving your sex life. Munster: saving your sex life. Münster, Germany: Hilton Publication; 2008.
- Myers KC, Howell JC, Wallace G, Dandoy C, El-Bietar J, Lane A, Davies SM, Jodele S, Rose SR. Poor growth, thyroid dysfunction and vitamin D deficiency remain prevalent despite reduced intensity chemotherapy for hematopoietic stem cell transplantation in children and young adults. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51:980–4.
- Niederwieser D, Baldomero H, Bazuaye N, Bupp C, Chaudhri N, Corbacioglu S, Elhaddad A, Frutos C, Galeano S, Hamad N, Hamidieh AA, Hashmi S, Ho A, Horowitz MM, Iida M, Jaimovich G, Karduss A, Koda Y, Kröger N, Péffault de Latour R, Lee JW, Martínez-Rolón J, Pasquini MC, Passweg J, Paulson K, Seber A, Snowden JA, Srivastava A, Szer J, Weisdorf D, Worel N, Koh MBC, Aljurf M, Greinix H, Atsuta Y, Saber W. One and a half million hematopoietic stem cell transplants: continuous and differential improvement in worldwide access with the use of non-identical family donors. *Haematologica*. 2022;107(5):1045–53. <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.279189>.
- Oberoi S, Robinson PD, Cataudella DS, Culos-Reed N, Davis H, Duong N, Gibson F, Götte M, Hinds P, Nijhof SL, Tomlinson D, van der Torre P, Cabral SL, Dupuis L, Sung L. Physical activity reduces fatigue in patients with cancer and hematopoietic stem cell transplant recipients: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;122:52–9. ISSN 1040-8428, <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.12.011>
- Oskay ÜMRAN, Can GÜLBEYAZ, Başgöl S. Discussing sexuality with cancer patients: oncology nurses attitudes and views. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(17):7321–6.
- Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, Kuball J, Farge-Bancel D, Gennery A, Kröger N, Lanza F, Nagler A, Sureda A, Mohty M. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(6):786–92. <https://doi.org/10.1038/bmt.2016.20>.
- Penack O, Peczynski C, Mohty M, Yakoub-Agha I, Styczynski J, Montoto S, Duarte RF, Kröger N, Schoemans H, Koenecke C, Peric Z, Basak GW. How much has allogeneic stem cell transplant-related mortality improved since the 1980s? A retrospective analysis from the EBMT. *Blood Adv*. 2020;4(24):6283–90. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003418>.
- Persoon S, Buffart LM, Chinapaw MJM, et al. Return

- to work experiences of patients treated with stem cell transplantation for a hematologic malignancy. *Support Care Cancer*. 2019;27:2987–97. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4596-0>.
- Phipps S, Rai SN, Leung WH, Lensing S, Dunavant M. Cognitive and academic consequences of stem-cell transplantation in children. *J Clin Oncol*. 2008;26(12):2027–33.
- Pini S, Hugh-Jones S, Gardner PH. What effect does a cancer diagnosis have on the educational engagement and school life of teenagers? A systematic review. *Psychooncology*. 2012;21(7):685–94.
- Pini S, Gardner P, Hugh-Jones S. The impact of a cancer diagnosis on the education engagement of teenagers – patient and staff perspective. *Eur J Oncol Nurs*. 2013;17(3):317–23.
- Poloméni A, Lapusan S, Bompont C, Rubio MT, Mohty M. The impact of allogeneic-hematopoietic stem cell transplantation on patients' and close relatives' quality of life and relationships. *Eur J Oncol Nurs*. 2016;21:248–56, ISSN 1462-3889, <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2015.10.011>
- Purjo T. The spiritual capabilities of Viktor Frankl's Logotherapy: guidelines for successful application. Norderstedt: BoD-Books on Demand; 2020.
- Quinn B. Providing palliative and end of life care for people with advanced disease. *Nurs Stand*. 2022;1(3):6–65.
- Quinn B, Ludwig H, Bailey A, Khela K, Marongiu A, Carlson KB, Rider A, Seesaghur A. Physical, emotional and social pain communication by patients diagnosed and living with multiple myeloma. *Pain Manag*. 2021;12(1):59–74.
- Quinn B. Living with uncertainty and the reality of death. *Int J Palliat Nurs*. 2020;26(6):278–83.
- Quinn B, Thomas K. Using the gold standards framework to deliver good end of life care. *Nurs Manag*. 2017;23(10):20–5.
- Quinn B, et al. Managing pain in the advanced cancer setting. *Cancer Nursing Practice*. 2017;16(10):27–34.
- Quinn B, Luftner D, Di Palma M, Drudge C, Dal Lago L, Dargan S. (2016) Managing Advanced Pain Together: Guidance www.mactpt.info
- Quinn B. Sexual side effects of cancer treatments and the person living with cancer. In: Brandenburg D, Grover L, Quinn B, editors. *Intimacy and sexuality for cancer patients and their partners*. Pan Birmingham Cancer Psychology Services; 2010. p. 22–32.
- Randall F, Robert SD. The philosophy of palliative care: critique and reconstruction. Oxford University Press, 2006.
- Richards M, Corner J, Maher J. The National Cancer Survivorship Initiative: new and emerging evidence on the ongoing needs of cancer survivors. *Br J Cancer*. 2013;105:S1–4.
- Rizzo DJ, Curtis RE, Socié G, Sobocinski KA, Gilbert E, Landgren O, Travis LB, Travis WD, Flowers MED, Friedman DL, Horowitz MM, Wingard JR, Deeg JH. Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2009;113:1175–83.
- Roth AJ, Carter J, Nelson CJ. Sexuality after cancer. *Psycho-oncology*. 2nd ed. New York, NY: Oxford University Press, Inc. 2010;245–50.
- Rusiewicz A, DuHamel KN, Burkhalter J, Ostroff J, Winkel G, Scigliano E, Papadopoulos E, Moskowitz C, Redd W. Psychological distress in long-term survivors of hematopoietic stem cell transplantation. *Psychooncology*. 2008;17(4):329–37.
- Russmann S, Curkovic I, Huber M. Adverse reactions and risks associated with non-compliance. *Ther Umsch*. 2010;67(6):303–7.
- Savani B, Griffith M, Jagasia S, Lee SJ. How i treat late effects in adults after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2011;117:3002–9.
- Schover LR. Sexuality and fertility after cancer. New York: John Wiley & Sons; 1997.
- Snyder C, Harris C, Anderson J, Holleran S, Irving L, Sigmon S, Yoshinobu L, Gibb J, Langelles C, Spelten E, Spragers M, Verbeek J. Factors reported to influence the return to work of cancer survivors: a literature review. *Psycho-Oncology*. 2002;11:124–31.
- Socié G, Stone JV, Wingard JR, Weisdorf D, Henslee-Downey J, Bredeson C, Cahn J-Y, Passweg JR, Rowlings PA, Schouten HC, Kolb H-J, Bender-Götze C, Camitta BM, Godder K, Horowitz MM, Wayne AS, Klein JP. For the late effects working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. Long-term survival and late deaths after allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med*. 1999;341:14–21.
- Taverna L, Tremolada M, Bonichini S, Tosetto B, Basso G, Messina C, Pillon M. Motor skill delays in pre-school children with leukemia one year after treatment: hematopoietic stem cell transplantation therapy as an important risk factor. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186787. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186787>.
- Thygesen K, Schjødt I, Jarden M. The impact of hematopoietic stem cell transplantation on sexuality: a systematic review of the literature. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47:716–24. <https://doi.org/10.1038/bmt.2011.169>.
- Tichelli A, Beohou E, Labopin M, et al. Evaluation of second solid cancers after hematopoietic stem cell transplantation in European patients. *JAMA Oncol*. 2019;5(2):229–35. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4934>.
- Tomlinson D, Kline N. In: Tomlinson D, Kline N. *Pediatric oncology nursing advanced clinical handbook*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2010.
- Waddell G, Burton A. Is work good for your health and wellbeing? London: The Stationary Office; 2006.
- Watson M, et al. Palliative adult network guidelines. 3rd ed. West Sussex; 2011.
- Wilhelmsson M, Glosli H, Ifversen M, Abrahamsson J, Winiarski J, Jahnukainen K, Hasle H; Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO). Long-term health outcomes in survivors of childhood AML treated with allogeneic HSCT: a NOPHO-AML study. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(5):726–36. <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0337-8>. Epub

2018 Sep 21

Winterling J, Kisch A, Alvariza A, Årestedt K, Bergkvist K. Preparedness for family caregiving prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Palliat Support Care*. 2021;1–8. <https://doi.org/10.1017/S1478951521001346>.

World Health Organisation. Adherence to long-term therapies, evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003.

World Health Organization (2020) Palliative Care. www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care (Last accessed: 22 April 2022).

Wulff-Burchfield E, Jagasia M, Savani B. Long-term follow-up of informal caregivers after Allo-SCT: a systematic review. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:469–73. <https://doi.org/10.1038/bmt.2012.123>.

[bmt.2012.123](https://doi.org/10.1038/bmt.2012.123).

Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Ciceri F, Corbacioglu S, Duarte RF, Einsele H, Hudecek M, Kersten MJ. Management of adults and children undergoing CAR t-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica*. 2019;105(2):297–316.

Dodatkowe lektury

Grupa Szwajcarskich Pielęgniarek EBMT. Przestrzeganie zaleceń dotyczących doustnych metod leczenia przeciwnowotworowego. 2011.

Otwarty dostęp Niniejszy rozdział jest udostępniany na warunkach licencji Creative Commons Attribution 4.0 International (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), która zezwala na wykorzystywanie, udostępnianie, dostosowywanie, rozpowszechnianie i powielanie na dowolnym nośniku i w dowolnym formacie, pod warunkiem odpowiedniego wskazania oryginalnych autorów i źródeł, podania łącza do licencji Creative Commons i wskazania, czy wprowadzono jakieś zmiany.

Obrazy czy inne materiały podmiotów zewnętrznych zawarte w tym rozdziale są objęte licencją Creative Commons dotyczącą rozdziału, o ile nie wskazano inaczej w przypadku konkretnego materiału. Jeżeli materiały nie są objęte licencją Creative Commons dotyczącą rozdziału, a ich zamierzone zastosowanie nie jest dozwolone na mocy przepisów ustawowych albo przekracza dozwolone wykorzystanie, należy uzyskać zgodę bezpośrednio od posiadacza praw autorskich.



Badania naukowe w zakresie pielęgniarstwa i audyt w kontekście przeszczepiania

16

Corien Eeltink, Sarah Jayne Liptrott i Jacqui Stringer

Streszczenie

Badania naukowe w zakresie pielęgniarstwa obejmują systematyczne dociekanie oparte na metodycznym udzielaniu odpowiedzi na pytania albo rozwiązywaniu problemów w celu poszerzenia bazy wiedzy w obrębie danej dziedziny. Aby z powodzeniem przeprowadzić badanie, należy uwzględnić wiele kwestii. Celem tego rozdziału jest przedstawienie czytelnikowi przeglądu kluczowych tematów do rozważenia i udzielenie wskazówek co do tego, gdzie można uzyskać dodatkowe informacje. Zapewnienie najlepszej opieki pacjentom poddawanych HSCT jest moralnym i etycznym obowiązkiem całego personelu pielęgniarskiego. W związku z tym znajomość badań naukowych i zaangażowanie w nie jako narzędzie do zapewnienia najlepszych praktyk również stanowi nasz moralny obowiązek.

Słowa kluczowe

Badania naukowe w zakresie pielęgniarstwa ·
Audyt · Metodologia · Ilościowe · Jakościowe ·
Metody mieszane · Przekrojowe · Długoterminowe ·
Prospektywne · Retrospektywne

16.1 Wstęp/Podstawowe informacje

Badania naukowe w zakresie pielęgniarstwa obejmują systematyczne dociekanie oparte na metodycznym udzielaniu odpowiedzi na pytania albo rozwiązywaniu problemów. Dopiero w ciągu ostatnich czterech dziesięcioleci personel pielęgniarski uzyskał dostęp do wiedzy z badań naukowych w zakresie pielęgniarstwa, aby móc wykorzystać ją w swojej praktyce. Obecnie od personelu pielęgniarskiego oczekuje się korzystania z najlepszej jakości dowodów jako podstawy świadczonej opieki pielęgniarskiej – tak zwanej praktyki opartej na dowodach (evidence-based practice, EBP).

W 1859 roku po raz pierwszy opublikowano książkę *Uwagi o pielęgniarstwie* autorstwa Florence Nightingale, której celem było zapewnienie wskazówek kobietom, które osobiście dbają o zdrowie innych. W tamtym czasie nie istniały szkoły pielęgniarskie ani wyszkolony personel pielęgniarski. Była ona pionierką nowoczesnej opieki pielęgniarskiej. Połączyła wiedzę, swoje systematyczne podejście, rozwijanie narzędzi i metody statystyczne, tworząc wczesną postać praktyki opartej na dowodach. Przedstawiając autorskie analizy i prezentacje była w stanie dokonać zmian w opiece pielęgniarskiej, które przyczyniły się do ograniczenia śmiertelności i zachorowalności.

W 1997. Molassiotis określił brak szkoleń personelu pielęgniarskiego w zakresie technik

C. Eeltink (✉)
Centrum voor Oncologie, Dijklander Ziekenhuis,
Hoorn, Holandia
Adres e-mail: c.m.eeltink@dijklander.nl

S. J. Liptrott
Biuro ds. Badań i Rozwoju w Zakresie Pielęgniarstwa,
Instytut Onkologii Południowej Szwajcarii
(Istituto Oncologico della Svizzera Italiana, IOSI),
Ente Ospedaliero Cantonale, Bellinzona, Szwajcaria
Adres e-mail: sarahjayne.liptrott@eoc.ch

J. Stringer
Kierownik kliniczny ds. świadczeń uzupełniających z zakresu
zdrowia i dobrostanu, The Christie NHS Foundation Trust,
Manchester, Wielka Brytania
Adres e-mail: Jacqui.Stringer@christie.nhs.uk

badawczych, problemy z finansowaniem badań naukowych w zakresie pielęgniarstwa, braki kadrowe i bariery językowe jako przyczyny ograniczonego wkładu badań naukowych w zakresie pielęgniarstwa i wykorzystania wyników badań naukowych w dziedzinie przeszczepiania szpiku kostnego (bone marrow transplantation, BMT) w Europie. Jednakże stwierdził również rozwój dziedziny badań naukowych w zakresie pielęgniarstwa, jako że zaczynają one być wdrażane w wielu europejskich ośrodkach BMT.

Obecnie dokonuje się ogromny postęp. Akredytacja JACIE wskazująca na doskonałość stosowanych praktyk stanowi wymóg prawny w przypadku ośrodków transplantacyjnych w wielu krajach (więcej informacji o JACIE można znaleźć w Rozdziale 1), a co za tym idzie – personel pielęgniarstwa odgrywa ważną rolę w walidacji protokołów opieki. Personel pielęgniarstwa zrzeszony w strukturach EBMT umożliwia tworzenie modeli wielośrodkowej współpracy w ramach badań naukowych. Przykład stanowią liczne ankiety, które nasz personel pielęgniarstwa opracował w celu analizy bieżącej praktyki w zakresie, przykładowo: pielęgnacji jamy ustnej, centralnych cewników żylnych, izolacji, diety ubogobakteryjnej, żywienia, przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia, a także informacji dla pacjentów. Takie ankiety stanowią doskonały punkt odniesienia, na podstawie którego można sprawdzić występowanie niespójności w praktyce pielęgniarstwa w całej Europie i określić, czy konieczna jest dalsza praca w celu wyjaśnienia, co można uznać za najlepszą praktykę. Ukierunkowane na pacjentów badania naukowe dotyczące oceny pielęgnacji jamy ustnej, seksualności i jakości życia przeprowadzono na szeroką skalę i wykazano rosnące wykorzystanie praktyki opartej na dowodach. Ponadto rośnie liczba osób ze stopniem naukowym doktora wśród dyplomowanego personelu pielęgniarstwa, co zwiększa zdolność środowiska pielęgniarstwa do prowadzenia niezależnych badań naukowych. Badania naukowe w zakresie pielęgniarstwa zmierzają w dobrym kierunku.

Jednakże od ponad 60 lat z coraz większym powodzeniem przeprowadzamy przeszczepienia krwiotwórcze, a wraz ze wydłużeniem czasu przeżycia pacjentów po HSCT zwiększa się liczba zgłaszanych przez nich długoterminowych skutków leczenia. Pozostaje jeszcze wiele do zrobienia. Rozdział ten ma na celu dostarczenie wskazówek dotyczących prowadzenia badań naukowych oraz informacji o rodzajach metodologii, które można zastosować w badaniach naukowych w zakresie pielęgniarstwa, jak również o rodzajach wsparcia, jakie może być potrzebne do pomysłnej realizacji projektu.

16.2 Ocena świadczeń: audyt czy badanie naukowe?

Zanim skupimy się na badaniach naukowych jako zagadnieniu, warto najpierw wyjaśnić różnice między oceną świadczeń, audytem i badaniami naukowymi. Wszystkie te narzędzia stanowią potwierdzone metody, które personel pielęgniarstwa może wykorzystywać do weryfikacji, analiz porównawczych czy udoskonalania swojej praktyki (Ramka 16.1), ale istnieją różnice w sposobie ich stosowania, a różnice te mają wpływ na zasoby (finansowe, kadrowe i czasowe). Prawdopodobnie kluczową różnicą między tymi trzema strategiami jest ogólny cel pracy. Zarówno ocena świadczeń, jak i audyt, ma na celu ocenę albo potwierdzenie jakości opieki świadczonej pacjentom, natomiast badania naukowe mają na celu uzupełnienie wiedzy w danej dziedzinie. Często zdarza się, że w rezultacie oceny świadczeń albo audytu rodzą się pytania, które staną się podstawą badania naukowego.

Ramka 16.1 Definicje oceny świadczeń, audytu i badania naukowego

Ocena świadczeń: Ocena świadczeń ma na celu ocenę stopnia, w jakim udzielenie świadczenia powoduje osiągnięcie zamierzonych celów. Podejmuje się ją z myślą o korzyściach dla osób, którym udzielane jest konkretne świadczenie opieki zdrowotnej, a jej projekt i przebieg ma na celu wyłącznie zdefiniowanie bądź ocenę udzielanego obecnie świadczenia. Wyniki ocen świadczeń wykorzystuje się najczęściej do generowania informacji, które można wykorzystać przy podejmowaniu decyzji na poziomie lokalnym.

Audyt (kliniczny): Angielskie ministerstwo zdrowia (Department of Health) stwierdza, że audyt kliniczny obejmuje systematyczną analizę procedur stosowanych w ramach diagnostyki, opieki i leczenia, badanie sposobu wykorzystania powiązanych zasobów oraz badanie wpływu opieki na wyniki leczenia i jakość życia pacjenta. Audyt zwykle obejmuje cykl poprawy jakości, który polega na pomiarze jakości opieki względem uprzednio określonych standardów (analiza porównawcza), podjęciu konkretnych działań w celu poprawy opieki i monitorowaniu bieżącej ciągłej poprawy jakości względem ustalonych standardów albo punktów odniesienia.

Badania: Badanie naukowe polega na próbie poszerzenia dostępnej wiedzy za pomocą systematycznego procesu uzasadnionego dociekania.

Opracowano na podstawie Twycross i Shorten (2014).

Jako że badania naukowe mogą wpłynąć na świadczoną obecnie pacjentowi opiekę, przed rozpoczęciem badania należy poczynić wiele wymaganych przygotowań i uzyskać wiele obowiązkowych zgód od organów statutowych (np. komisji bioetycznej). Ma to na celu zapewnienie pacjentowi ochrony przed nieodpowiednim schematem badania i nieetyczną praktyką badawczą. Sytuacja może stać się myląca, ponieważ metodologie badań są często wykorzystywane zarówno na potrzeby oceny świadczeń, jak i audytu. Jednocześnie nie zawsze mogą być dostępne jasne standardy, na których należałoby oprzeć praktykę audytu. Istnieją jednak artykuły zawierające wskazówki na temat tego, w jaki sposób bez wątpliwości zdecydować, do której kategorii należy konkretny projekt (Twycross i Shorten (2014)).

Dalsze zagłębianie się w tę kwestię wykracza poza zakres tego rozdziału. Dostępne są jednak zasoby wspomagające personel pielęgniarstwa w podejmowaniu decyzji o tym, do jakiej kategorii należy ich praca, co nie zawsze jest oczywiste. Przykładowo brytyjski Urząd ds. Badań nad Zdrowiem (Health Research Authority, HRA) oferuje narzędzie internetowe zaprojektowane w celu wspierania lekarzy w mierzeniu się właśnie z tym wyzwaniem: <http://www.hra.nhs.uk/research-community/before-youapply/determine-whether-your-study-is-research/>.

16.3 Podejmowanie/Prowadzenie badań naukowych

Nie każdy rodzi się badaczem. Większość naukowców staje się nimi poprzez edukację i szkolenia, doświadczenie praktyczne i zawsze ciężką pracę. Badania naukowe są wymagające, ale też satysfakcjonujące – nawet jeśli wyniki nie są zgodne z oczekiwanymi, ponieważ ich celem jest zdobywanie i uzupełnianie wiedzy w określonej dziedzinie. Podczas inicjowania badania naukowego wyzwanie może stanowić ustalenie, od czego zacząć. Planowanie i organizacja to najważniejsze kwestie związane z prowadzeniem badania naukowego umożliwiające jego rozpoczęcie i dalsze skupienie na projekcie. W przypadku początkujących badaczy albo tych chcących podjąć badania naukowe w nowej dziedzinie bądź z wykorzystaniem metodologii, z którą nie są zaznajomieni, zwykle pomoc jest dostępna w zasięgu ręki. Ważne jest, aby zbudować zespół, który podejmie się przeprowadzenia badania naukowego, co można rozpocząć już na poziomie miejscowej organizacji; w wielu szpitalach istnieją

działy badawczo-rozwojowe (zwłaszcza w tych, które mają powiązania z instytucjami akademickimi) albo są dostępni statystycy i wsparcie analiz w razie potrzeby. Często trudności pojawiają się, gdy brakuje zasobów albo czasu na podjęcie badań naukowych. Uzyskanie wsparcia od kierownictwa i starszego personelu klinicznego w ramach podejmowania badań naukowych może pomóc w uzyskaniu pewnego okresu ochronnego.

Wsparcie finansowe na podjęcie badań naukowych jest ważną kwestią i może być dostępne z różnych źródeł. Podjęcie studiów podyplomowych (magisterskich bądź doktoranckich) jest wspierane przez niektóre instytucje, a dodatkową zaletą jest ciągłe szkolenie i mentoring. Stowarzyszenia/organizacje zrzeszające personel pielęgniarstwa – zarówno krajowe, jak i międzynarodowe, takie jak Europejskie Stowarzyszenie Pielęgniarek Onkologicznych – zapewniają możliwość ubiegania się o granty badawcze. Informacje na temat innych dostępnych zasobów można uzyskać przykładowo od krajowych ministerstw zdrowia i rad badań naukowych w zakresie zdrowia; będą one jednak różne w poszczególnych krajach i będą wymagać sprawdzenia.

Prace badawczo-rozwojowe w zakresie problemu badawczego prowadzone w celu analizy interesujących kwestii mogą stanowić wysiłek zespołowy. Wszyscy pracownicy ochrony zdrowia będą mieć własne poglądy na to, co jest ważne i w jaki sposób można to zbadać. Angażując innych członków personelu w proces badawczy, uzyskuje się dla niego poparcie, przez co projekt staje się własnością i interesem wszystkich, a nie tylko jednej osoby. Jest to ważne w kontekście praktycznych aspektów podejmowania badań naukowych, ponieważ szczególnie trudna jest sytuacja, jeśli jedna osoba musi robić wszystko. W ramach planowania badania naukowego można również skorzystać na zaangażowaniu użytkownika (np. pacjenta) w doradztwo na przykład w zakresie schematu badania, strategii rekrutacji i metod gromadzenia danych, które mogą, ale nie muszą okazać się skuteczne.

Wsparcie można również uzyskać w szerszym zakresie, na przykład ze strony miejscowych instytucji akademickich, uniwersytetów albo innych ośrodków zaangażowanych w badania wielośrodkowe. Znajomość literatury i nawiązywanie kontaktów z ekspertami w danej dziedzinie może być przydatne, gdy kwestie albo pomysły są niejasne. Inne grupy specjalistów, które mogą być ukierunkowane na chorobę albo interwencję, takie jak personel pielęgniarstwa zrzeszony w strukturach EBMT, mogą

również stanowić użyteczny zasób. Komitet badań naukowych przy EBMT NG jest jedną z takich grup, która promuje współpracę z badaczami w celu zachęcania ich do prezentowania swoich pomysłów i aspiracji w zakresie badań naukowych w szerszym kontekście. Szczegółowe informacje można znaleźć na stronie internetowej: <http://www.ebmt.org/Contents/Nursing/WhoWeAre/NursingCommittees/Pages/default.aspx>.

16.4 Interpretowanie badań naukowych w zakresie pielęgniarstwa

W celu pomyślnej realizacji projektu – niezależnie od kryteriów, jakim podlega (audyt, ocena świadczeń albo badanie naukowe) – ważne jest zidentyfikowanie wszelkich już przeprowadzonych prac w dziedzinie będącej przedmiotem zainteresowania. Działania mające na celu określenie zakresu prac w postaci zidentyfikowania kluczowych odnośnych badań naukowych i dokonania krytycznej oceny dostępnej literatury ułatwią ustalenie aktualnego stanu wiedzy, a tym samym określenie, które badania mogą zostać wykorzystane jako punkt odniesienia dla dalszych prac (np. audytu w zakresie najlepszych praktyk). Umożliwią również zidentyfikowanie obszarów, w których istnieją luki w wiedzy, i zapewnią ukierunkowanie na obszary, w których badania naukowe mogą pomóc w zwiększeniu naszego zrozumienia.

Do interpretacji i oceny znaczenia badań naukowych w zakresie pielęgniarstwa konieczna jest znajomość różnych metodologii. Zapewni to potencjalnemu badaczowi pewność co do tego, czy wybrana metodologia i schemat badania były odpowiednie do udzielenia odpowiedzi na pytanie badawcze, a w konsekwencji narzędzie do oceny jakości i wiarygodności przedstawionych wyników.

Ocena jakości dostępnej literatury może być złożona i czasochłonna, ale dokładny przegląd może wpłynąć na kierunek i wybór metodologii prowadzonych w przyszłości badań naukowych. Dostępne są różne listy kontrolne, które mogą ułatwić ocenę badań naukowych, na przykład w oparciu o deklarację CONSORT (CONsolidated Standards Of Reporting Trials) określającą skonsolidowane normy sprawozdawczości w przypadku randomizowanych badań z grupą kontrolną (randomized controlled trial, RCT), narzędzia Programu Umiejętności Krytycznej Oceny (Critical Appraisal Skills Programme, CASP) i deklarację PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) określającą

preferowane elementy raportowania dla przeglądów systematycznych i metaanaliz. Opublikowany artykuł zwykle zawiera tytuł, streszczenie, wprowadzenie (w tym cele badania), metody (w tym oświadczenie o uzyskaniu aprobaty komisji bioetycznej), wyniki, dyskusję, potwierdzenie źródeł finansowania oraz część bibliograficzną. Streszczenie jest zwięzłe, a jednocześnie przekazuje kluczowe informacje i daje czytelnikowi wskazówkę, czy publikacja jest istotna dla danego obszaru zainteresowania. Główna część artykułu zawiera bardziej szczegółowy opis. Wprowadzenie powinno przykładowo zawierać przegląd wcześniejszej literatury, aby ustalić stan faktyczny i przedstawić uzasadnienie badania oraz wynikające z niego cele/założenia. Część dotycząca metodologii i wyników wymaga od czytelnika dokonania krytycznej oceny strategii doboru próby i rekrutacji. W stosownych przypadkach obejmuje to ocenę, czy prawidłowo dokonano obliczeń w celu zapewnienia, że do badania została włączona wystarczająca liczba uczestników, ocenę obliczeń mocy statystycznej koniecznej do zapewnienia istotnych wyników oraz metod gromadzenia danych i analizy wyników – czyli aspektów świadczących o ogólnej jakości metodologicznej, a tym samym o wiarygodności wyników badania. W części poświęconej dyskusji przedstawia się podsumowanie wyników oraz ich interpretację, często w porównaniu z innymi istotnymi badaniami naukowymi. Powinna ona również zawierać opis ograniczeń badania naukowego oraz jego znaczenie zarówno dla prowadzonych w przyszłości badań naukowych, jak i praktyki klinicznej.

Trudno jest perfekcyjnie przeprowadzić badanie naukowe; otwarta i krytyczna refleksja nad ograniczeniami pomoże ocenić wpływ na jakość i być może ważność uogólnienia wyników. Również sugestie dotyczące prowadzonych w przyszłości badań, których podjęcie może okazać się konieczne, oraz znaczenie dla praktyki klinicznej można wykorzystać jako walidację proponowanego badania naukowego. Przegląd piśmiennictwa może umożliwić zidentyfikowanie najnowszych prac i zapobiec powtórzeniom, a w przypadku starszych badań, które nadal są istotne, dostarczyć wielu informacji. Jeśli bibliografia zawiera głównie stare albo nieaktualne źródła, może to świadczyć o tym, że badanie naukowe oparto na zdezaktualizowanych informacjach albo że istnieje konieczność przeprowadzenia dalszych prac w obszarze danego zagadnienia. Podobnie odnotowanie artykułów opublikowanych w recenzowanych czasopismach będzie stanowić dowód potwierdzający znajomość literatury dotyczącej danego tematu.

16.5 Badania naukowe w zakresie pielęgniarstwa

16.5.1 Pytanie badawcze

Po zidentyfikowaniu tematu ogólnego ważne jest, aby doprecyzować go do bardziej szczegółowego obszaru zainteresowania. Zwroć się do bibliotekarza o pomoc w znalezieniu odpowiedniej literatury jako lektury podstawowej umożliwia lepsze zrozumienie tematu. W zawięzaniu zainteresowania może pomóc rozmowa ze współpracownikami na ten temat oraz współpraca z zespołem i korzystanie ze źródeł wsparcia opisanych wcześniej. Sformułowanie problemu badawczego polega na przekształceniu tematu w pytanie. Problem badawczy musi być jasny, ukierunkowany i etyczny – i oczywiście musi być możliwy do zbadania. Akronim „PICO” stanowi swego rodzaju przypomnienie stosowane do doprecyzowania pytania klinicznego (Ramka 16.2). Są to swego rodzaju ramy skłaniające do refleksji nad różnymi aspektami będącymi przedmiotem zainteresowania, które mają zostać zbadane. Formułowanie pytania na podstawie modelu PICO wymaga klarowności i szczegółowości, co pomaga w ukierunkowaniu na właściwe dowody do wykorzystania w praktyce. Pytanie musi być konkretne. Jaki rodzaj grupy pacjentów stanowi przedmiot zainteresowania? Czy istnieje konkretne badanie stosowane jako interwencja albo w szerokiej grupie? Jeśli oczekiwane są lepsze wyniki leczenia, jakie są przykłady takich wyników?

Ramka 16.2 PICO: Przykład roboczy, Aslam i Emmanuel (2010)

P: Pacjent, problem albo populacja	P: Biorcy allogenicznego HSCT
I: Interwencja	I: Opieka psychologiczna
C: Porównanie [ang. comparison]	C: Brak opieki psychologicznej
O: Wynik [ang. outcome]	O: Wpływ na trudności psychologiczne

Przykładowe pytanie sformułowane z wykorzystaniem modelu PICO:

W przypadku biorców allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (P), jaki jest wpływ psychologa w zespole wielospecjalistycznym (I) na trudności psychologiczne (O) w porównaniu z brakiem psychologa (C)?

16.5.2 Schematy badań naukowych w zakresie pielęgniarstwa

Po jasnym zdefiniowaniu pytania, kolejnym krokiem jest zidentyfikowanie odpowiedniej metodologii, aby najskuteczniej odpowiedzieć na pytanie. Schemat badania naukowego musi być adekwatny do samego problemu, a charakter problemu powinien nakierować wybór podejścia. Problemy badawcze mogą mieć charakter eksploracyjny (tj. bez postawionej a priori teorii dotyczącej wyników) z zamiarem zbadania zjawiska, o którym niewiele wiadomo, i jego postrzegania przez grupę osób. Tego typu pytania same w sobie są odpowiednie do wywiadów pogłębionych i jakościowego podejścia badawczego. Jeśli pytanie badawcze dotyczy na przykład skuteczności nowej interwencji, być może w porównaniu ze standardową opieką, bardziej odpowiednie może okazać się randomizowane badanie z grupą kontrolną.

Dwie nadrzędne kategorie badań to badania podstawowe, służące uzyskaniu danych empirycznych (np. w oparciu o badania laboratoryjne), których prawdopodobnie nie da się natychmiast przełożyć na praktykę kliniczną, oraz badania stosowane, które zwykle w sposób bezpośredni odnoszą się do warunków klinicznych. Badania naukowe w zakresie pielęgniarstwa mają zwykle charakter badań stosowanych.

Badania naukowe można również podzielić na eksperymentalne albo nieeksperymentalne. Sugerowanym złotym standardem w zakresie pozyskiwania dowodów jest eksperymentalne podejście typowe dla RCT, jednakże zastosowanie tego podejścia nie zawsze jest możliwe albo odpowiednie, przykładowo w przypadku, gdy randomizacja może być nieetyczna. Nie oznacza to jednak, że badania inne niż RCT nie są użyteczne; wręcz przeciwnie – dobrze przeprowadzone badanie naukowe zawsze wzbogaci bazę wiedzy, a badania prowadzone w oparciu o bardziej eksploracyjne metodologie często stanowią podstawę badań klinicznych. Typowe podejścia w przypadku badań naukowych w zakresie pielęgniarstwa obejmują badania opisowe albo eksploracyjne (np. z wykorzystaniem kwestionariuszy), badania korelacji oraz podejścia zarówno eksperymentalne, jak i quasi-eksperymentalne.

16.5.3 Przegląd piśmiennictwa

Przy stale rosnącej liczbie opracowywanych i publikowanych badań możliwe jest, że odpowiedzi na pytania badawcze już istnieją, ale czasami brakuje im zwięźcenia, krytycznej oceny oraz interpretacji poszczególnych badań łącznie w jednym dokumencie.

Wówczas z pomocą przychodzą przeglądy piśmiennictwa, które mają na celu zidentyfikowanie bazy dowodów naukowych i same w sobie stanowią źródła badań naukowych. Nastąpił wzrost liczby przeglądów systematycznych w dziedzinie opieki pielęgniarstwa. Zastosowano w nich strategie mające na celu ograniczenie stronniczości oraz systematyczną krytyczną ocenę i podsumowanie istotnych badań będących przedmiotem zainteresowania (Greener i Grimshaw 1996). Oznacza to zdefiniowanie celów przeglądu, kryteriów włączenia do badania, zorganizowane podejście do przeszukiwania baz danych oraz jasno zdefiniowaną metodę krytycznej oceny, analizy i późniejszej syntezy danych. Przeglądy systematyczne mogą potencjalnie łączyć wyniki badań uzyskane z pojedynczych mniejszych badań, aby zapewnić bardziej ogólny przegląd obserwacji, w przypadku których wykrycie „mniej istotnych” obserwacji może być ułatwione albo utrudnione. Ramka 16.3 zawiera opis dwóch przykładowych przeglądów systematycznych w kontekście HSCT.

Ramka 16.3 Przeglądy systematyczne w przypadku HSCT

W przeglądzie autorstwa Chaudhry i wsp. (2016) przeanalizowano częstość występowania i skutki zapalenia błony śluzowej jamy ustnej (oral mucositis, OM) u pacjentów poddanych allogenicznym HSCT oraz ich związek ze schematami kondycjonowania, dokonując przeglądu 395 pacjentów w ośmiu spełniających kryteria kwalifikacyjne badaniach dotyczących schematu mieloablacyjnego i 245 pacjentów w sześciu spełniających kryteria kwalifikacyjne badaniach dotyczących schematu kondycjonowania o zmniejszonej intensywności (reduced-intensity conditioning, RIC). Ciężkie zapalenie błony śluzowej (definiowane jako stopnia od 2 do 4 albo stopnia 3 i 4, w zależności od definicji ciężkości przyjętej w badaniach) wystąpiło u 79,7% pacjentów leczonych z zastosowaniem schematu mieloablacyjnego i 71,5% pacjentów leczonych z zastosowaniem schematu kondycjonowania o zmniejszonej intensywności. Schematy RIC skutkowały wysoką częstością występowania OM podobną do tej zaobserwowanej w przypadku schematów MA.

Riley i wsp. (2015) dokonali przeglądu rezultatów krioterapii jamy ustnej u pacjentów z nowotworem poddawanych leczeniu. W tym celu przeanalizowali 14 RCT z udziałem 1280 uczestników. Po podaniu dużych dawek melfalanu przed HSCT krioterapia powoduje znaczne ograniczenie występowania zapalenia błony śluzowej jamy ustnej. Jednakże określenie skali tego ograniczenia nie było możliwe.

16.5.4 Badania ilościowe, jakościowe i mieszane

Badania na ogół dzielą się na trzy grupy – ilościowe, jakościowe i prowadzone metodami mieszanymi. Badania ilościowe są ukierunkowane w szczególności na zbadanie teorii i zależności pomiędzy zmiennymi (czynniki, które ulegają zmianie w ramach schematu badania, np. płyn do płukania jamy ustnej w przypadku pielęgnacji jamy ustnej, albo na które wpływ mają takie zmiany, np. nasilenie bólu w jamie ustnej/zapalenia błon śluzowych), a narzędzia pomiarowe (np. skala oceny bólu) dostarczają danych liczbowych, które można poddać analizie statystycznej (Creswell 2014). Przykłady schematów ilościowych obejmują badania umożliwiające gromadzenie danych liczbowych, takie jak badania doświadczalne czy badania kliniczne (często sponsorowane przez firmy farmaceutyczne albo grupy akademickie, które koordynują projekty badawcze), badania obserwacyjne (analizy częstości występowania) i badania ankietowe obejmujące pytania zamknięte (z wykorzystaniem kwestionariuszy; przeprowadzane osobiście, przez Internet albo telefonicznie). Po drugiej stronie spektrum znajdują się badania jakościowe, które są ukierunkowane na zrozumienie doświadczeń i znaczenia dla ludzi, również w określonym kontekście (Kielmann i wsp. 2011). Badacze stosujący te metody nie stawiają żadnej teorii, na której mogliby oprzeć swoją pracę; raczej mogą wykorzystać uzyskane przez siebie wyniki do opracowania teorii. Przykłady źródeł danych jakościowych obejmują wywiady, grupy fokusowe i dane wtórne (takie jak pisemne sprawozdania albo raporty). Zarówno podejście ilościowe, jak i jakościowe mają swoje zalety i wady, a nowsze podejście do badań naukowych w oparciu o metody mieszane plasuje się gdzieś pomiędzy tymi dwoma krańcami spektrum. Połączenie jakościowych i ilościowych metod gromadzenia danych ma na celu wykorzystanie zalet każdego z tych podejść, tak aby zapewnić wiarygodną metodę walidacji i analizy obserwacji. Metody mieszane można stosować w ramach samego badania albo całego programu badawczego, czego przykład przedstawiono w Ramce 16.4.

Ramka 16.4 Badania prowadzone metodami mieszanymi w kontekście HSCT

Niederbacher i wsp. (2012) badali jakość życia (quality of life, QoL) po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT). Czterdziestu czterech pacjentów monitorowano i poddawano obserwacji kontrolnej przez co najmniej trzy miesiące po przeszczepie. Jakość życia wszystkich pacjentów oceniano za pomocą kwestionariusza oceny czynnościowej leczenia choroby przewlekłej w przypadku przeszczepienia szpiku kostnego (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Bone Marrow Transplantation; wersja 4), a z siedmioma uczestnikami przeprowadzono częściowo ustrukturyzowane wywiady ukierunkowane na problem. Autorzy porównali wyniki uzyskane z części ilościowej i jakościowej w oparciu o triangulację – metodę mającą na celu zwiększenie wiarygodności obserwacji poprzez zastosowanie co najmniej dwóch niezależnych pomiarów (Bryman 2008). Wyniki sugerują, że <25% osób było bardzo zadowolonych z jakości swojego życia, przy czym kobiety uzyskały wyniki niższe niż mężczyźni. Wyniki wykazały dodatnią korelację między okresem po HSCT a QoL ($r_s = 0,338$; $P = 0,025$), zwłaszcza w odniesieniu do aspektów życia społecznego/rodzinnego ($r_s = 0,411$; $P = 0,006$) i samopoczucia emocjonalnego ($r_s = 0,306$; $P = 0,043$). Wywiady wykazały jednak zależność i niezdolność do pracy, ale także uznanie wsparcia ze strony rodziny i pracowników ochrony zdrowia oraz zmianę priorytetów. Stosując podejście oparte o metody mieszane, autorzy byli w stanie stwierdzić poprzez porównanie, że w części ilościowej i jakościowej badania uzyskano analogiczne wyniki.

16.5.5 Klasyfikacja badań według czasu

Badania naukowe można również podzielić na kategorie według czasu ich trwania albo tego, kiedy były prowadzone. Może to obejmować badania retrospektywne, badania prospektywne oraz badania przekrojowe i długoterminowe.

16.5.6 Schemat badania przekrojowego

Badanie przekrojowe to badanie obserwacyjne, w ramach którego gromadzi się dane uzyskane w grupie podobnych osób (kohorty) albo reprezentatywnej populacji w określonym terminie bądź w określonym przedziale czasu. Może ono mieć charakter opisowy i służyć do oceny określonych trudności związanych z chorobą albo leczeniem w określonej populacji. Badanie przekrojowe jest szybkie i łatwe do przeprowadzenia oraz odpowiednie do stawiania hipotez, a przykład takiego badania przedstawiono w Ramce 16.5. Jego wadą jest trudność w określeniu początku osiągnięcia punktu końcowego oraz w interpretacji zależności.

Ramka 16.5 Badania przekrojowe w kontekście HSCT

Dyer i wsp. (2016) ocenili funkcjonowanie seksualne 421 australijskich pacjentów po HSCT (57% mężczyzn, 43% kobiet) i zgłosili brak aktywności seksualnej u 12% zarówno mężczyzn, jak i kobiet po zabiegu, a także problemy seksualne u 51% aktywnych seksualnie mężczyzn i 66% aktywnych seksualnie kobiet po zabiegu. Mężczyźni zgłaszali zaburzenia erekcji (80%) i obniżenie libido (62%), a kobiety po zabiegu zgłaszały utratę libido (83%), ból podczas stosunku (73%), suchość pochwy (73%), mniejszą przyjemność z seksu (68%), zwężenie pochwy (34%) i podrażnienie pochwy (26%). Autorzy zbadali również powiązania i stwierdzili, że wiek i cGVHD są istotnie związane z zaburzeniami funkcji seksualnych. Jednakże to badanie jest jak do tej pory największe; wadą tego badania jest to, że nie zostało ocenione prospektywnie. Ostatecznie określenie zmian w zakresie funkcji seksualnych w czasie nie jest możliwe. W przypadku niektórych punktów końcowych lepszy może okazać się schemat prospektywny.

16.5.7 Schemat badania długoterminowego

Badanie długoterminowe stanowi alternatywę dla badania przekrojowego, ponieważ dane dotyczące *tych samych* uczestników gromadzone są wielokrotnie

w okresie trwania badania. W rezultacie badania długoterminowe mogą trwać wiele lat, a nawet dziesięcioleci, w zależności od celów badania. Przykład badania długoterminowego przedstawiono w Ramce 16.6.

Ramka 16.6 Badanie długoterminowe w kontekście HSCT

Kupst i wsp. (2002) podjęli prospektywne badanie długoterminowe dotyczące poznawczego i psychospołecznego funkcjonowania u pacjentów pediatrycznych poddawanych HSCT. Dzieci oceniano trzykrotnie: przed HSCT, po roku od HSCT i po dwóch latach od HSCT. 153 dzieci i nastolatków oceniano przed HSCT oraz po roku od HSCT, przy czym w przypadku 74 dzieci dostępne były dane obejmujące dwa lata. Analizy długoterminowe danych uzyskanych z testu inteligencji Wechslera przeprowadzono w przypadku 100 dzieci (długoterminowy test dokładny) i 52 dzieci (analiza wariancji dla pomiarów wielokrotnych). Wyniki oceny funkcjonowania poznawczego wykazały (1) stabilność wyników testów inteligencji w czasie oraz (2) funkcjonowanie poznawcze przed HSCT jako najsilniejszy czynnik prognostyczny. Wyniki oceny funkcjonowania psychospołecznego wykazały na (1) niską częstość występowania problemów behawioralnych i społecznych, (2) stabilność funkcjonowania w czasie oraz (3) funkcjonowanie przed HSCT jako silny czynnik rokowniczy późniejszego funkcjonowania.

16.5.8 Schemat badania prospektywnego

Schemat badania prospektywnego to szczególnie rodzaj badania obserwacyjnego, który obejmuje obserwację kontrolną grupy podobnych osób (kohorty) w czasie, a w idealnych warunkach włączanie uczestników do badania rozpoczyna się przed ekspozycją (punkt początkowy); następnie obserwację kontrolną prowadzi się przez pewien okres (długoterminowo) w celu określenia, czy i w jaki sposób ekspozycja (np. HSCT) wpływa na wyniki. W ten sposób można zidentyfikować więcej powiązań między czynnikami ryzyka a wynikami – przykłady badań prospektywnych przedstawiono w Ramce 16.7.

Ramka 16.7 Badania prospektywne w kontekście HSCT

Syrjala i wsp. (2008) opisali najbardziej rozciągnięte w czasie badanie długoterminowe dotyczące zmian w zakresie funkcji seksualnych w ciągu pięciu lat po HSCT, w którym pięć lat po przeszczepie stwierdzono występowanie problemów seksualnych u 46% mężczyzn i 80% pacjentek. Zarówno u mężczyzn, jak i kobiet po sześciu miesiącach od przeszczepu nastąpił spadek średniej aktywności seksualnej w porównaniu z okresem przed przeszczepieniem. W przypadku kobiet po pięciu latach nie odnotowano poprawy względem stanu stwierdzonego po sześciu miesiącach od przeszczepu. U mężczyzn istotna poprawa nastąpiła po dwóch latach. Wadą tego badania jest pomiar w punkcie początkowym wykonywany przed przeszczepieniem; najlepiej byłoby, gdyby pomiar w punkcie początkowym został wykonany przed chemioterapią indukcyjną.

Crooks i wsp. (2014) ustalili, czy zastosowanie jednoelementowego narzędzia przesiewowego i listy nieprawidłowości umożliwia monitorowanie trudności emocjonalnych i relacji pacjentów. Wszyscy kolejni pacjenci skierowani na zabieg przeszczepienia alogenicznego w okresie od 15 stycznia 2012 r. do 17 grudnia 2012 r., którzy wyrazili świadomą zgodę po otrzymaniu stosownych informacji, otrzymali pakiet zawierający krótki arkusz danych demograficznych, termometr dystresu i listę problemów. Ostateczna liczebność próby wynosiła 37 pacjentów; średni wiek wynosił około 54 lata, zakres – od 32 do 66 lat, a mężczyzn było więcej (62%) niż kobiet (38%). Trudności emocjonalne oceniano podczas rozmowy o przeszczepie, przy wypisie ze szpitala oraz po trzech i sześciu miesiącach od wypisu. Przyjmując za kryterium wartość progową dystresu wynoszącą 4, u 59% osób stwierdzono klinicznie istotne trudności emocjonalne w punkcie czasowym 1, u 58% przy wypisie, u 43% po trzech miesiącach i u 19% po sześciu miesiącach. Wyniki pokazują zastosowanie jednoelementowego narzędzia przesiewowego i listy problemów w celu monitorowania trudności psychospołecznych w czasie jako potencjalnej metody koordynacji opieki w celu rozwiązania problemów.

16.5.9 Schemat badania retrospektywnego

Badanie retrospektywne polega na analizie „wstecznej” przeprowadzanej zazwyczaj poprzez przegląd dokumentacji pacjentów albo badań rejestrowych. Umożliwia zestawienie informacji i zbadanie zmiennych w odniesieniu do punktu końcowego (np. czasu przeżycia), który jest ustalany na etapie sporządzania protokołu na początku badania. Metodologia ta jest przydatna, jeśli wynik będący przedmiotem zainteresowania jest nietypowy, a badanie prospektywne byłoby zbyt duże i niemożliwe do przeprowadzenia. Badania retrospektywne można przeprowadzić przed rozpoczęciem bardziej ukierunkowanego badania prospektywnego w celu uzasadnienia wybranego obszaru badań. Przykład badania retrospektywnego przedstawiono w Ramce 16.8.

Ramka 16.8 Badanie retrospektywne w kontekście HSCT

Aoudjhane i wsp., działając w imieniu Grupy Roboczej ds. Ostrej Białaczki przy EBMT (2005), porównali wyniki uzyskane w przypadku pacjentów, u których zastosowano schemat kondycjonowania o zmniejszonej intensywności (reduced-intensity conditioning, RIC) przed HSCT od dawcy zgodnego w zakresie HLA, z wynikami uzyskanymi w przypadku pacjentów, u których zastosowano schemat mieloablacyjny (MA) przed HSCT, w populacji pacjentów z ostrą białaczką mieloblastyczną (acute myeloblastic leukemia, AML) w wieku powyżej 50 lat. Wyniki uzyskane w przypadku 315 RIC porównano retrospektywnie z wynikami uzyskanymi w przypadku 407 biorców HSCT poddanych MA. W analizie wielowymiarowej częstość występowania ostrej postaci GvHD (stopnia II–IV) i śmiertelność okołoprzeszczepowa była znacznie zmniejszona (odpowiednio $P = 0,01$ i $P < 10^{-4}$), a częstość występowania nawrotów była istotnie wyższa ($P = 0,003$) po przeszczepieniu z zastosowaniem RIC. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w zakresie przeżycia wolnego od białaczki pomiędzy tymi dwiema grupami. Wyniki te mogą stanowić podstawę prospektywnych badań porównujących RIC z innymi strategiami leczenia AML u pacjentów w podeszłym wieku.

16.6 Kwestie etyczne w badaniach naukowych w zakresie pielęgniarstwa

Ochrona uczestników stanowi kwestię nadrzędną przez cały czas trwania badania naukowego. Wytyczne dotyczące etycznego prowadzenia badań klinicznych są dostępne zarówno na poziomie lokalnym w instytucjach, jak i na poziomie krajowym i międzynarodowym, a opierają się one na kluczowych dokumentach, takich jak Kodeks norymberski (1996) i Deklaracja Helsińska (2002). Metody ochrony praw człowieka obejmują proces pozyskiwania świadomej zgody od każdego potencjalnego uczestnika badania, a także weryfikację każdego badania i jego dokumentacji przez niezależną komisję bioetyczną.

Proces wyrażania świadomej zgody jest czymś więcej niż tylko złożeniem podpisu na dokumencie. Uczestnicy muszą mieć świadomość konsekwencji udziału w badaniu, potencjalnych zagrożeń i korzyści, prawa do zapewnienia anonimowości i ochrony prywatności, dobrowolności swojego udziału oraz prawa do wycofania zgody na udział w badaniu w dowolnym momencie bez ponoszenia negatywnych konsekwencji. Informacje te zwykle znajdują się w arkuszu informacyjnym dla uczestnika i powiązany formularz zgody. Są to dokumenty, które również poddaje się weryfikacji przez niezależną komisję bioetyczną. Potencjalni uczestnicy powinni otrzymać te dokumenty i mieć czas zarówno na ich przeczytanie, jak i przyswojenie informacji, z możliwością ich omówienia i zadawania pytań, tak aby zapewnić całkowite i pełne zrozumienie wszystkich aspektów badania. Jednakże celem komisji bioetycznych podczas oceny badań przed wydaniem zgody na ich prowadzenie jest zapewnienie, że uwzględnione zostaną interesy uczestnika. Obejmuje to ocenę, czy badanie jest etyczne, ocenę kompletności i adekwatności dokumentów, takich jak informacja dla uczestnika i formularz zgody, a także przegląd schematu badania w celu zapewnienia jego prawidłowego przebiegu.

Względy etyczne w badaniach naukowych w zakresie pielęgniarstwa są niekiedy dość złożone, a w tym rozdziale opisano jedynie ich uproszczony przegląd. Wymóg uzyskania zgody na prowadzenie badania naukowego należy omówić na poziomie lokalnym z jednostkami badawczo-rozwojowymi albo z sekretarzem miejscowej komisji bioetycznej, który zazwyczaj będzie w stanie udzielić wskazówek

dotyczących rodzajów zgód w zależności od rodzaju podejmowanych badań naukowych. W niektórych przypadkach może to również obejmować uzyskanie zgody krajowych organów regulacyjnych. Nie należy podejmować badania naukowego do czasu uzyskania i udokumentowania wszystkich wymaganych zgód. Proces uzyskiwania zgody może być długotrwały, jeśli konieczne będzie wprowadzenie zmian w dokumentach albo nawet protokołach badawczych w celu uwzględnienia kwestii zgłoszonych przez organy zatwierdzające. Tę możliwość opóźnienia należy wziąć pod uwagę podczas planowania badania naukowego.

16.7 Podsumowanie

Jednym z kluczowych czynników w przypadku badań naukowych w zakresie pielęgniarstwa jest dążenie do uzyskania wyników i poszerzenia naszej bazy wiedzy w sposób, który można szybko przełożyć na praktykę kliniczną. W szybko rozwijającej się dziedzinie, jaką jest HSCT, badania naukowe pomagają dostarczyć dowodów, na których można oprzeć standardy opieki, pomagając w ten sposób zapewnić bezpieczeństwo i skuteczność naszej praktyki w przypadku bardzo wrażliwej populacji pacjentów. Planowanie potencjalnego badania naukowego jest często aspektem pracy pochłaniającym najwięcej czasu. Konieczne jest jednak dokonanie tego w odpowiedni sposób, tak aby zapobiec opóźnieniom na dalszych etapach (np. w trakcie procesu uzyskiwania zgody komisji bioetycznej). Z tego powodu stanowczo zaleca się pracę zespołową, podobnie jak uzyskanie wsparcia ekspertów/doświadczonych badaczy. Szczegółowe informacje dotyczące wszystkich aspektów procesu badawczego wykraczają poza zakres tego rozdziału; jego celem jest natomiast dostarczenie wskazówek dotyczących głównych koncepcji, które wymagają przemyślenia w celu pomyślnej realizacji projektu. Badania naukowe stanowią nieodłączny element przyszłości HSCT, a jako wykwalifikowany personel pielęgniarstwa mamy obowiązek dbać o naszych pacjentów poprzez zaangażowanie się w każdy możliwy sposób. Na koniec należy pamiętać, że negatywne wyniki mogą okazać się tak samo przydatne, jak pozytywne – o ile nie bardziej; nie należy pozwolić, aby uzyskanie takich wyników zniechęciło nas do publikacji.

Bibliografia

- Aoudjhane M, Labopin M, Gorin NC, Shimoni A, Ruutu T, Kolb H-J, Frasson F, Boiron JM, Yin JL, Finke J, Shouten H, Blaise D, Falda M, Fauser AA, Esteve J, Polge E, Slavin S, Niederwieser D, Nagler A, Rocha V. Comparative outcome of reduced intensity and myeloablative conditioning regimen in HLA identical sibling allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for patients older than 50 years of age with acute myeloblastic leukaemia: a retrospective survey from the acute leukemia working party (ALWP) of the European group for blood and marrow transplantation (EBMT). *Leukemia*. 2005;19:2304–12.
- Aslam S, Emmanuel P. Formulating a researchable question: a critical step for facilitating good clinical research. *Indian J Sex Transm Dis*. 2010;31(1):47–50.
- Bryman A. *Social research methods*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2008.
- Chaudhry HM, Bruce AJ, Wolf RC, Litzow MR, Hogan WJ, Patnaik MS, Kremers WK, Phillips GL, Hashmi SK. The incidence and severity of oral mucositis among allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients: a systematic review. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(4):605–16.
- Creswell JW. *Research design: qualitative, quantitative and mixed methods approaches*. 4th ed. London: Sage; 2014.
- Crooks M, Seropian S, Bai M, McCorkle R. Monitoring patient distress and related problems before and after hematopoietic stem cell transplantation. *Palliat Support Care*. 2014;12(1):53–61.
- Declaration of Helsinki. (As amended in Tokyo, Venice, Hong Kong and Somerset West and Edinburgh) October 2000; 2002.
- Dyer G, Gilroy N, Bradford J, Brice L, Kabir M, Greenwood M, Larsen SR, Moore J, Hertzberg M, Kwan J, Brown L, Hogg M, Huang G, Tan J, Ward C, Kerridge I. A survey of fertility and sexual health following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in New South Wales, Australia. *Br J Haematol*. 2016;172(4):592–601.
- Greener J, Grimshaw J. Using meta-analysis to summarise evidence within systematic reviews. *Nurse Res*. 1996;4:27–38.
- Kielmann K, Cataldo F, Seely J. *Introduction to qualitative research methodology*. Manual, UK.Gov website; department for international development; 2011.
- Kupst MJ, Penati B, Debban B, Camitta B, Pietryga D, Margolis D, Murray K, Casper J. Cognitive and psychosocial functioning of pediatric hematopoietic stem cell transplant patients: a prospective longitudinal study. *Bone Marrow Transplant*. 2002;30:609–17.
- Molassiotis A. Nursing research within bone marrow transplantation in Europe: an evaluation. *Eur J Cancer Care*. 1997;6(4):257–61.
- Niederbacher S, Them C, Pinna A, Vittadello F, Mantovan F. Patients' quality of life after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: mixed-methods study. *Eur J Cancer Care*. 2012;21(4):548–59.
- Riley P, Glenny AM, Worthington HV, Littlewood A, Clarkson JE, McCabe MG. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: oral cryotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;12:CD011552. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011552.pub2>.

- Syrjala KL, Kurland BF, Abrams JR, Sanders JE, Heiman JR. Sexual function changes during the 5 years after high-dose treatment and hematopoietic cell transplantation for malignancy, with case-matched controls at 5 years. *Blood*. 2008;111(3):989–96.
- The Nuremberg Code. *Br Med J*. 1996;313:1448. [https:// doi.org/10.1136/bmj.313.7070.1448](https://doi.org/10.1136/bmj.313.7070.1448).
- Twycross A, Shorten A. Service evaluation, audit and research: what is the difference? *Evid Based Nurs*. 2014;17(1):65–6.

Otwarty dostęp Niniejszy rozdział jest udostępniany na warunkach licencji Creative Commons Attribution 4.0 International (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), która zezwala na wykorzystywanie, udostępnianie, dostosowywanie, rozpowszechnianie i powielanie na dowolnym nośniku i w dowolnym formacie, pod warunkiem odpowiedniego wskazania oryginalnych autorów i źródła, podania łącza do licencji Creative Commons i wskazania, czy wprowadzono jakieś zmiany.

Obrazy czy inne materiały podmiotów zewnętrznych zawarte w tym rozdziale są objęte licencją Creative Commons dotyczącą rozdziału, o ile nie wskazano inaczej w przypadku konkretnego materiału. Jeżeli materiały nie są objęte licencją Creative Commons dotyczącą rozdziału, a ich zamierzone zastosowanie nie jest dozwolone na mocy przepisów ustawowych albo przekracza dozwolone wykorzystanie, należy uzyskać zgodę bezpośrednio od posiadacza praw autorskich.

