



Zdravotně  
sociální fakulta  
Faculty of Health  
and Social Sciences

Jihočeská univerzita  
v Českých Budějovicích  
University of South Bohemia  
in České Budějovice

## Transplantace kostní dřeně, její historický vývoj a současné trendy

# DIPLOMOVÁ PRÁCE

Studijní program: OŠETŘOVATELSTVÍ

**Autor:** Bc. Eva Cimbálníková

**Vedoucí práce:** PhDr. Andrea Hudáčková, Ph.D.

České Budějovice 2019

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že svoji diplomovou práci s názvem „Transplantace kostní dřeně, její historický vývoj a současné trendy“ jsem vypracovala samostatně pouze s použitím pramenů v seznamu citované literatury.

Prohlašuji, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění souhlasím se zveřejněním své diplomové práce, a to v nezkrácené podobě elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejích internetových stránkách, a to se zachováním mého autorského práva k odevzdanému textu této kvalifikační práce. Souhlasím dále s tím, aby toutéž elektronickou cestou byly v souladu s uvedeným ustanovením zákona č. 111/1998 Sb. zveřejněny posudky školitele a oponentů práce i záznam o průběhu a výsledku obhajoby diplomové práce. Rovněž souhlasím s porovnáním textu mé diplomové práce s databází kvalifikačních prací Theses.cz provozovanou Národním registrem vysokoškolských kvalifikačních prací a systémem na odhalování plagiátů.

V Českých Budějovicích, dne 13. 5. 2019 .....

## **Poděkování**

Děkuji své vedoucí, PhDr. Andree Hudáčkové, Ph.D. za trpělivé vedení mé diplomové práce, za její cenné rady a připomínky. Dále děkuji staniční sestře Jitce Procházkové za ochotnou spolupráci během mé odborné stáže na Interní hematologické a onkologické klinice Fakultní nemocnice Brno Bohunice.

# **Transplantace kostní dřeně, její historický vývoj a současné trendy**

## **Abstrakt**

Transplantace kostní dřeně souhrnněji řečeno krvevorných buněk je v současnosti jednou z moderních léčebných metod, které se využívají v případě poruchy krvevornosti uvnitř kosti. Nejčastějším důvodem k provedení transplantace jsou leukémie, lymfomy, dále anémie, vrozené metabolické poruchy, autoimunitní onemocnění nebo některé solidní nádory. Díky transplantaci krvevorných buněk se podaří zvýšit šanci na vyléčení u více než 50 % pacientů s onkologickým onemocněním.

Předkládaná diplomová práce je zpracována teoretickou formou, cílem je uvést důležité body, které vedly k rozvoji této dnes velmi využívané léčby a důkladný popis současných trendů v oblasti transplantací krvevorných buněk, které jsou v našich transplantacích centrech téměř shodné jako ve světě. Dalším cílem je popsat úlohu všeobecné sestry při ošetrovatelské péči o pacienta před a po transplantaci krvevorných buněk. Práce je zaměřena na stěžejní oblasti problematiky transplantací krvevorných buněk a je rozčleněna na několik částí. První část se zabývá všeobecným popisem tématu, představuje stručné seznámení s transplantací krvevorných buněk, základní rozdělení, historické i současné indikace a stručný úvod dodnes používaných trendů. Důkladně popisuje oblast registru dárců kostní dřeně, na jehož základě se vybírá vhodný nepříbuzný dárcce. Druhá část práce se zabývá popisem historického vývoje od prvopočátků, po vývoj v poválečném období, rozvoj v 70. a 80. letech minulého století a dále od 90. let 20. století až po současnost. Třetí část se zaměřuje na současné způsoby provedení odběru krvevorných buněk a následné transplantace, důkladně popisuje, jakým způsobem lze krvevorné buňky darovat, jaká je příprava pacienta na transplantaci, jak transplantace probíhá a co pacienta čeká v časném potransplantačním období. Čtvrtá část se zaměřuje na ošetrovatelskou péči, důkladně uvádí, jaká je úloha sestry v ošetrovatelské péči před a po transplantaci krvevorných buněk, jaké zásady musí sestra dodržovat, důkladně popisuje úlohu sestry při aplikaci transplantátu. Dále popisuje dietní a důležitá režimová opatření, která musí pacient po transplantaci dodržovat. Poslední část se zaměřuje na oblast komplikací, které mohou po transplantaci krvevorných buněk nastat.

Potřebná data byla získána prostřednictvím důkladného studia odborné české i zahraniční monografie a vědeckých periodik. K získání dat výrazně přispěla absolvovaná

stáž na Interní hematologické a onkologické klinice Fakultní nemocnice Brno Bohunice. Poznatky týkající se ošetrovatelské péče byly získány zejména studiem ošetrovatelských standardů. Tato diplomová práce poukazuje na to, jakou důležitou roli hraje transplantace krvetvorných buněk jakožto způsob léčby převážně hematoonkologických onemocnění v současné medicíně a jaké jsou nejdůležitější role sestry při ošetrovatelské péči u transplantovaných pacientů.

Diplomová práce poskytuje komplexní pohled na problematiku transplantací krvetvorných buněk a popisuje stěžejní oblasti, které jsou považovány za důležité. Zaměřuje se na historický vývoj a popis současných trendů, díky kterým lze transplantologii považovat za vysoce odborný a špičkový obor. Vyzdvihuje hlavní role sestry při ošetrovatelské péči, která musí být odborná, kvalifikovaná, pečlivá, ohleduplná a individualizovaná. Výsledky z výzkumného šetření mají poskytnout odborné i laické veřejnosti dostatek informací o problematice transplantací krvetvorných buněk.

**Klíčová slova:** kostní dřeň; transplantace; krvetvorná buňka; histokompatibilita; chemoterapie

# **The transplantation of bone marrow, its historical progress and trends of the present**

## **Abstract**

The transplantation of bone marrow – more generally said of hematopoietic cells – is in the present time one of the modern therapeutical methods used in cases of malfunction of haematogenesis inside of the bone. The usual reason for going through with transplantation is leukemia, lymphomas, also anemia, congenital metabolic disorders, autoimmune disorders or some of the solid tumors. Thanks to the transplantation of hematopoietic cells, it is possible to heighten the chance of restoration in more than 50 % of patients suffering from oncological disease.

The submitted thesis is processed in theoretical form, its goal is to present the important points leading to progress of this presently very much used treatment and also thorough description of present trends in the area of transplantation of hematopoietic cells, that are almost identical in local transplantation centers as they are in the world. Another goal is to describe the role of a general nurse during providing of the care for a patient before and after transplantation of hematopoietic cells. The thesis is focused on the key areas of the issues of transplantation of hematopoietic cells and it is divided into several parts. The first part deals with the general description of the topic, it presents short introduction into the transplantation of hematopoietic cells, the basic division, historical and current indications and short preamble into today's trends. It describes closely the area of the registry of the bone marrow donors, which is the basis for the choosing of the suitable unrelated donor. The second part of the thesis deals with the description of historical progress since the very beginnings, through the progress during postwar period, the development of 70s and 80s of the previous century and also the 90s of the 20th century up until the present day. The third part is focused on current methods of collection of hematopoietic cells and following transplantation, it also describes closely the ways of donating hematopoietic cells, the preparation of the patient for transplantation, the course of transplantation and what should the patient prepare for during the early posttransplantation period. The fourth part is focused on nursing, it states thoroughly the role of a nurse in the nursing care before and after transplantation of hematopoietic cells, the principles a nurse has to abide by, and it also closely describes the role of a nurse

during transplant application. It also describes dietary and important regimen measures the patient is set to follow after transplantation. The last part is focused especially on complications that are possible after hemopoetic cells transplantation.

The necessary data have been obtained through thorough study of professional Czech and foreign monographs and scientific periodicals. The acquisition of the data was significantly contributed to by the attended internship in Internal hematological and oncological clinic of the Faculty hospital Brno Bohunice. The findings regarding nursing were obtained especially by the study of nursing standards. This thesis points out the important role of transplantation of hemopoetic cells as a method of treatment predominantly of haemoncological illnesses in current medicine and the most important roles of a nurse during the nursing of transplantation patients.

The thesis provides a comprehensive overview on the issue of transplants of the hematopoietic cells and describes key areas that are considered as important. It focuses on the historical progress and the description of present trends thanks to which the transplantology can be considered as a highly professional and top field. It also highlights the main roles of a nurse during nursing that must be professional, qualified, meticulous, considerate and individualized. The results of the survey are supposed to provide the professional and amateur public enough information about the issue of transplantation of the hematopoietic cells.

**Key words:** bone marrow; transplantation; hematopoietic cell; histocompatibility; chemotherapy.

# Obsah

<b>Úvod .....</b>	<b>10</b>
<b>Cíl .....</b>	<b>12</b>
<b>Metodika .....</b>	<b>13</b>
<b>1 Úvod do oblasti transplantace kostní dřeně .....</b>	<b>15</b>
1.1 Anatomie .....	15
1.2 Transplantace krvetvorných buněk .....	17
1.2.1 Typy transplantací .....	20
1.2.2 Indikace pro transplantaci kostní dřeně .....	22
1.2.3 Odběr krvetvorných buněk .....	25
1.2.4 Výběr vhodného dárce .....	26
1.2.5 Registr dárců kostní dřeně .....	28
<b>2 Historie transplantace kostní dřeně .....</b>	<b>32</b>
2.1 Počátky transplantace kostní dřeně .....	32
2.2 Období 70. a 80. let 20. století .....	34
2.3 Období 90. let 20. století .....	36
2.4 Objev hematopoetických buněk .....	37
2.5 Objev histokompatibility .....	38
<b>3 Metody provedení transplantace krvetvorných buněk .....</b>	<b>40</b>
3.1 Způsoby darování krvetvorných buněk .....	41
3.1.1 Odběr krvetvorných buněk z kostní dřeně .....	43
3.1.2 Odběr krvetvorných buněk z periferní krve .....	47
3.1.3 Darování pupečnickové krve .....	53
3.1.4 Darování od nezletilého dárce a trendy ve využívání alternativních dárců .....	58
3.2 Předtransplantační přípravné režimy .....	60
3.2.1 Myeloablativní přípravný režim .....	61
3.2.2 Redukovaný přípravný režim .....	62
3.2.3 Nemyeloablativní režimy .....	63
3.3 Postup při transplantaci .....	64
3.3.1 Příprava před transplantací .....	66
3.3.2 Podání krvetvorných buněk .....	68
3.3.3 Časné období po transplantaci .....	70



<b>4 Úloha sestry v ošetrovatelské péči o pacienta před a po transplantaci krvetvorných buněk.....</b>	<b>77</b>
4.1 Příjem pacienta na lůžkové oddělení.....	77
4.2 Úloha všeobecné sestry při převodu nezmrazeného transplantátu.....	79
4.3 Úloha všeobecné sestry při převodu zamrazeného transplantátu.....	80
4.4 Zásady reverzní izolace.....	82
4.5 Výživa, dietní a režimová opatření .....	85
4.5.1 Dietní opatření.....	89
4.5.2 Režimová opatření po transplantaci krvetvorných buněk .....	90
<b>5 Komplikace po transplantaci krvetvorných buněk .....</b>	<b>94</b>
5.1 Nemoc z reakce štěpu proti hostiteli .....	95
5.2 Venookluzivní choroba jater .....	99
5.3 Selhání štěpu .....	101
5.4 Infekční komplikace.....	102
<b>6 Diskuze.....</b>	<b>105</b>
<b>7 Závěr .....</b>	<b>113</b>
7.1 Využití pro praxi .....	115
<b>8 Seznam literatury.....</b>	<b>118</b>
<b>9 Seznam příloh a obrázků .....</b>	<b>128</b>
<b>10 Seznam zkratk .....</b>	<b>129</b>

## Úvod

*„Kdo zachrání jeden lidský život, zachrání celý svět.“*

*Epitaf Oskara Schindlera*

Téma diplomové práce „Transplantace kostní dřeně, její historický vývoj a současné trendy“ bylo vybráno ze dvou stěžejních důvodů. Prvním je osobní zkušenost s problematikou onkologie všeobecně a druhým důvodem je oblast transplantace kostní dřeně, která je velice zajímavá. Transplantace kostní dřeně, všeobecně řečeno transplantace krvetvorných buněk, je v dnešní době poměrně často používaný způsob léčby, který se využívá u hematologických malignit, dále v terapii vrozených metabolických onemocnění nebo v případě solidních nádorů. Krvetvorné buňky lze získat nejen z kostní dřeně, ale i z periferní krve nebo pupečnickové krve. V současnosti se více přiklání k provádění transplantací krvetvorných buněk z periferní krve. Transplantacemi krvetvorných buněk se zabývali lékaři i vědci už od druhé poloviny 19. století, první pokusy o transplantaci probíhaly podáváním kostní dřeně perorálně u pacientů s poruchou krvetvorby už v roce 1891. První transplantace krvetvorných buněk proběhla roku 1968 v americkém Seattlu, v České republice byla uskutečněná v roce 1969. Významný pokrok v oblasti transplantací krvetvorných buněk proběhl v 70. a 80. letech minulého století, přišlo na řadu objevení CD34+ buněk, které jsou v oblasti transplantací krvetvorných buněk z periferní krve obzvláště významné. Opravdový rozvoj nastal od roku 1989, kdy došlo ke vzniku moderního transplantačního centra v Praze.

Transplantace krvetvorných buněk je metoda léčby, která se využívá u pacientů s řadou maligních i nemaligních onemocnění, jež nelze léčit jiným způsobem. Krvetvorné buňky může pacient získat buď z kostní dřeně, nebo odběrem z periferní krve procesem zvaném aferéza. Existuje i odběr hematopoetických buněk z pupečnickové krve, což se používá zejména u dětí. Krvetvorné buňky si může darovat pacient sám sobě, hovoříme o autologní transplantaci, nebo je získá od anonymního dárce, což nazýváme transplantací alogenní.

Pacienti, kteří jsou indikováni k transplantaci krvetvorných buněk procházejí procesem velmi náročného předtransplantačního režimu zahrnující nejčastěji vysoko dávkovanou chemoterapii v kombinaci s celotělovým ozářením. Vlivem náročné chemoterapeutické léčby se vyskytuje řada nežádoucích účinků, které mají negativní dopad na psychický i fyzický stav pacienta. Transplantované pacienty je třeba chránit před infekcí, proto je zde nutnost reverzní izolace, což někteří pacienti mohou velmi

špatné nést. Problematika transplantací krvetvorných buněk je v současnosti na vysoce odborné, špičkové úrovni a počty provedených transplantací v Evropě i v České republice neustále narůstají. Jak vyplývá z předchozího textu, je možnost transplantace krvetvorných buněk nedílnou součástí léčby pacientů s potřebou onkologické péče, která je život zachraňující a napomáhá pacienty vrátit zpět do běžného života.

## Cíl

Cílem práce je popsat historický vývoj transplantace kostní dřeně a zmapovat současné trendy v této oblasti. Dalším úkolem je na základě odborné literatury uvést úlohu sestry v ošetrovatelské péči o pacienty po transplantaci kostní dřeně, která mimo jiné zahrnuje péči o pacienta v průběhu hospitalizace na transplantační jednotce, přípravu pacienta k výkonu a péči po výkonu včetně uspokojování potřeb pacientů po transplantaci kostní dřeně. Je jasné, že ošetrovatelská péče o transplantovaného pacienta bude náročnější a daleko více specifikovaná, protože je nutné brát v potaz stav pacienta s tak náročným onemocněním, ať už maligního či nemaligního charakteru. Ošetrovatelská péče musí být vysoce odborná, ale zároveň citlivá, pečlivá, ohleduplná a individuální s ohledem na veškeré potřeby pacienta. Na základě prostudované odborné literatury i zahraničních vědeckých periodik bude vytvořen ucelený komplexní přehled problematiky transplantací a zmíněny základní stěžejní oblasti. Výsledky práce budou použity pro tvorbu přehledného studijního materiálu pro studenty zdravotnických oborů nebo všeobecné sestry, jež se zajímají o problematiku transplantací kostní dřeně, souhrnně řečeno krevetvorných buněk.

## Metodika

Pro teoretickou diplomovou práci byla zvolena vědecká metoda review a syntéza. Po důkladném a pečlivém prostudování odborné literatury a zahraničních vědeckých periodik bude vytvořen ucelený komplexní přehled problematiky transplantací kostní dřeně, souhrnněji řečeno krvetvorných buněk. Výstupem z celého snažení bude uvedení stěžejních oblastí, které v souvislosti s problematikou transplantací hematopoetických buněk je považována za důležitou.

Potřebná data byla získána za použití kvalitativního výzkumného šetření pomocí techniky sekundární analýzy relevantních zdrojů. Po vlastním systematickém shromáždění empirického materiálu následovala analýza, zhodnocení a vypracování závěrečného výsledku (Bártlová et al., 2008). K získání potřebných dat byly použity primární zdroje, a to zejména odborné monografie, vědecká periodika a zahraniční literatura. Sběr potřebných zdrojů probíhal od listopadu 2018 do března 2019. Monografie a periodika byla získána na základě vlastní rešerše z Jihočeské vědecké knihovny v Českých Budějovicích, Akademické knihovny Jihočeské univerzity v Českých Budějovicích a Moravské zemské knihovny v Brně. Důležité poznatky, zejména v oblasti ošetrovatelské péče, byly získány prostřednictvím odborné stáže na Interní hematologické a onkologické klinice Fakultní nemocnice Brno Bohunice. Z literárních zdrojů jsou také zastoupeny standardy ošetrovatelské péče, odborné časopisy a články, které byly získány prostřednictvím vědeckých databází. Součástí techniky sběru dat je kromě studia literárních zdrojů také pořízení vlastní fotodokumentace. Snímky jsou pořízené na Interní hematologické a onkologické klinice Fakultní nemocnice Brno na základě souhlasu vrchní sestry (viz příloha 1) zobrazující aplikaci současných trendů v praxi, pomůcky potřebné pro transplantaci a prostředí kliniky (viz obr. 1).

Předmětem literárních zdrojů je anatomie kostní dřeně, definice transplantace, popis způsobu odběru krvetvorných buněk, dárcovství, historický vývoj a způsob podání transplantátu. Za pomoci literatury a standardů ošetrovatelské péče práce popisuje stěžejní úlohu sestry při ošetrovatelské péči transplantovaných pacientů. Aktuální poznatky z oblasti transplantace krvetvorných buněk byly získány z vědeckých knih zabývajících se danou problematikou obecně, ale i z úzce zaměřených děl. Dále byly informace získány z odborných českých i zahraničních periodik prezentujících současné trendy v oblasti transplantací hematopoetických buněk. Do vyhledávání informací se

zapojily také internetové stránky pojednávající zejména o problematice dárcovství kostní dřeně. Z odborných českých periodik byly použity zdroje Vnitřní lékařství, Onkologie, Medical Tribune, Transfuze Hematologie dnes, Klinická onkologie a další. Odborné vědecké články byly získány prostřednictvím databází EBSCO a PUBMED. Zahraniční články pojednávající o problematice transplantací krvetvorných buněk byly nalezeny v následujících periodících: Journal List, Bone Marrow Transplant, Blood stem cell transplant, Stem Cells Translational Medicine, Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy, Biology of Blood and Marrow Transplantation.

V databázi internetových odkazů se nacházejí asociace zaměřující se na problematiku transplantací kostní dřeně. Mezi tyto skupiny patří například Český národní registr dárců dřeně, Český registr dárců krvetvorných buněk, Banka pupečnickové krve České republiky, Česká hematologická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně, Cord Blood Center, National Marrow Donor Program, European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), World Marrow Donor Association (WMDA).

## **1 Úvod do oblasti transplantace kostní dřeně**

Transplantace kostní dřeně je považována za léčebnou metodu, která se používá v léčbě zhoubných onemocnění krve (Vorlíček et al., 2012). Transplantace znamená podání krvetvorné tkáně (krvetvorných buněk) nemocnému, aby došlo k nahrazení jeho poškozené nebo zhoubně změněné krvetvorby, nebo špatně fungující či nefunkční kostní dřeně (Vorlíček et al., 2012). Tento druh transplantace se liší od transplantací solidních orgánů tím, že se nejedná o klasickou chirurgickou operaci (Vorlíček et al., 2012). Špatná funkce kostní dřeně ohrožuje nemocného výskytem závažných infekcí, anémií, nebo sklonem ke krvácení, což pacienta může ohrozit na životě (Vorlíček et al., 2012).

Kapitola se zabývá stručnou anatomií, základní charakteristikou transplantace krvetvorných buněk, definicí jednotlivých typů transplantace a popisem hlavních indikací pro transplantaci krvetvorných buněk. Dále kapitola pojednává o problematice výběru vhodného dárce a uvede stručnou charakteristiku registru dárců kostní dřeně.

### ***1.1 Anatomie***

U každého zdravého člověka se krevní buňky tvoří v kostní dřeni. Kostní dřev (medulla ossium) denně vyprodukuje velké množství erytrocytů, leukocytů a trombocytů (Vorlíček et al., 2012). Kostní dřev je jedním z největších orgánů v lidském těle, tvoří 3,4 - 5,6 % tělesné hmotnosti člověka (u dospělého jedince se jedná o 1600 - 3700 g, z tohoto množství tvoří aktivní kostní dřev asi 1300 g (Navrátil et al., 2017). Jedná se o rosolovitou měkkou tkáň, jejíž vzhled a stavba závisí na tom, zdali se jedná o červenou, žlutou, nebo šedou dřev (Dylevský, 2009). Červená kostní dřev je složena ze sítě retikulárních vláken, prostoupených širokými krevními vlasečnicemi, do kterých vstupují krevní buňky a destičky (Dylevský, 2009). V této síti se nachází výchozí buňky pro tvorbu všech základních typů erytrocytů a leukocytů, krevních destiček kostních buněk a krevní buňky v různé fázi zralosti (Dylevský, 2009). Červená kostní dřev se považuje za krvetvorný orgán, který je po narození jediným místem, kde vznikají všechny typy krvinek. Během růstu červené kostní dřeně ubývá a kolem 20 let se krvetvorba většího rozsahu lokalizuje do oblasti hrudní kosti, spongiózy kloubních konců dlouhých kostí a spongiózy krátkých kostí těla (obratlů, zápěstí, zánártní kosti). Červená kostní dřev se postupně nahrazuje žlutou kostní dřeví (Dylevský, 2009). Jedná se v podstatě o přeměnu na tukové vazivo, jehož buňky vyplňují téměř celé dřevové dutiny všech kostí. Ve vysokém věku se žlutá

kostní dřev nahrazuje šedou dřev, což je vazivo, které zůstává ve dřevových dutinách po ztrátě tukových buněk (Dylevský, 20019).

V kostní dřev se všechny krevní buňky vyvíjejí z jediné buňky, tzv. krvetvorné (hematopoetické) kmenové buňky (Vorlíček et al., 2012). Cetkovský et al, (2016) uvádějí, že tato buňka je příkladem specifické tkáně u dospělého člověka, která je aktivní po celý život. Kmenová buňka je charakteristická schopností sebeobnovy neboli sebereprodukce a je schopná opakovaného buněčného dělení (Cetkovský et al., 2016). Hematopoetická kmenová buňka má schopnost dát vznik všem druhům myeloidních krevních buněk - erytrocyty, granulocyty, monocyty, žírné buňky, makrofágy, megakaryocyty a trombocyty, a také buněk lymfoidních, kam patří lymfocyty B, T a NK (Cetkovský et al., 2016). Krvetvorba je nepřetržitý proces, v jehož průběhu dochází k dělení, množení, diferenciaci a vyzrání kmenových buněk do buněk efektorových, které se uvolňují do periferní krve (Kubisz et al., 2006). Za normálních okolností je přirozený zánik krvinek kompenzován jejich opětovanou tvorbou. Při zvýšené potřebě krvinek dochází k jejich zvýšené tvorbě. Ke snížené tvorbě krvinek dochází při chorobných stavech, kam patří zejména poruchy regulace krvetvorby, poškození krvetvorné tkáně, nebo nedostatek látek potřebných pro krvetvorbu (Navrátil et al., 2017). Krvetvorné kmenové buňky tvoří populaci buněk s různým diferenciacním potenciálem, zatímco pluripotentní kmenové buňky krvetvorby mají neomezený diferenciacní potenciál a schopnost sebeobnovy (Kubisz et al., 2006). Stálé složení krve zajišťuje krvetvorba složitými řídicími a regulačními mechanismy, je tak zajištěn stálý počet krvinek a stálý vzájemný poměr krvinek (Navrátil et al., 2017).

Kmenové buňky můžeme rozdělit na nediferencované čili pluripotentní nebo progenitorové, které se diferencují již určitým směrem. Posledním typem jsou kmenové buňky prekurzorové, které jsou výchozími buňkami pro příslušnou řadu (Slováček et al., 2005). Za den se u dospělého člověka vyprodukuje asi 215 miliard krevních buněk (Slováček et al., 2005). V přepočtu na jednotlivé krevní buňky je to přibližně 200 miliard erytrocytů, 70 miliard leukocytů a asi 100 miliard trombocytů (Navrátil et al., 2017). Řízení krvetvorby je multifaktoriální proces, ve kterém je významná celá řada faktorů. Při rozhodování, která a kolik buněk bude proliferovat závisí na povaze a metabolickém stavu buňky (specifické receptory, fáze buněčného cyklu), dále na vlivu prostředí, mikroprostředí kostní dřev, tím je myšleno výskyt makrofágů, fibroplastů, retikula, tukových buněk a endotelium (Navrátil et al., 2017). Na řízení krvetvorby se podílejí hematopoetické růstové faktory (hematopoetiny), dále nervové a humorální vlivy a



přívod látek nezbytných pro hematopoézu (Navrátil et al., 2017). Hematopoetické růstové faktory mají schopnost podporovat růst kolonií hematopoetických buněk in vitro. Dělení a vyžrávání mateřských buněk probíhá za pomoci uvolňování působků z buněk a tkání na základě různých stimulů. Mezi růstové faktory krvetvorby patří například G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor), erythropoetin a trombopoetin (Navrátil et al., 2017).

### ***1.2 Transplantace krvetvorných buněk***

Transplantace krvetvorných buněk (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) se stala standardní léčebnou metodou u mnoha pacientů se získanými nebo vrozenými poruchami hematopoetického systému případně s chemo-radioaktivními nebo imunosenzitivními malignitami (Gratwohl et al., 2010). V průběhu posledních dvou desetiletích můžeme spatřit rychlé rozšíření a neustálý vývoj v užití HSCT (Gratwohl et al., 2010). Pokroky v transplantaci krvetvorných buněk jsou nepopíratelně spjaty s pokroky v oblasti teorie krvetvorby, imunologie, HLA systému a podpůrné péče. Cesta k dosažení dosavadního stavu poznání nebyla jednoduchá a byla lemovaná mnohými neúspěchy. Za mnoho zásadních objevů, které se v současnosti využívají, byla udělena Nobelova cena (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010). Krvetvorba vzniká z malé populace pluripotentních kmenových buněk kostní dřeně, ze kterých postupně vznikají buňky myeloidní a lymfoidní (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010). Přirozená regulace krvetvorby může být narušená různými chorobami. V dnešní době medicína dokáže zvládnout celou řadu poruch, které dříve byly považovány za nevléčitelné, v řadě případů lze odstranit vyvolávající příčinu, ovlivnit průběh nemoci i její následky řádně nastavenou léčbou (Švojgrová, Koza, Hamplová, 2011). Pokud je porucha krvetvorby tak závažná, že ji nelze vyléčit jiným jednodušším způsobem, lze využít možnost kompletně vyměnit krvetvornou tkáň za zdravou pomocí transplantace (Švojgrová, Koza, Hamplová, 2011).

Počty transplantací krvetvorných buněk v Evropě a v České republice neustále narůstají, například v roce 2013 bylo v Evropě provedeno 39 209 HSCT, z toho bylo 43 % alogenních, což je celkem 14 950 případů, a 57 % autologních, to je 19 859 případů (Passweg et al., 2015; Krejčí a Mayer, 2016). Oproti tomu v roce 2005 bylo v Evropě provedeno celkem 24 168 transplantací krvetvorných buněk, z toho 8 890 alogenních a 15 278 autologních (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010). Transplantace krvetvorných buněk se rozšířila také do oblastí rozvojových zemí, jako je například Libanon, Sýrie,

Irák, Palestina atp. V Libanonu bylo mezi lety 2012 a 2016 provedeno 897 transplantací, z nichž tvořily téměř 40 % alogenní a 60 % autologní transplantace (Bazarbachi et al., 2017). Nejčastější indikací v této zemi byly též leukemie, lymfomy, myelodysplasie, dědičné metabolické poruchy a imunodeficienty (Bazarbachi et al., 2017).

V průběhu 8 let proděla transplantace krevetvorných buněk nárůst o 62,23 %. Využití HSCT prodělalo nárůst i v jiných zemích světa, například v Brazílii bylo za rok 2016 provedeno celkem 2 270 transplantací v 43 transplantačních center. Od roku 1979 bylo v této zemi provedeno 30 000 transplantací (Marques et al., 2018). Passweg et al. (2015) uvádějí, že mezi současné trendy patří postupně narůstající počty alogenních oproti autologním HSCT. Dále narůstá počet sourozeneckých i nepříbuzných dárců, zvyšuje se počet haploidentických rodinných dárců ve srovnání s dárci pupečnickové krve pro pacienty, u kterých nebyl nalezen vhodný příbuzný nebo nepříbuzný dárců (Passweg et al., 2015). Jako haploidentický dárců je označován rodinný člen pacienta, který má alespoň jeden HLA haplotyp geneticky shodný s pacientem (Krejčí a Mayer, 2016). Na rozvoji transplantací krevetvorných buněk má bezpochyby vliv každoroční průzkum transplantační aktivity a shromažďování počtu pacientů léčených transplantací krevetvorných buněk (Transplant Activity Survey, 2018).

Krevetvorné kmenové buňky se nacházejí v kostní dřeni, periferní krvi nebo v pupečnickové krvi (Gratwohl et al., 2010). Pod pojem transplantace krevetvorných buněk můžeme tedy zahrnout transplantaci kostní dřeně, transplantaci kmenových, nebo také progenitorových buněk z periferní krve a transplantaci pupečnickové krve (Slováček, 2008; Cetkovský et al., 2016). Kmenové buňky, které jsou schopné obnovit krevetvorbu ve všech jejích složkách, exprimují antigen zvaný CD34. Pro obnovu krevetvorby je nutné podat alespoň  $2 \times 10^6$  CD34+ buněk na kilogram hmotnosti pacienta (Kubisz et al., 2006). Za normálních okolností se většina hematopoetických kmenových buněk nachází v kostní dřeni (Kubisz et al., 2006). Mezi kostní dřeni a periferní krvi je volná komunikace, takže lze říci, že se všechny typy buněk nacházejí v obou částech. V kostní dřeni však převládají buňky, které vyžívají, v periferní krvi už nalezneme buňky vyžralé (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010). Za určitých okolností, jako je například regenerace kostní dřeně po podání protinádorové chemoterapie nebo podání růstových faktorů krevetvorby, dochází k masivnímu vyplavení nezralých krevetvorných neboli progenitorových buněk do periferní krve (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010). Tento podnět je nazýván mobilizace a vyplavené buňky jsou označeny za periferní kmenové buňky (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010). Kmenové buňky si mohou udržet svoji vitalitu při teplotě 4 °C i několik dnů

(Cetkovský et al., 2016). „*Transplantace krvevorných buněk spočívá v nitrožilní transfuzi koncentrátu progenitorových buněk krvevornosti, tzv. štěpu, pacientovi po ukončeném předtransplantačním přípravném režimu, tzv. conditioningu*“ (Indrák et al., 2014, s. 540). Po připojení štěp kompletně nahradí krvevornost a v případě alogenní transplantace také imunitní systém pacienta systémem od dárce (Indrák et al., 2014).

Existuje mnoho zhoubných onemocnění, u kterých je chemoterapie jedinou převládající léčebnou metodou. Protinádorová chemoterapie je výrazně toxická a má značný vliv na krvevornost, což můžeme nazvat dle Adama, Krejčího, Vorlíčka et al, (2010) jako hematologická toxicita, což znamená útlum kostní dřeně s následnými projevy anémie, leukopenie a trombocytopenie. Hematologickou toxicitu lze ovlivnit růstovými faktory nebo podáním štěpu krvevorných buněk. K uchycení štěpu krvevorných buněk a postupné obnově krvevornosti dochází většinou do 2-3 týdnů po transplantaci periferních buněk, u krvevorných buněk z kostní dřeně je tento interval o něco delší (Krejčí a Mayer, 2016). Růstové faktory však neumožňují podání potřebných vysokých dávek cytostatik, to lze až prostřednictvím transplantace krvevorných buněk, které po vysokodávkované chemoterapii nebo chemoradioterapii obnoví krvevornost (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010). Z toho tedy vyplývá, že před transplantací krvevorných buněk se používají zejména alkylační látky, které zvyšují cytostatický účinek po zvýšení dávky. Při navýšení jejich dávek se zvýší i jejich hematologická toxicita, která se eliminuje následným podáním krvevorných buněk (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010). Vlastní transplantace krvevorných buněk znamená intravenózní podání štěpu krvevorných buněk, kterému předchází podání přípravného předtransplantačního režimu, kam spadá již výše zmíněné podání cytostatik, případně i celotělové ozáření (Krejčí a Mayer, 2016). Předtransplantační režimy budou podrobněji probrány v kapitole 3.2.

U transplantací krvevorných buněk se skupinová inkompatibilita v krevní skupině nepovažuje za významnou překážku. Pro klinický efekt transplantace je nejdůležitější HLA systém a stupeň shody v HLA systému mezi dárce a příjemcem (Řeháček, Masopust et al., 2013). Nachází-li se rozdíl v HLA znacích, představuje tato situace významné riziko nejen pro vznik rejekce štěpu, ale také pro vznik reakce štěpu proti hostiteli – GvHD (Řeháček, Masopust et al., 2013). O problematice komplikací v souvislosti s transplantací kostní dřeně blíže pojednává kapitola 5. Pokud se nachází rozdíly v krevní skupině mezi dárce a příjemcem, dochází po transplantaci ke změně krevní skupiny příjemce (Řeháček, Masopust et al., 2013).

### ***1.2.1 Typy transplantací***

Transplantaci krvetvorných buněk rozdělujeme podle dárce na transplantaci syngenní, alogenní a autologní. Slováček (2008) uvádí, že v případě syngenní transplantace je dárce jednovaječné dvojče. Tento druh transplantace má výhodu v tom, že genetická identita nevyvolává odhojovací reakci (Slováček, 2008). Podmínkou je, aby genetická identita jednovaječného dvojčete byla prokázána analýzou DNA (deoxyribonukleové kyseliny) obou sourozenců (Vorlíček et al., 2012). Pacienti po syngenní transplantaci nemusí dlouhodobě užívat žádné léky, bohužel při této transplantaci dobře nefunguje efekt štěpu proti onemocnění (Vorlíček et al., 2012).

Druhým typem je alogenní transplantace. Jedná se o převod krvetvorných buněk od jiného člověka, kdy dárce může být sourozenec, rodič nebo kompatibilní nepříbuzný dárce (Slováček, 2008). Pokud je dárce HLA identický sourozenec, mluvíme o alogenní příbuzné transplantaci (Vorlíček et al., 2012). Pokud je dárce kostní dřeň shodný nepříbuzný zdravý člověk, jedná se o alogenní nepříbuznou transplantaci (Vorlíček et al., 2012). Slováček (2008) uvádí, že vyhledávání vhodného kompatibilního dárce probíhá prostřednictvím českého nebo mezinárodní registru pro transplantaci kostní dřeň. Registr dárců kostní dřeň funguje v České republice od roku 1992, zakladatelem byl tehdejší primář Hematologicko-onkologického oddělení Fakultní nemocnice Plzeň MUDr. Vladimír Koza (Historie ČNRDD, 2017). U alogenní transplantace léčebný efekt nespočívá jen ve vysokodávkované terapii, ale i v efektu štěpu proti nádorovému onemocnění, to znamená, že pacienti před tímto typem transplantace dostávají chemoterapii nebo radioterapii (Vorlíček et al., 2012). Chemoterapie či radioterapie zajistí vhodné místo a podmínky v kostní dřeni, aby se v ní uchytily krevní buňky dárce. Při alogenní transplantaci se spoléhá na to, že imunitní buňky dárce, které vznikají v kostní dřeni po transplantaci, rozpoznají a zničí zhoubné buňky nemocného příjemce (Vorlíček et al., 2012). Jedná se o tzv. reakci štěpu proti nádoru, která může být často spjata i s reakcí štěpu proti hostiteli, která naopak poškozuje tkáň a orgány hostitele, nejčastěji se jedná o postižení kůže, jater, sliznice gastrointestinálního traktu, dutiny ústní a očí (Krejčí a Mayer, 2016). Po alogenní transplantaci pacienti musí užívat imunosupresiva, neboli léky potlačující nežádoucí imunitu (Vorlíček et al., 2012). Dříve se za základní zdroj progenitorových krvetvorných buněk považovala kostní dřeň. Při tomto odběru se v celkové nebo epidurální anestezii odebírá dřeňová krev opakovanými

aspiracemi z lopat kyčelních kostí. Požadované množství krvetočných buněk bývá obsaženo v 800–1000 ml dřevné krve (Bureš, Horáček, Malý et al., 2014).

Dalším zdrojem krvetočných buněk je periferní krev, kdy po stimulaci faktorem, který stimuluje granulocyty, dochází k vyplavení progenitorů krvetvorby do periferní krve, ty se následně odebírají opakovanými cytaferézami pomocí separátorů krevních tělísek (Bureš, Horáček, Malý et al., 2014). Výhoda této metody je oproti kostní dřeví menší zátěž dárce při odběru a větší obsah pozdních zadaných progenitorových buněk, který umožní rychlejší přihojení a dřívější reakci na léčebnou aplikaci hematopoetických růstových faktorů (Bureš, Horáček, Malý et al., 2014). Druhou výhodou periferních krvetočných buněk oproti kostní dřeví je lepší manipulovatelnost s buňkami a velmi nízká příměš erytrocytů (Bureš, Horáček, Malý et al., 2014). Nevýhodou může být větší míra rizika výskytu komplikací, jako je intenzivnější reakce štěpu proti hostiteli (Bureš, Horáček, Malý et al., 2014). Za zdroj krvetočných buněk se dále považuje pupečnicková krev, protože obsahuje vysoce nediferencované progenitory krvetvorby. Nevýhodou je, že počet krvetočných buněk od jednoho dárce je nízký, proto se pupečnicková krev využívá hlavně v pediatrii, u dospělých se používá jen jako alternativní zdroj – pro získání dostatečně bohatého štěpu je nutné použít pupečnickovou krev od dvou až tří dárců (Bureš, Horáček, Malý et al., 2014).

V posledních letech došlo u alogenních transplantací k výraznému pokroku, který umožnil indikovat tento způsob léčby i u starších pacientů ve vyšším věku, tedy nad 60 let. V první řadě se jedná o klinické rozšíření transplantace krvetočných buněk s přípravnými režimy redukované intenzity (Jindra, 2011). V tomto případě se primárně využívá imunní potenciál dárcovských buněk, které působí proti maligním buňkám pacienta. Je tedy možné snížit intenzitu přípravného režimu a redukovat zároveň jeho toxicitu, takže i starší, polymorbidní pacienti jsou schopni tuto redukovanou přípravu tolerovat (Jindra, 2011).

Třetím typem je autologní transplantace, kdy se jedná o převod vlastní krvetočné tkáně nemocného, dárce je tedy samotný pacient (Slováček, 2008; Vorlíček et al., 2012). Nemocnému se odebírají krvetočné buňky tzv. cytaferézou v období remise onemocnění a po konzervaci a zmrazení se uchovávají až do okamžiku vlastního převodu pacientovi (Slováček, 2008). Vlastní krvetočné buňky pacienta jsou odebrány v klinicky a laboratorně příhodném období před zahájením přípravného režimu na transplantaci (Bureš, Horáček, Malý et al., 2014). Krvetočná tkáň se nemocnému odebírá před podáním vysokodávkované chemoterapie nebo celotělové radioterapie. Chemoterapie i

radioterapie jsou velmi účinné metody, které se využívají v léčbě zhoubných nemocí, bohužel mají jeden závažný nežádoucí účinek, a sice nenávratné poškození kostní dřeně (Vorlíček et al., 2012). Aby se tomuto nežádoucímu účinku zabránilo, odebere se pacientovi před zahájením intenzivní léčby jeho krvetvorná tkáň a transplantuje se mu zpět po absolvování léčby. Zabrání se tak poškození krvetvorné tkáně intenzivní léčbou, v době léčby je tkáň zamrazena mimo tělo pacienta, po zpětném podání začíná většinou do 14 dnů až 3 týdnů opět produkovat krevní buňky. Vlastní transplantace neléčí, ale umožní podání vysokodávkované léčby tím, že dojde k obnově fatálně poškozené krvetvorby (Krejčí a Mayer, 2016). Aby se v kostní dřeni nevyskytovaly nádorové buňky, provede se odběr štěpu z místa, které není infiltrováno základním onemocněním. Autologní transplantace umožňuje léčbu vysokými dávkami cytostatik, které jinak nelze podat, protože vznik ireverzibilní dřeňové aplázie by mohl vážně ohrozit život pacienta (Bureš, Horáček, Malý et al., 2014). Výhodou autologní transplantace je, že pacienti nemusí užívat imunosupresiva (Vorlíček et al., 2012).

Rozdíl mezi autologní a alogenní transplantací krvetvorných buněk (TKB) je v tom, že autologní transplantace je riziková kontaminací transplantátu přítomností nádorových buněk, protože protinádorový účinek je zajištěn pouze vysokodávkovanou chemoterapií, která se podává před transplantací (Slováček, 2008). U alogenní transplantace toto riziko není, neboť alogenní transplantát není kontaminovaný, a navíc obsahuje lymfocyty schopné rozpoznat přežívající nádorové buňky příjemce (Slováček, 2008). Alogenní transplantace umožňuje také podání vysokodávkované terapie tím, že dojde k obnovení krvetvorby stejně jako u autologní transplantace, avšak rovněž sama o sobě má výrazný léčebný účinek (Krejčí a Mayer, 2016). Zatímco autologní transplantace nejspíše dosáhla svého vrcholu co se týče počtu provedených transplantací, četnost alogenních transplantací zatím stále roste (Vokurka, 2010). Autologní transplantace krvetvorných buněk jsou ve srovnání s alogenními transplantacemi zatíženy menšími riziky. Dárci a příjemci jsou HLA kompatibilní a mají stejnou krevní skupinu (Řeháček, Masopust et al., 2013).

### ***1.2.2 Indikace pro transplantaci kostní dřeně***

První indikace k alogenním a autologním transplantacím krvetvorných buněk publikovala transplantační sekce České hematologické společnosti a České onkologické společnosti v roce 1997 (Koža, Cetkovský, Faber et al., 2006). Postupem času se indikace k transplantacím krvetvorných buněk mění díky postupujícímu poznání onkologických

onemocnění a s vývojem protinádorových léků (Vorlíček et al., 2012). Indikace pro transplantaci hematopoetických buněk (hematopoietic cell transplantatio, HCT) se v různých transplantačních centrech liší, jak uvádějí autoři Cetkovský et al. (2016). Z hlediska indikace rozlišujeme choroby, u kterých je možnost transplantace jedinou kurativní metodou, nebo alespoň alternativou k jiným způsobům léčby s průkazně lepšími výsledky než jiné postupy (Cetkovský et al., 2016).

Vaňásek et al. (1998) uvádějí nejčastější indikace pro transplantaci kostní dřeně pro současnou dobu, tedy 90. léta 20. století. Zařazují sem akutní a chronickou leukémii (myeloidní i lymfatickou), myelodysplastický syndrom, lymfomy (Hodgkinův lymfom, nehodgkinské lymfomy), karcinom prsu, karcinom vaječnicků, neuroblastom, tumory tlustého střeva Ewingův sarkom, Wilmsův nádor. Z nemaligních chorob výše zmínění autoři uvádějí těžkou aplastickou anémii, primární polycytémii, vrozené poruchy obranyschopnosti, dědičné poruchy metabolismu, či různé hemoglobinopatie – například srpkovitá anémie (Vaňásek et al., 1998). Slováček (2008) mezi indikace TKB zařazuje i nenádorová onemocnění, jako například roztroušenou sklerózu mozkomíšní, systémová sklerodermie, či systémový lupus erythematodes.

V současnosti hlavními indikacemi jsou hematologické malignity, TKB můžeme využít i v případě dědičných poruch metabolismu, solidních nádorů a autoimunitních nemocí (Cetkovský et al., 2016). Současní autoři, například Indrák et al. (2014) uvádějí jako nejčastější indikace pro TKB akutní myeloidní leukemii, akutní lymfatickou leukemii, mnohočetný myelom, lymfomy, myelodysplastický syndrom, primární myelofibróza, těžkou aplastickou anémii, chronická myeloidní leukemie, vrozené poruchy krvetvorby, metabolismu a imunity.

Autoři Vorlíček et al. (2012) se víceméně shodují s výše zmíněnými autory, jen dodávají, že alogenní transplantace jsou v současnosti indikovány u pacientů s leukemiemi, zejména s akutní leukemií. Autologní transplantaci indikujeme u pacientů s mnohočetným myelomem, lymfomy, ale i při léčbě jiných nádorů, jako například rakovina varlat nebo dětských onkologických onemocnění – Ewingův sarkom, neuroblastom (Vorlíček et al., 2012). Jakubíková (2011) mezi indikace k transplantaci uvádí také těžkou aplastickou anémii, získanou a konstituční aplastickou anémii v dětském věku, primární polycytemie, vrozené poruchy obranyschopnosti, dědičné poruchy metabolismu a jiné. V léčbě solidních nádorů, jako je například karcinom prsu, HCT nesplnila očekávání, indikace se u těchto nádorů omezily, trvá však u neuroblastomu a renálního karcinomu (Cetkovský et al., 2016). Lze tedy obecně říci, že transplantace jsou

indikovány u mladších pacientů s prognosticky nepříznivým nebo pokročilým onemocněním (Vorlíček et al., 2012). Autoři Koza, Cetkovský, Faber et al. (2006) uvádějí, že nepomyšlení na transplantační léčbu lze považovat za chybu. Jiný léčebný postup lze použít v případech, kdy není nalezen vhodný dárce, existuje srovnatelná alternativní léčba, pacient překračuje věkový limit nebo má jinou závažnou chorobu, která je kontraindikací transplantační terapie (Koza, Cetkovský, Faber et al., 2006). Další skupinou indikací jsou situace, kdy není možné jednoznačně definovat přínos a význam transplantační léčby ve srovnání s jinými možnostmi terapie, nicméně lze předpokládat, že provedení transplantace kostní dřeně bude mít výrazný prospěch (Koza, Cetkovský, Faber et al., 2006). Zároveň není možné využít jiné léčby, která by pacientovi nabízela větší pravděpodobnost vyléčení a zvládnutí nemoci. Tyto transplantace by se měly provádět v rámci klinických protokolů, které schvalují etické komise, a musí odpovídat národním standardům (Koza, Cetkovský, Faber et al., 2006). Krejčí a Mayer (2016) uvádějí nejčastější indikace dle zprávy Evropské skupiny pro transplantace kostní dřeně z roku 2013, mezi které patří leukémie (32 % všech indikací, z toho 96 % alogenních a 4 % autologních), lymfoidní malignity a mnohočetný myelom (57 % všech indikací, alogenních tvoří 11 % a autologních 89 %). Další nejčastější skupinou dle této zprávy jsou solidní tumory (4 % všech indikací, z toho 4 % alogenních a 96 % autologních) a nemaligní onemocnění, které tvoří 6 % všech indikací, z toho 91 % alogenních a 9 % autologních (Passweg et al., 2015).

Rozhodnutí k transplantaci závisí nejen na základní diagnóze, ale také na věku, přidružených chorobách a motivaci pacienta podílet se na léčbě (Cetkovský et al., 2016). Věk patří mezi hlavní prognostické faktory, obecně jsou stanoveny horní věkové limity, například pro alogenní transplantaci s HLA identickým sourozencem do 60 let, pro alogenní transplantaci s nepříbuzným HLA shodným dárce, jinými slovy nepříbuzenská transplantace, do 55–60 let, autologní transplantace je vhodná do 65 let (Bureš, Horáček, Malý et al., 2014). Je třeba si uvědomit, že uvedené limity nejsou striktní, nýbrž orientační. Věk pacienta je třeba posuzovat vždy v souvislosti s jeho celkovým stavem (Bureš, Horáček, Malý et al., 2014). Z hlediska indikace transplantace s ohledem na věk pacienta je důležité brát v potaz některá fakta, a to zejména fakt, že dostupnost histokompatibilních sourozenců pro starší nemocné je menší než u mladších (Jindra, 2011). Starší pacienti mají pochopitelně starší sourozence, tudíž je zde větší riziko přidružených onemocnění vylučujících je z darování krvetvorných buněk (Jindra, 2011). Dále je nutné brát v potaz, že u starších pacientů mají hematologické malignity



většinou více prognosticky nepříznivých znaků, což může mít negativní dopad na výsledky léčby (Jindra, 2011).

Kontraindikováni jsou pacienti se srdečním selháním, s vyššími stádii respirační chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN), virové, bakteriální či mykotické infekce (Cetkovský et al., 2016). K transplantaci nepřistupujeme ani v případě, kdy pacient léčbu odmítá (Koza, Cetkovský, Faber et al., 2006). Kontraindikací je mimo jiné stav, kdy nemoc pacienta je tak pokročilá, že naděje na úspěšnou transplantaci je opravdu malá (Koza, Cetkovský, Faber et al., 2006).

### ***1.2.3 Odběr krevtvorných buněk***

Odběr a zpracování krevních buněk se řídí podle obecných principů, ale je třeba si uvědomit, že konkrétní přístupy, postupy a použité technologie se na různých pracovištích významně odlišují, jak uvádí Cetkovský et al. (2016). Jako štěp krevtvorných buněk můžeme použít krev z kostní dřeně (dřeňová krev), odběr krevtvorných buněk z periferní krve, či pupečnickovou krev (Vorlíček et al., 2012; Indrák et al., 2014).

Dřeňová krev z kostní dřeně se odebírá většinou v celkové anestezii na operačním sále z lopaty kosti kyčelní, odkud je nasávána speciálními jehlami (Vorlíček et al., 2012). Dřeňová krev se sbírá do sběrného vaku s antikoagulačním činidlem, většinou se používá heparin nebo citrát sodný (Indrák et al., 2014). Dle Indráka et al. (2014) se odebírá celkem 10–15 ml dřeňové krve/kg hmotnosti pacienta (příjemce). Vorlíček et al. (2012) uvádějí, že lze odebrat i více než 1 litr dřeňové krve. Štěp se poté aplikuje formou nitrožilní transfuze pacientovi (Indrák et al., 2014).

Odběr krevtvorných buněk z periferní krve je mladší metodou, nežli odběr kostní dřeně (Vorlíček et al., 2012). Hematopoetické buňky jsou trvale přítomné v krevním oběhu, ale jejich koncentrace je za normálních okolností velmi nízká, což není vhodné pro účely transplantace. Podmínkou pro úspěšný odběr je proces, který se nazývá mobilizace, při kterém dochází k masivnímu vyplavení hematopoetických buněk z kostní dřeně do krevního oběhu a dojde tak k zvýšení jejich koncentrace v krvi. Vlastní odběr se pak provádí metodou zvanou leukaferéza pomocí separátorů krevních elementů, produktem odběru je leukocytární koncentrát, který obsahuje hematopoetické buňky (Cetkovský et al., 2016). Metoda odběru periferních buněk je u nás více preferovanější, dárce nebo pacientovi se několik dní před odběrem aplikuje růstový faktor krevtvorby formou podkožní injekce. Tento faktor způsobí uvolnění bílých krvinek z kostní dřeně do krve, mezi nimiž se nachází i krevtvorné buňky, které lze pak posbírat separátorem

krevních elementů, což je přístroj, který z dárce nasaje žilní krev, odcentrifuguje z ní potřebné množství leukocytů a zbytek vrátí zpět do krevního řečiště (Vorlíček et al., 2012).

V pupečnickové krvi se nachází velké množství krvetvorných buněk, při porodu po odstřížení pupečnickové šňůry zůstává množství této krve v placentě a cévách pupečnicku (Indrák et al., 2014). Tuto krev je možné odebrat a uložit do banky pupečnickové krve, odkud může být použita pro vhodného příjemce, kterým nejčastěji bývá dětský pacient s nižší hmotností (Indrák et al., 2014). Každý ze štěpů má své obecné charakteristiky, jako je například obsah kmenových buněk, T-lymfocytů a erytrocytů, způsob dárcovství a dostupnost. Každý štěp má své výhody i nevýhody, které je třeba před provedením transplantace řádně zohlednit (Vokurka, 2010).

#### ***1.2.4 Výběr vhodného dárce***

Dárcovství štěpů hematopoetických kmenových buněk patří mezi významnou a neoddělitelnou součást transplantační terapie řady malignit, hematologických onemocnění, metabolických poruch, i vzácných vrozených poruch imunitního systému (Vokurka, 2010). Základní podmínkou k provedení alogenní transplantace dřeně je výběr vhodného dárce. Krvetvorné buňky může darovat každý zdravý člověk, aniž by mu to způsobilo jakoukoliv vážnější újmu (Švojgrová, Koza, Hamplová, 2011). V případě alogenní transplantace je problematikou kromě medicínského racionálního přístupu také oblast etická a psychosociální (Vokurka, 2010). Nepříbuzný dárce kostní dřeně nebo periferních hematopoetických buněk podstupuje zcela dobrovolně a bez hmotné motivace nepohodlí i riziko pro úplně cizího příjemce (Vokurka, 2010). Pro konkrétního pacienta může být dárce pouze zcela jedinečná osoba, tedy člověk, od kterého je pacient schopný přijmout krvetvorné buňky za vlastní, přihojit je a zvyknout si na ně (Švojgrová, Koza, Hamplová, 2011). V případě autologní transplantace je dárce nemocný sám, dává si svoje vlastní krvetvorné buňky, které se odebírají v době, kdy pacient nemá prokazatelné poškození kostní dřeně nádorovým onemocněním (Vorlíček et al., 2012). Hematopoetické kmenové buňky pro potřebu autologní transplantace jsou získány především v podobě štěpu periferních kmenových krvetvorných buněk, které se odebírají pacientovi na separátoru krevních buněk aferázou z žilní krve (Vokurka, 2010). Tomuto procesu předchází mobilizace zahrnující kombinaci chemoterapie a růstového faktoru granulopoézy (např. filgrastim), což má za následek vyplavení kmenových buněk do periferní krve s odstupem zhruba 10–14 dní (Vokurka, 2010). Odebraný štěp je poté tzv.

kryokonzervován a uložen pro potřebu transplantace. Alternativou tohoto štěpu může být kostní dřeň nebo pupečnicková krev, pakliže byla zmrazena v době porodu pacienta (Vokurka, 2010). Smyslem autologní a alogenní transplantace je zajištění prostřednictvím darovaného štěpu obnovení krvetvorby poté, co byla původní hematopoéza redukována, nebo zcela eliminována předtransplantační přípravou (chemoterapie, radioterapie), která je současně prvkem léčby primárního onemocnění. Alogenní štěp je sám o sobě léčebnou modalitou díky potenciálu protinádorové imunity (Vokurka, 2010).

Výběr vhodného dárce pro alogenní transplantaci je ovlivněn řadou faktorů. Jedním z nejdůležitějších je shoda v HLA (Human Leucocyte Antigen) znacích bílých krvinek. Nejvhodnějším dárce alogenní krvetvorné tkáně je HLA identický sourozenec (Vorlíček et al., 2012). „*HLA identický znamená, že dárce i příjemce krevních buněk mají shodné znaky leukocytárních antigenů I. a II. třídy, označované HLA A, B, C a HLA DR a DQ*“ (Vorlíček et al., 2012, s. 398). Nalezení HLA vhodného dárce mezi dalšími příbuznými je mnohem méně pravděpodobné (Vorlíček et al., 2012). Vhodného HLA nepříbuzného dárce lze najít v registrech dárců kostní dřeně. Na registr dárců kostní dřeně se obracíme tehdy, když je tento výkon nezbytný, pacient nemá HLA identického sourozence a nelze provést autologní transplantaci (Vorlíček et al., 2012). O registru dárců kostní dřeně blíže pojednává kapitola 1.2.5.

Pro dárcovství kostní dřeně se nevyžaduje shoda v krevní skupině, vhodným dárce proto může být jednovaječné dvojče, HLA shodný sourozenec, HLA shodný jiný pokrevní příbuzný, a to zejména bratranec, sestřenice, strýc, teta, děti i rodiče (Indrák et al., 2014). Dalším důležitým faktorem pro dárcovství je věk dárce a příjemce, hmotnost, prodělaná onemocnění, infekce, u žen také počet porodů nebo potratů, které mohou spouštět produkci protilátek, jež mohou mít negativní vliv na výsledky transplantace (Vorlíček et al., 2012). Dárce musí být hlavně zdravý, s přijatelnou shodou tkáňového typu, nesmí být nosičem infekcí, které se přenáší krví a během odběru mu nesmí hrozit žádné zdravotní nebezpečí, jeho zdravotní způsobilost je posouzená odborným lékařem. V neposlední řadě je také důležitý především souhlas samotného dárce (Švojkrová, Koza, Hamplová, 2011). Pokud je jisté, že ve vlastní rodině pacienta se nenajde žádný vhodný dárce a transplantace je stále naléhavě potřebná, co nejdříve se zahajuje proces vyhledávání nepříbuzného dárce. Bohužel trvá vždy určitou dobu, řádově týdny až měsíce, a ne vždy je jednoduchý. Probíhá podle již zmíněného registru dárců kostní dřeně (Švojkrová, Koza, Hamplová, 2011). Nepříbuzného kompatibilního dárce lze nalézt pro zhruba 60 % evropských pacientů prostřednictvím těchto registrů. Nepříbuzní dobrovolní

dárci pupečnickové krve jsou evidováni v registrech dárců a bankách pupečnickové krve (Vokurka, 2010). Podle statistik BMDW – Bone Marrow Donors Worldwide je v 63 registrech a 44 bankách pupečnickové krve více než 13,5 milionů dobrovolných dárců kostní dřeně a periferních hematopoetických buněk a přes 400 000 štěpů pupečnickové krve. Z toho v Evropě a Asii se počet dárců dle BMDW pohybuje kolem 13 milionů, v Severní Americe je zhruba 9,5 milionu dárců (WMDA global trend report, 2017).

### ***1.2.5 Registr dárců kostní dřeně***

Ve světě jsou miliony lidí s různými tkáňovými typy, hledat proto shodného tkáňového dvojníka je prakticky nemožné, jak uvádí Švojgrová, Koza a Hamplová (2011). Jediným nejlepším řešením, jak najít včas vodného dárce je pohotový výběr mezi dobrovolníky, jejichž tkáňový typ byl dříve vyšetřen a je znám v registru dárců kostní dřeně (Švojgrová, Koza, Hamplová, 2011). V Evropě funguje více než 30 registrů, z toho největší jsou v Německu, Itálii a Francii (Vokurka, 2010). První registr dárců kostní dřeně byl vytvořen v USA roku 1974, zakladatelem byl Anthony Nolan Trust (Aljurf et al., 2019). Největším registrem světa je americký NMDP – National Marrow Donor Program, pod jehož záštitou proběhla první transplantace v roce 1987, kdy dárcyně z Wisconsinu darovala kostní dřeň šestiletému dítěti ze Severní Karolíny (Our story, 2019). Díky americkému NMDP se uskutečnilo celkem 92 000 transplantací krvetvorných buněk, ročně se jedná přibližně o 6 200 transplantací (Our story, 2019). Největší americký registr dárců v současnosti eviduje více než 19 milionů dárců, většina z nich je „bílé” rasy. Šance nalezení dárce pro pacienta jiného etnika nebo rasy je tudíž nízká, a to z důvodu nedostatečného zastoupení menšin a různých etnik v těchto velkých registrech (Aljurf et al., 2019). Vytvoření registru dárců krvetvorných buněk může být velmi náročné z hlediska etnického, finančního, technického i geopolitického (Aljurf et al., 2019). Registry dárců buněk krvetvorby v Evropě i po celém světě se musí přizpůsobit novým alternativám, jako je pupečnicková krev nebo problematika haploidentických transplantací (Aljurf et al., 2019).

V České republice fungují celkem 2 registry – Český národní registr dárců dřeně a Český registr dárců krvetvorných buněk. Hlavním cílem Českého národního registru dárců dřeně je soustavně budovat databázi lidí, kteří jsou ochotní kdykoliv v budoucnu darovat část svých vlastních krvetvorných buněk neznámému nemocnému, aby pomohli uskutečnit transplantaci kostní dřeně a svým darem přispěli k záchraně jeho života (Poslání a cíl ČNRDD, 2017). Český národní registr dárců dřeně (ČNRDD) byl založen

v roce 1992 jako jedna z aktivit Nadace pro transplantace kostní dřeně z podnětu rodin pacientů s těžkými hematoonkologickými onemocněními. Zakladatelem Českého národního registru dárců dřeně byl MUDr. Vladimír Koza, primář tehdejšího Hematologicko-onkologického oddělení Fakultní nemocnice Plzeň (Historie ČNRDD, 2017). Příprava k založení registru začala na přelomu let 1991–1992 konzultacemi s řadou zahraničních registrů. Na jaře roku 1992 byl vypracován Nadací pro transplantace kostní dřeně návrh programu dobrovolného dárcovství krvetvorných buněk, který byl předložen k diskuzi řadě transfuzních stanic, transplantačních center v České republice, Výboru České hematologické společnosti a etické komisi FN v Plzni (Historie ČNRDD, 2017). V dubnu roku 1992 byla v Praze přijata první ucelená verze pracovních standardů registru a vytvořila se tak síť center dárců v krajích ČR. Od září roku 1992 uzavřela nadace smlouvy se zakládajícími centry v Českých Budějovicích, Hradci Králové, Mostu, Plzni, Olomouci a Ústní nad Labem, podle nichž byl zahájen nábor a HLA typizace dobrovolných dárců a ukládání dat do společné databáze s názvem Centrální registr dárců kostní dřeně (Historie ČNRDD, 2017). V roce 1993 se Centrální registr dárců zapojil do mezinárodní spolupráce pomocí celosvětové sítě Bone Marrow Donor Worldwide (BMDW) a od roku 1997 spolupracuje s Národním programem dárců dřeně USA (NMDP). Tuto podobu si registr ponechal do roku 1998 a po celou dobu byl financován Nadací pro transplantace kostní dřeně (Historie ČNRDD, 2017). Světová asociace dárců dřeně (Bone Marrow Donor Worldwide) je tvořena organizacemi i jednotlivci, kteří podporují globální spolupráci a osvědčené postupy ve prospěch dárců krvetvorných buněk a pacientů po transplantaci. Průkopníkem pro založení této asociace byl John Goldman, E. Donnall Thomas a John J. van Rood, organizace započala svoji aktivitu od roku 1994 (Who we are, 2019).

V České republice byl v roce 1998 přijat nový Nadační zákon, bylo tedy nutné oddělit registr od nadace v podobě samostatného právního subjektu. Od 1. ledna 1999 se registr přetransformoval do formy obecně prospěšné společnosti s názvem Český národní registr dárců dřeně. Nadace pro transplantace kostní dřeně zůstala i nadále finančním garantem celého programu (Historie ČNRDD, 2017).

Od roku 2000 se postupně uzavíraly smlouvy se zdravotními pojišťovnami, které začaly hradit část nákladů, samotný rozvoj registru byl však nadále závislý na grantovém programu Nadace pro transplantace kostní dřeně. V průběhu několika let se rozšířila spolupracující dárcovská centra o centra v Brně, ÚVN Praha-Střešovice a Liberci, současně máme celkem deset dárcovských center (Historie ČNRDD, 2017). Na jaře v

roce 2005 ČNRDD úspěšně podstoupil akreditaci Světové asociace dárců dřeně, kterou úspěšně obhájil i v roce 2010. Od roku 2010 ČNRDD vstupuje do automatického integrovaného evropského komunikačního systému. V současné době registr dárců dřeně umožní nalezení dárce a realizuje stovky nepříbuzenských transplantací dřeně za rok pro pacienty v České republice i v zahraničí (Historie ČNRDD, 2017). Český národní registr dárců dřeně na svých webových stránkách uvádí, že celkem se nachází v registru 84 547 dárců, ve světě je to celkem 34 190 763 dárců kostní dřeně.

V České republice dále funguje Český registr dárců krvetvorných buněk, který vznikl v roce 1991 v pražském Institutu klinické a experimentální medicíny (IKEM) a zapojuje se do sítě více než 60 registrů po celém světě (O registru, 2019). Hlavní činností registru krvetvorných buněk je nábor nových dárců, jejich evidence a vyhledávání vhodných dárců nebo štěpů pupečnickové krve pro pacienty z České republiky i ze zahraničí (O registru, 2019). Registr eviduje a vyhledává potenciální dárce pro české i zahraniční pacienty prostřednictvím testů HLA typizace, k tomuto je potřeba dostatečné množství dárců (O registru, 2019). Registr je spojen s mezinárodními databázemi, a to zejména s WMDA (World Marrow Donor Association) a EMDIS (European Marrow Donor Information System), používá nejmodernější počítačové programy umožňující i správu databází bank pupečnickové krve (O registru, 2019). Za zmínku stojí také americký registr Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation (WBMT), jehož hlavním úkolem je podpora transplantace krvetvorných buněk v rozvojových zemích (Apperley et al., 2016). Český registr dárců krvetvorných buněk na své internetové stránce uvádí, že v současnosti evidují celkem 31 546 dárců. Dle Výroční zprávy Českého registru krvetvorných buněk (2017) se za rok 2017 do registru zapsalo 3 046 nových dárců. Jedná se o největší počet dárců, kteří se do registru zapsali za posledních 15 let (Český registr dárců krvetvorných buněk, 2017).

V registru se nacházejí zdraví lidé, kteří jsou ochotni darovat svou kostní dřeň, aby zachránili život těm, kteří to skutečně potřebují. Darování kostní dřeně je považováno za vysoce humánní čin, pomoci člověku v nouzi a darovat mu život. Dárcovství je u nás i ve světě bezplatné (Švojgrová, Koza, Hamplová, 2011). Registry dárců dřeně po celém světě spolupracují, pokud se nedaří nalézt vhodného dárce v dané zemi, lze žádat o dohledání vhodného dárce z kterékoliv země světa, samozřejmě za předpokladu uhrazení příslušných nákladů zahraničnímu registru. Před plánovaným odběrem kostní dřeně je důkladně posouzen zdravotní stav dárce, který zároveň udělí písemný souhlas s odběrem ve stanoveném termínu (Švojgrová, Koza, Hamplová, 2011).

Ročně podstoupí transplantaci kostní dřeně několik set pacientů v České republice, z toho 75 % dárců krvetvorných buněk je od nepříbuzného dárce. Bohužel pro zhruba každého čtvrtého pacienta se nenajde vhodný dárce kostní dřeně. Proto je nutné usilovat o neustálé zvyšování počtu dobrovolníků v registru (Proč se stát dárce dřeně, 2017). Díky rozšíření registru dobrovolných dárců krvetvorby a pokroku v HLA typizaci se umožňuje daleko lépe vybrat optimálního nepříbuzného dárce, a tím zároveň minimalizovat imunitní komplikace (Jindra, 2011). V současnosti se v registrech nachází dostatečné množství dárců, takže pro většinu pacientů bez dárce v rodině, zejména u starších nemocných, lze nyní včas nalézt vhodného nepříbuzného dárce (Jindra, 2011).

## **2 Historie transplantace kostní dřeně**

Historie transplantace kostní dřeně je úzce spjata s vývojem v řadě jiných oblastí, jako je zejména poznání hematopoetické kmenové buňky, HLA systému, v oblasti imunologie a objevech nových imunosupresiv, v mikrobiologii a virologii a v mnoha dalších oblastech medicíny (Cetkovský et al., 2016). Transplantace kostní dřeně je metodou léčby u mnohých pacientů s maligními i nemaligními hematologickými nemocemi, nejedná se již o rizikovou experimentální léčbu (Vaňásek et al., 1996). V současné době je transplantace krvetvorných buněk běžnou léčbou u celé řady hematologických onemocnění včetně solidních nádorů (zejména u dětí) a u některých vrozených metabolických onemocnění (Penka, Tesařová et al., 2011). Tato kapitola má za cíl uvést zásadní klíčové mezníky transplantace kostní dřeně, na nichž se dodnes staví základy této úspěšné metody.

### ***2.1 Počátky transplantace kostní dřeně***

Význam kostní dřeně pro tvorbu krvinek byl rozpoznán už v 2. polovině 19. století, lékaři vzápětí přišli s myšlenkou léčit zdravou kostní dření řadu krevních nemocí. Uplynulo však několik desítek let, než se tato myšlenka stala skutečností (Vorlíček et al., 2012). Snaha o použití kostní dřeně k léčbě je starší více než 100 let, už v roce 1891 byla podávána kostní dřev pacientům s poruchami krvetvorby perorálně (Vaňásek et al., 1996). Uskutečnily se i pokusy použít glycerinový extrakt ze zvířecí kostní dřeně k léčbě perniciózní anémie a solný extrakt z dřeně a sleziny jako hematopoetické stimulant, nebo se intramuskulární injekcí aplikovala čerstvě aspirovaná alogenní i autologní dřev u anémií s klinicky pozitivním účinkem na krevní obraz, který byl patrně vyvolán obsahem krvetvorných buněk (Vaňásek et al., 1996). V roce 1939 uskutečnil Osgood převod buněk kostní dřeně intravenózní infuzí, bohužel se na jeho zkušenost mnoho let zapomnělo (Vaňásek et al., 1996).

Transplantace krvetvorby se začaly vyvíjet hned po 2. světové válce, hlavním úkolem nebyla však léčba hematologických malignit, ale najít způsob, jak napravit selhání krvetvorby po masivním ozáření (Penka, Tesařová et al., 2011). Výrazný podíl na použití alogenní transplantace kostní dřeně měly výsledky výzkumné práce v 50. letech minulého století, kdy Jacobson a později Lorenz experimentálně prokázali, že lze chránit ozářená zvířata před ireverzibilní aplazií kostní dřeně následným podáním buněk kostní dřeně. V roce 1956 byla zveřejněna práce, ve které se prokázalo na základě



cytogenetických markerů, že radioprotektivní účinek podání kostní dřeně spočívá v převodu buněk (Vaňásek et al., 1996). Důkaz, že radioprotektivní účinek je způsoben buňkami kostní dřeně otevíral nové možnosti pro rozvoj koncepce terapeutického používání alogenní kostní dřeně s návazností na celotělové ozáření dávkou ionizujícího záření (Vaňásek et al., 1996). Tím se v 50. letech 20. století spustil výzkum transplantace krvetvorby vlivem jaderných pokusů, neboť nemoc z ozáření se projevuje závažnou poruchou funkce kostní dřeně (Vorlíček et al., 2012). Při civilním i vojenském výzkumu jaderné energie a radioaktivních látek došlo k celé řadě různých havárií, které měly fatální následky na ozářené jedince (Penka, Tesařová et al., 2011). Objevení účinku celotělového ozáření spolu s jeho protinádorovým a současně i imunosupresivním efektem následně vedlo v USA k řadě experimentů na zvířatech včetně opic a také k experimentálnímu používání celotělového ozařování pacientů s leukemiemi (Penka, Tesařová et al., 2011).

V humánní medicíně se alogenní transplantace začala zkoušet od druhé poloviny 50. let, jako zdroj krvetvorných buněk se dříve používala kostní dřeň získávána aspirací z lopat kostí kyčelních dárců, kterými byli zejména příbuzní pacientů (Vaňásek et al., 1996; Penka, Tesařová et al., 2011). Počáteční entuziazmus byl sice velký, během několika let se však na použití transplantace krvetvorných buněk pohlíželo poněkud skepticky, neboť výsledky prvních transplantací byly velmi špatné, jen málo pacientů přeživalo déle než týdny (Penka, Tesařová et al., 2011). Z dnešního pohledu nebyly tehdejší neúspěchy překvapivé, protože nebyla dostatečně rozvinuta podpůrná péče, nebylo k dispozici dostatek antibiotik a antimykotik, nebyla tolik prozkoumaná imunita (Penka, Tesařová et al., 2011). V té době se mimo jiné ještě nevědělo o systému histokompatibility HLA (human leukocyte antigens), a proto se od většiny alogenních transplantací v humánní klinice upustilo (Vaňásek et al., 1996). Objev HLA byl uskutečněn až v 60. letech 20. století, je považován za velmi důležitý mezník pro rozvoj alogenních transplantací krvetvorné tkáně. Zkratka HLA znamená systém znaků bílých krvinek (Vorlíček et al., 2012). Začaly rychle přibývat informace o intrafamiliární dědičnosti tohoto systému, jeho biologické funkci jako hlavního lidského systému histokompatibility (Vaňásek et al., 1996). Metody, které vedly k průkazu tohoto systému způsobily vznik moderní éry alogenní transplantace kostní dřeně s koncepcí přenosu kostní dřeně od HLA identických sourozenců (Vaňásek et al., 1996). Ve stejném období (60. léta 20. století) vypracovali Klen a Vaňásek postup přípravy konzerv sterilní kadaverózní kostní dřeně z páteře, dřeň z jednotlivých obratlů byla sterilně lisována, homogenizována a zakonzervována v tekutém dusíku (Vaňásek et al., 1996).

## **2.2 Období 70. a 80. let 20. století**

Na začátku 70. let minulého století se znovu začaly ve větší míře provádět transplantace krvetvorby (Penka, Tesařová et al., 2011). První úspěšná transplantace kostní dřeně byla provedena v americkém Seattlu roku 1968 lékařským týmem pod vedením profesora dr. E. Donnalla Thomase, který byl v roce 1990 oceněn Nobelovou cenou za medicínu, jako projev uznání za své průkopnické práce v oblasti TKD (Vaňásek et al., 1996; Kavan et al., 1998). Jednalo se o pacienta s leukémií, od té doby transplantace kostní dřeně výrazně nabývala na významu u pacientů s maligním hematologickým onemocněním, později i aplazií dřeně, solidních nádorů, některých vrozených metabolických poruch a jiných chorob (Vaňásek et al., 1996). Vývoj experimentální a klinické realizace TKD je tedy se jménem E. Donnalla Thomase a jeho spolupracovníků neodmyslitelně spjat. Zjistili, že buňky kostní dřeně mohou být po řádném zpracování bez nebezpečí podávány ve velkém množství. Dále zjistili, že lidskou dřeň lze konzervovat a také, že TKD může mít kurativní účinek u velmi pokročilých stádií leukémie a je daleko účinnější metodou léčby (Vaňásek et al., 1996). Thomas i nadále pokračoval od roku 1963 ve svých pracích v Seattlu, kde postupně později vybudoval velké transplantační centrum a ve spolupráci se svými kolegy zavedl základní imunosupresivní předtransplantační režim, který je založen na celotělovém ozáření a tzv. cyklofosfamidu a zvládli také základní profylaxi nemoci z reakce štěpu proti hostiteli (Cetkovský et al., 2016). Klinické transplantace kostní dřeně se od 70. let minulého století začaly postupně dostávat do rutinního života. Následoval obrovský klinický výzkum zaměřující se na indikace u jednotlivých onemocnění, na optimalizaci předtransplantačního režimu, na zvládnutí komplikací, zejména těch infekčních (Cetkovský et al., 2016). Zakládaly se registry dárců, první byl britský The Anthony Nolan Register, který by založen v roce 1974 (Penka, Tesařová et al., 2011). Díky možnosti HLA typizace se začaly provádět alogenní transplantace kostní dřeně od nepříbuzných dárců, jež byli shodní v HLA systému s příjemci (Penka, Tesařová et al., 2011). Ke konci 70. let minulého století se začaly objevovat první zprávy o transplantacích pomocí krvetvorných buněk získaných z krve a o pár let později se tento zdroj transplantátů využívá už standardně místo kostí dřeně (Penka, Tesařová et al., 2011). Transplantace periferních hematopoetických buněk se začaly objevovat od 90. let 20. století, které v dnešní době zejména v indikaci autologní transplantace převažují (Cetkovský et al., 2016).

Dalším významným obdobím pro rozvoj transplantace krvetvorných buněk jsou 80. léta minulého století, kdy se začaly rozšiřovat autologní transplantace, které byly do této doby spíše raritní (Penka, Tesařová et al., 2011). Osmdesátá léta byla ve znamení významných objevů a nových metod, jako například flowcytometrie, znaky CD34 na krvetvorných buňkách, růstový faktor pro granulocyty, dostupnost kultivačních metod na stanovení množství krvetvorných buněk, nová cytostatika a jiné (Penka, Tesařová et al., 2011). Počet transplantací neustále stoupal, především těch autologních, a postupně se začal propracovávat koncept mobilizace krvetvorných buněk do krve a následný odběr tzv. periferních krvetvorných buněk z krve (Penka, Tesařová et al., 2011).

V České republice se o první transplantaci kostní dřeně pokusili lékaři roku 1969 v Ústřední vojenské nemocnici v Praze. Opravdový klinický rozvoj transplantačního programu v České republice začal až v roce 1989, od vzniku moderního transplantačního centra pro dospělé pacienty v Ústavu hematologie a krevní transfuze v Praze (Kavan et al., 1996). U dětí se transplantace kostní dřeně provádí ve Fakultní nemocnici Praha Motol od roku 1989 (Kavan et al., 1996). Počet autologních transplantací od roku 1990 převýšil roční počet alogenních transplantací a od roku 1993 se krvetvorné buňky, které jsou získávány z periferní krve, staly hlavním zdrojem transplantátů (Penka, Tesařová et al., 2011).

Dalším úspěšným krokem k provádění transplantací byl objev a zavedení do praxe léku Cyklosporin A, který zabraňuje vzniku některých nežádoucích reakcí po transplantacích, začátkem 70. let minulého století (Vorlíček et al. 2012). Na rozvoji úspěšné transplantace se mimo jiné podílí objevy dalších účinných léků, jakými jsou nová antibiotika, antimykotika, růstové faktory krvetvorby nebo léky potlačující nežádoucí imunitu (imunosupresiva). Transplantace by nebyla možná ani bez dostupných transfuzních přípravků a krevních derivátů (Vorlíček et al., 2012). Kortikoidy se do oblasti medicíny dostaly v 50. letech 20. století, již zmíněný lék Cyklosporin A byl objeven v roce 1976 jako extrakt z houby, následně se zjistilo, že tato látka má imunosupresivní účinky a její první klinické uplatnění se popsalo v roce 1978 u nemocných po alogenní transplantaci kostní dřeně. Cyklosporin A se v 80. letech stal běžným imunosupresivem a umožnil další velký rozvoj v oblasti klinické transplantologie (Cetkovský et al., 2016). Výrazný vliv na rozvoj transplantace má i objev separátoru krevních elementů, který byl popsán na konci 60. let 20. století. Transplantace kostní dřeně je od roku 1970 uznána jako léčebná metoda u pacientů s onkologickým onemocněním krve a aplastickou anémií (Gale, Juttner, Henon, 1994). Od roku 1980 se

transplantace kostní dřeně jakožto možnost léčby stala předmětem řady studií a výzkumů (Gale, Juttner, Henon, 1994).

### ***2.3 Období 90. let 20. století***

Transplantace kostní dřeně se postupem času stala velmi populární léčebnou metodou. Tento transplantační boom lze dobře pozorovat z údajů EBMT (European Blood and Marrow Transplant Group – Evropská společnost pro transplantace krvetvorby) sdružující více než 600 transplantačních center (Penka, Tesařová et al., 2011). Mezi lety 1990 a 1994 se například zvýšil 5x počet autologních transplantací u pacientů s lymfomy a karcinomem prsu a zastoupení periferních krvetvorných buněk jako zdroje transplantátu stoupl na 75 % (Penka, Tesařová et al., 2011). Výrazného pokroku se díky využití transplantace dočkala také dětská onkologie, koncem devadesátých let 20. století došlo k rychlému prosazení přístupů s využitím autologních transplantací periferních hematopoetických buněk (Penka, Tesařová et al., 2011).

Transplantace kostní dřeně se v České republice provádí na několika pracovištích, a to v Praze, Plzni, Hradci Králové, Olomouci a v Brně. Děti se léčí pouze ve FN Motol, a to dle diagnózy na II. dětské klinice nebo na klinice dětské onkologie (Kavan et al., 1996). Transplantaci kostní dřeně provádí Ústav hematologie a krevní transfuze v Praze, který soustřeďuje zejména transplantační léčbu u akutních a chronických leukémií pomocí alogenních transplantací. Zabývá se také experimentálním výzkumem, který zahrnuje mimo jiné manipulaci s buňkami in vitro a zabezpečuje tyto manipulace při realizaci transplantací i na jiných transplantačních pracovištích (Vaňásek et al., 1996). Na tomto pracovišti byla také provedena první transplantace kostní dřeně od nepříbuzného dárce, získaného pomocí zahraničního registru (Anthony Nolan Research Centre v Londýně). Ve FN Motol se transplantační léčba rozvinula poněkud rychle v roce 1989, konkrétně na II. dětskou kliniku, kde se zpočátku prováděly transplantace pacientů z motolské dětské onkologické kliniky (Vaňásek et al., 1996). Na této klinice pak v roce 1991 vzniklo samostatné transplantační pracoviště, které se specializuje na dětské onkologické pacienty. Ve stejném období se rozvinulo také transplantační pracoviště v plzeňské fakultní nemocnici, která od roku 1991 provádí alogenní i autologní transplantace včetně transplantací dřeně od nepříbuzných dárců (Vaňásek et al., 1996). V prosinci roku 1993 vzniklo transplantační pracoviště na I. interní klinice 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze, která se zaměřuje zejména na autologní transplantace u maligních lymfomů, myelomů a později i ve spolupráci s onkologickou klinikou i u karcinomů prsů.

Od roku 1994 probíhá transplantační léčba i na II. interní klinice v Brně Bohunicích a od roku 1995 také na hematologické klinice v Olomouci (Vaňásek et al., 1996).

Z historického hlediska stojí za zmínku dřívější používání tzv. záložního štěpu při autologní transplantaci, jenž mohl být využit například v případě selhání štěpu nebo těžké nemoci štěpu proti hostiteli (Stelljes et al., 2008). Využití záložního štěpu se už v současnosti nepoužívá, neboť se tato možnost dle klinických výzkumů ukázala jako neefektivní (Stelljes et al., 2008). Transplantace kostní dřeně prodělala v průběhu několika let opravdu velký pokrok a v dnešní době je jednou z mnoha léčebných metod, které mohou zachránit život pacienta. Bohužel, i přes veškeré pokroky v této oblasti se v současnosti nedaří všechny pacienty zachránit. Transplantace kostní dřeně představuje příklad vysoce specializované medicíny, která bývá značně finančně nákladná, vyžaduje významnou infrastrukturu a síť specialistů ze všech oblastí medicíny (Gratwohl et al., 2010).

#### ***2.4 Objev hematopoetických buněk***

Úplně první zmínka o hematopoetické kmenové buňce pochází od A. A. Maximowa z roku 1909. Uvědomění si a poznání ničivých následků výbuchu atomové bomby koncem 2. světové války vedlo k intenzivnímu výzkumu radiační biologie a celá řada zemí zakládala specializované výzkumné ústavy (Gale, Juttner, Henon, 1994; Cetkovský et al., 2016). Výzkumy byly prováděny na myších, jakmile byla zjištěna letální dávka pro myši a bylo jasné, že hlavní příčinou smrti je destrukce kostní dřeně, hledaly se způsoby, jak čelit takovým následkům ozáření (Cetkovský et al., 2016). Prováděly se pokusy s podáním dřeně jiného zvířete, což mělo pouze částečný úspěch. Význam transplantovaných buněk se jevil jako zásadní už od konce 40. let 20. století a posléze byl řadou pokusů potvrzen, například přítomnost různých znaků krvinek dárce v krvi příjemce (Cetkovský et al., 2016). Bohužel zvířata po takových, z dnešního pohledu alogenních transplantacích, které se tehdy nazývaly homologní, dlouho nepřežívala. Celkově chátrala, tento stav se označoval jako homologní nemoc. Poznání toho, co dnes nazýváme jako nemoc z reakce štěpu nebo transplantátu proti příjemci či hostiteli (GvHD - graft versus host disease) nastalo až ke konci 50. let 20. století. Již v tomto období můžeme říct, že i přes intenzivní výzkum v této oblasti zůstává GvHD stále velkým problémem. O imunologii a imunitních reakcích se v 50. a 60. letech nevědělo téměř nic (Cetkovský et al., 2016).

První průkaz přítomnosti hematopoetických buněk popsal v roce 1957 E. Donnall Thomas, který na základě tohoto výzkumu provedl první transplantaci v Seattlu (Aljurf et al., 2019). V roce 1961 popsali J. Till a E. McCulloch výskyt buněk v krvetvorné tkáni myši, tyto buňky jsou schopny vytvořit ve slezině ozářených myši, kterým byla podána zdravá krvetvorná tkáň, viditelné kolonie buněk. Buňky se začaly nazývat colony forming cells (CFU), jednalo se tedy o první zviditelnění, kultivaci kmenových hematopoetických buněk. Na začátku 70. let minulého století byla kultivačně prokázána přítomnost CFU i v periferní krvi u člověka (Cetkovský et al., 2016). V té době se vědělo, že krvetvorbu může zachránit u letálně ozářeného zvířete transfuze dostatečného množství dárcovských leukocytů periferní krve (Cetkovský et al., 2016). Kořístek (2010) uvádí, že už v roce 1964 byla publikována práce o úspěšné obnově krvetvorby u letálně ozářených psů, kterým byl aplikován koncentrát autologních leukocytů periferní krve. V roce 1976 došlo k objevu výrazného zvýšení koncentrace krvetvorných buněk v krvi u pacientů, kteří podstoupili chemoterapii v době normalizace krevního obrazu (Kořístek, 2010). O desetiletí později se přidaly poznatky, že podobné zvýšení může způsobit i podání růstových faktorů. To je považováno za základní kameny tzv. stimulace (nebo také mobilizace, vyplavování do periferie z kostní dřevě) periferních hematopoetických buněk, které nyní výrazně nahradily kostní dřevě pro transplantace (Cetkovský et al., 2016). Tyto objevy společně s dalšími podmínkami, mezi které lze zařadit dostupnost růstových faktorů a řady vyspělých separátorů krevních elementů, rozvoj podpůrné léčby, vedly v průběhu 90. let 20. století k rozvoji zejména autologních transplantací krvetvorných buněk (Kořístek, 2010).

### ***2.5 Objev histokompatibility***

První poznatky o histokompatibilním systému spadají do období před 2. světovou válkou. Geny, které kódují tyto antigeny, se nazývají histokompatibilní od roku 1948 (Cetkovský et al., 2016). Základy lidského hlavního histokompatibilního systému jsou známy už od roku 1958, v té době byly skupinami výzkumníků publikovány práce, které ukazují na přítomnost protilátek proti leukocytům v některých lidských sérech (Cetkovský et al., 2016). Poznání histokompatibilního systému se postupem času neustále rozrůstalo, bylo zjištěno, že HLA systém má několik typů (A, B, C a D). Výrazný pokrok nastal v roce 1987, kdy došlo k popsání prostorové struktury antigenu HLA-A2 (Cetkovský et al., 2016).

V dnešní době je věda o HLA systému velmi pokročilým odvětvím medicíny, tato disciplína je nezbytná pro správnou identifikaci zejména nepříbuzných dárců hematopoetických buněk. Pokroky v této oblasti umožňují významné rozšíření těchto typů transplantací, jaké jsou známy dnes (Cetkovský et al, 2016). Vývoj medicíny v oblasti transplantací krvinek v průběhu posledních 25 let je považován za velký úspěch. Počet pacientů léčených každoročně pomocí transplantace krevních buněk je v dnešní době 1000x vyšší než před 30 lety, díky registrům dárců krevních buněk máme v současnosti údaje o bezmála 15 milionech potenciálních dárců, od původně experimentálních postupů se postupně přešlo ke standardům a dnes jsou tyto standardy součástí legislativy (Penka, Tesařová et al., 2011). Na tak velkém úspěchu se podílela i česká medicína, v počtu transplantací krvinek v přepočtu na počet obyvatel patří Česká republika ke světové špičce, dokonce nechává za sebou i řadu rozvinutých zemí západní Evropy (Penka, Tesařová et al., 2011).

### 3 Metody provedení transplantace krvetvorných buněk

Transplantace krvetvorných buněk patří mezi výkony, které jsou náročné organizačně, medicínsky i ekonomicky (Jakubíková, 2011). Periferní kmenové buňky krvetvorby, kostní dřeň nebo pupečnicková krev patří mezi štěpy, které se v rámci alogenní i autologní transplantace běžně využívají (Vokurka, 2010). Vlastní transplantace je intravenózní podání štěpu krvetvorných buněk, jemuž předchází podání přípravného předtransplantačního režimu, nejčastěji se používá kombinace cytostatik, případně i celotělového ozáření (Krejčí a Mayer, 2016). Transplantaci krvetvorných buněk můžeme rozdělit na několik fází, a to období před provedením transplantace, období bezprostředně po transplantaci a pozdní období po transplantaci (Holmes, 1990). Alogenní transplantace hematopoetických buněk je v současné době jednou z úspěšných metod léčby řady maligních i nemaligních onemocnění. Výsledky alogenních transplantací se neustále zlepšují, ať již za pomoci dokonalejší HLA typizace na molekulární úrovni, použití méně toxických předtransplantačních přípravných režimů a účinnější prevenci reakce štěpu proti hostiteli, nebo v důsledku lepších možností časně diagnostiky a léčby infekčních, hlavně virových komplikací, a neustále se zvyšující úrovní podpůrné péče (Formánková a Starý, 2018). Díky zlepšujícím se výsledkům transplantací krvetvorných buněk narůstá počet jejich indikací zejména v nemaligní hematologii, kam spadá zejména aplastická anémie, paroxysmální noční hemoglobinurie, některé hemoglobinopatie (talasemie, srpkovitá anémie) a dále i skupina vrozených selhání kostní dřeně (Formánková a Starý, 2018).

Autologní transplantace kostní dřeně nebo periferních kmenových buněk zahrnuje podávání vysokodávkované chemoterapie v kombinaci s celotělovým ozářením, jež má výrazné hematotoxické a další nežádoucí účinky na organismus pacienta (Yanxia et al., 2018). Od první HSCT v 50. letech minulého století bylo až do současnosti provedeno více než 1 milion transplantací tohoto typu po celém světě. V současnosti se ve světě provede téměř 70 000 HSCT ročně (Apperley et al., 2016). Nejčastější indikací je leukémie (82 %), lymfomy, které byly zastoupeny v 11%, a selhání kostní dřeně tvořilo 6 % případů (Apperley et al., 2016). Alogenní HSCT dosahuje nejlepších výsledků, pokud dárce je HLA identický sourozenec. Bohužel je tu zhruba 25% šance, že se v rodině pacienta najde HLA identický sourozenec (Apperley et al., 2016). Díky nárůstu nepřibuzných transplantací krvetvorných buněk evidujeme více než 26 milionů dárců po



celém světě (Apperley et al., 2016). Tato kapitola se zabývá současnými trendy v oblasti transplantace kostní dřeně u nás i v zahraničí.

### **3.1 Způsoby darování krvetvorných buněk**

Více než 14 milionů dobrovolných dárců pochází z mnoha registrů po celém světě a nabízí své kmenové buňky pacientům, u kterých nebyl nalezen vhodný příbuzný dárcé (Gratwohl et al., 2010). V období před provedením transplantace, nebo také v přípravném období je třeba definitivně ověřit vhodnost dárcé pro konkrétního pacienta (Švojgrová, Koza, Hamplová, 2011). Je třeba řádně zkontrolovat kompatibilitu mezi dárcem a příjemcem (Marques et al., 2018). Pokud je třeba provést alogenní transplantaci, nejprve hledáme potenciálního dárcé v rodině, především u sourozenců. Je zde 25% pravděpodobnost zdědění stejných haplotypů a nalezení úplné HLA shody (Krejčí a Mayer, 2016). Příbuzný dárcé je pozván do příslušného transplantačního centra k pohovoru, nepříbuzný dárcé se dostaví do centra příslušného registru (Švojgrová, Koza, Hamplová, 2011). V České republice existují dva národní registry, a to Český národní registr dárců dřeně Plzeň a Český národní registr dárců krvetvorných buněk Praha. Dále lze využít celou řadu zahraničních registrů, komunikaci s nimi zajišťují národní registry (Krejčí a Mayer, 2016). Většinou dojde k nalezení vhodného alogenního nepříbuzného dárcé v řádu několika měsíců. Samotné darování krvetvorných buněk je bezplatné, náklady spojené s vyhledáním vhodného dárcé a získání štěpu krvetvorných buněk jsou u nás hrazeny zdravotní pojišťovnou pacienta. Vlastní provedení transplantace krvetvorných buněk (autologní i alogenní) u daného pacienta je rovněž u nás hrazeno zdravotními pojišťovnami (Krejčí a Mayer, 2016).

Výběru vhodného nepříbuzného dárcé pro pacienta předchází celá řada úkonů. Nejprve se musí porovnat tkáňový typ daného pacienta s výpisem tkáňových typů dárců v jednotlivých registrech (Jak se dřeň daruje, 2017). Vhodného dárcé vyhledáme na základě shody v HLA systému. Tento systém umožňuje bílým krvinkám rozpoznávat cizorodé struktury, a to hlavně bakterie, viry, kvasinky apod. od vlastních buněk, a tudíž má zásadní funkci v imunitním systému (Penka, Tesařová et al., 2011). Při alogenní transplantaci se neprovádí přenos pouze krvetvorby, ale současně také imunity dárcé což je zásadní pro potlačení zbytkové nemoci (Penka, Tesařová et al., 2011). Aby transplantace byla úspěšná, je proto zásadní co největší shoda mezi HLA znaky dárcé a příjemce, pokud by imunitní buňky dárcé vnímaly po transplantaci buňky příjemce jako výrazně odlišné, mohlo by dojít k rozvoji celé řady závažných a životu ohrožujících

komplikací, zejména těžké formy reakce štěpu (transplantátu) proti příjemci, nepřijetí neboli nepřihojení transplantátu, respektive jeho odvrhnutí (Penka, Tesařová et al., 2011). Dále následuje proces zjišťování potřebných informací o předběžně vytipovaných dárcích na žádost transplantčního centra – například podrobné testy DNA, věk, pohlaví dárce a další vyžádané údaje (Jak se dřeň daruje, 2017). V případě, že se prokáže shoda mezi pacientem a dárcem, požádá transplantční centrum o odběr krvetvorných buněk a navrhne vhodné termíny (Způsoby odběru, 2019). K definitivnímu potvrzení ideální shody mezi dárcem a příjemcem se provádějí další podrobné testy tkáňových znaků z nově nabraných vzorků krve – tyto testy provádějí laboratoře příslušných transplantčních center (Jak se dřeň daruje, 2017). Při pohovoru se vyplní podrobný dotazník o zdravotním stavu dárce. Příprava dárce probíhá zhruba měsíc před samotným odběrem, jedná se o důkladné posouzení zdravotního stavu – odběry krve pro laboratorní testy, RTG srdce a plic a také RTG pánve, dále EKG, interní vyšetření a další doplňující metody (Způsoby odběru, 2019). Součástí je také podepsání informovaného souhlasu a další nezbytné administrativní úkony. Rozhodnutí podstoupit odběr krvetvorných buněk může dárce kdykoliv změnit. Pokud se však rozhodne odstoupit od odběru v době, kdy se nemocný pacient (příjemce) již připravuje na transplantaci (podstupuje chemoterapii nebo radioterapii) může tím závažně ohrozit jeho život. Proto je důležité, aby dárci pečlivě zvážili své rozhodnutí (Způsoby odběru, 2019). Souhlas dárce k provedení odběru krvetvorných buněk za účelem transplantace je dle transplantčního zákona č. 285/2002 Sb. vyslovený na základě úplného poučení, musí být svobodný, informovaný a konkrétní. Tento zákon dále říká, že souhlas musí být proveden písemnou formou, podepsán, opatřen aktuálním datem a uložen ve zdravotnické dokumentaci dárce.

Pokud je již definitivně rozhodnuto, že vybraný dárce je pro pacienta ten pravý, lze přistoupit k přípravě dárce. Týden až dva před plánovaným odběrem krvetvorných buněk by se měl dárce vyvarovat kontaktu s infekcí a jakoukoliv činností, která může být spojena s rizikem úrazu (Švojgrová, Koza, Hamplová, 2011). Nemocný pacient již v této době zahajuje předtransplantační léčbu, která má za úkol odstranit původní nemocnou krvetvorbu, což má za následek odstranění i zbývajících zdravých krvinek. Odklad transplantace by v této chvíli byl pro něj velmi nebezpečný (Švojgrová, Koza, Hamplová, 2011).

Dárce můžeme rozdělit do stejných skupin, jako se dělí transplantace krvetvorných buněk, a to na alogenní, autologní a syngenní (Krejčí a Mayer, 2016). Nalezení vhodného dárce krvetvorby je výrazně komplikovanější než u transplantací jiných orgánů (srdce,

ledviny apod.). Dárce a příjemce se musí shodovat v 10 z 10 znaků. Tyto HLA znaky se nekombinují libovolně a některé kombinace se v populaci vyskytují významně častěji (Penka, Tesařová et al., 2011). Systém HLA se dědí v tzv. haplotypech, z nichž polovina je od matky a druhá od otce, proto je největší pravděpodobnost nalezení vhodného dárce mezi sourozenci (Penka, Tesařová et al., 2011). Tzv. haploidentický dárce je tedy definován jako rodinný příslušník, který má alespoň jeden haplotyp geneticky identický s pacientem (Sureda et al., 2015). Výhodou transplantací od haploidentických dárců je ta, že je dostupná téměř pro všechny pacienty, je zajištěn výběr toho nejvhodnějšího dárce z panelu rodinných příslušníků a nedochází ke zbytečným časovým prodlevám (Sureda et al., 2015).

Jakubíková (2011) uvádí dva způsoby, kterými lze od dárce odebrat krvetvorné buňky vhodné k transplantaci, a to klasickým odsátím dřeně nebo novějším způsobem, a to je získáním ze žilní krve procesem, který se nazývá separace, neboli aferáza. V obou případech se jedná o darování kmenových krvetvorných buněk, které se po převedení do krve příjemce dostanou do svých obvyklých míst v kostní dřeni, usadí se v ní a postupně se začnou množit a vyžrávat v celou řadu normálních krvinek - červených, bílých i krevních destiček (Jakubíková, 2011).

### ***3.1.1 Odběr krvetvorných buněk z kostní dřeně***

Základním zdrojem krvetvorných buněk pro transplantaci je kostní dřeň. U dospělého člověka je krvetvorba omezena na kosti pánevní, obratle, žebra, lopatky, hrudní kost a lebku (Penka, Tesařová et al., 2011). Uvnitř těchto kostí se pod vnější pevnou kompaktní o šířce 5–10 mm nachází měkká kostní hmota protkaná silně prokrvenou jemnou sítí vaziva s mikroskopickými cévami (Penka, Tesařová et al., 2011). Krvetvorná tkáň se nachází právě mezi těmito cévami, celková hmotnost krvetvorné tkáně je zhruba 2 kg (Penka, Tesařová et al., 2011). Švojgrová, Koza a Hamplová (2011) uvádí, že po technické stránce je odběr dřeně klasickým způsobem z kosti velmi jednoduchý. Kostní dřeň je zdrojem krvetvorných buněk pro alogenní i autologní transplantaci (Abraham, Craig and Childs, 2014). Krvetvorné buňky lze získat z vnitřku kostí odsátím jehlou přes kůži, tento způsob odběru mnoho pacientů zná jako součást vyšetření (Švojgrová, Koza a Hamplová, 2011). K transplantaci je potřeba získat dřeně víc, než k pouhému mikroskopickému vyšetření a odběr je tím zdlouhavější (Švojgrová, Koza a Hamplová, 2011). Z toho důvodu se odběr kostní dřeně provádí v celkové anestezii na operačním sále (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010). Odběr krvetvorných buněk z kostní

dřeně je většinou indikován v případě, kdy nelze provést odběr periferních hematopoetických buněk z důvodu vysoké pravděpodobnosti neúspěchu, odběr by byl zbytečně nákladný či neúčelný (Cetkovský et al., 2016). Odběr kostní dřeně od zdravých dárců je z důvodu použití anestezie a nezanedbatelné invazivité samotného výkonu obecně rizikovější oproti odběru periferních HC, ačkoliv pokud je použita svodná (epidurální) anestezie místo celkové, lze toto riziko významně snížit (Cetkovský et al., 2016). Odběr kostní dřeně u zdravých dárců bývá preferován v případě alogenních transplantací u dětí a také v případě, kdy je odběr kostní dřeně pro dárce méně rizikový než odběr periferních HC, což je zejména v případě autoimunitního onemocnění nebo ICHS u dárce (Cetkovský et al., 2016). Volbu odběru kostní dřeně může preferovat i sám dárce, důvodem může být zkrácení celkové doby, po kterou musí být dárce k dispozici, případně musí být hospitalizován – odběr periferních HC trvá zhruba 5 dní, odběr kostní dřeně cca 36 hodin (Cetkovský et al., 2016).

Před plánovaným odběrem absolvuje dárce na lůžkovém oddělení odběrového centra poslední lékařské vyšetření a anesteziologické konsilium, na jehož základě anesteziolog stanoví vhodnou premedikaci (Jakubíková, 2011). Dárci kostní dřeně se většinou odebere 7–21 dní před odběrem jedna až dvě jednotky krve sloužící k náhradě odebrané dřeňové krve. Je to z toho důvodu, že spolu s dřením se vždy odsaje určité množství krve, většinou půl až jeden litr, autotransfuze tedy vyloučí potřebu nahrazovat tuto ztrátu cizí krví (Švojkrová, Koza a Hamplová, 2011). Zvyklostí některých center je podání dárce před odběrem 1000–5000 j. heparinu intravenózně z důvodu zmenšení rizika koagulace a tukové embolizace dárce (Jakubíková, 2011). Ráno před odběrem kostní dřeně je dárce nalačno, odběr probíhá na chirurgickém sále (Jakubíková, 2011). V rámci předoperační přípravy je nutné zajistit intravenózní přístup a hodinu před zákrokem podat intravenózně alespoň 1000 ml krystaloidů jako prevenci rozvoje hypotenze (Cetkovský et al., 2016). Nejčastějším místem odběru je spina iliaca posterior superior, lopata kosti kyčelní, případně sternum, nejbezpečnějším místem odběru je však spina iliaca posterior superior (Cetkovský et al., 2004). Pacient nebo dárce leží na břiše, technika odběru je podobná jako při provedení trepanobiopsie (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010). Výkon probíhá v celkové nebo epidurální anestezii z dorsálních a laterálních částí kyčelních kostí. K odběru se používají silné jehly a stříkačky, které se oplachují roztokem s protisrážlivým účinkem (Jakubíková, 2011). Nejšetnější a nejlépe tolerovaná je samozřejmě anestezie epidurální, celková anestezie s sebou nese řadu rizik a pooperačních problémů, jako je například nauzea a další (Cetkovský et al., 2016).

Odběr kostní dřeně se provádí opakovanými vpichy do zadních částí pánevních kostí a z jednoho vpichu se aspiruje asi 3–5 ml dřevové krve, která je ihned vstříknuta do sběrného vaku s antikoagulačním roztokem (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010). Z jednoho kožního vpichu lze provést více vpichů do kosti a z jednoho kostního vpichu je možné provést více aspirací – po každé aspiraci se jehla mírně posune na jiné místo. Odebrání většího množství dřevové krve z jednoho místa by způsobilo velkou příměs periferní krve (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010). Tento postup se dělá mimo jiné i z důvodu minimální traumatizace kůže (Jakubíková, 2011). Všechny vpichy se v kosti beze zbytku a v krátké době zacelí, kost je v těchto místech pevná a hluboká několik centimetrů, takže nehrozí žádné riziko poškození (Švojgrová, Koza a Hamplová, 2011). Důležité je dbát na aseptický přístup, výkon provádí dva lékaři za sterilních podmínek, asistuje instrumentářka a ostatní činnosti zajišťuje zaškolená sestra (Cetkovský et al., 2016). Operační pole je široce dezinfikováno (od úrovně L2 až po dolní okraj gluteálních svalů), po zarouškování zahájí lékař vlastní odběr (Cetkovský et al., 2016). Technika a způsob odběru se na jednotlivých pracovištích může lišit podle potřebných pomůcek, používané antikoagulace, celkového odebíraného objemu, který se liší dle typu odběrových jehel, aspirovaných objemů a sběrného systému neboli vaků (Cetkovský et al., 2016). V současnosti se používají jehly na jedno použití, které se od těch pro sternální punkci liší vyšší tuhostí, větší délkou (asi 80 mm) a o málo větším průřezem v průměru asi 2,5 mm (Cetkovský et al., 2016). Po proniknutí jehly přes kompaktní kosti lékař vytáhne mandrén, na vstup jehly nasadí 20 ml injekční stříkačku, v kónusu stříkačky je obvykle antikoagulační roztok heparinu. Pod velkým podtlakem za současného pomalého otáčení jehlou lékař aspiruje malé množství dřevové krve, většinou 4 ml a méně, nikdy více než 6 ml (Cetkovský et al., 2016). Stříkačku s aspirátem přebírá instrumentářka, mezitím lékař mírně změní polohu jehly a pomocí další stříkačky opět aspiruje další porci dřevové krve (Cetkovský et al., 2016). Pro odběr dostatečného množství dřevové krve je nutné na každé straně provést 2-3 vpichy přes kůži a 20-30 vpichů do kosti (Penka, Tesařová et al., 2011). Celkem se odebírá kolem 15–20 ml dřevové krve na kg hmotnosti dárce, u dospělého člověka je to zhruba jeden až dva litry (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010).

O množství odebrané krve rozhodují lékaři v průběhu výkonu, což závisí na množství mateřských kmenových buněk dřeně, které se podaří odsát (Jakubíková, 2011). Vzorky z jednotlivých vaků se průběžně posílají do laboratoře, kde se buňky počítají. O výsledku jsou obratem informováni lékaři na odběrovém sále, dostanou tak informaci

o tom, zda je třeba v odběru ještě pokračovat. Celý proces od anestezie až do probuzení trvá zhruba jednu hodinu (Švojgrová, Koza a Hamplová, 2011). Dřeňová krev se filtruje, aby došlo k zachycení větších shluků tkání a drobných úlomků kostí, a dále se zpracovává. Odebraná dřeňová krev obsahuje množství tuku, drobné úlomky kostní hmoty a nemalou příměs periferní krve. Samotné krvetvorné buňky patřící mezi mononukleární buňky, tvoří méně než 1-2 % získaných jaderných buněk (Penka, Tesařová et al., 2011). Správný transplantát by měl obsahovat alespoň  $2 \times 10^8$  jaderných buněk na kg hmotnosti příjemce (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010). Získanou dřeňovou krev je tedy nutné následně zpracovat neboli připravit koncentrát mononukleárních buněk, ve kterém se již nenachází nežádoucí příměsi (Penka, Tesařová et al., 2011). Koncentrát se zhotoví z odebrané kostní dřeně buď pomocí speciální přístrojové techniky (separací), anebo prostřednictvím centrifugace (Penka, Tesařová et al., 2011). Vak s kostní dřeně je ihned po odběru zpracován na Separačním středisku. Cílem je vytrídění kmenových buněk na separačním přístroji a připravit tak koncentrát erytrocytů (autoerymasu), který se následně podá dárci zpět (Švábová a Žmijáková, 2011) Pokud se jedná o štěp pro autologní transplantaci nebo záložní štěp, je třeba koncentrát buněk zamrazit. Buňky od zdravého dárce se většinou hned podají příjemci (Švábová a Žmijáková, 2011).

Při správném provedení odběru kostní dřeně je jen malý výskyt komplikací a již v den odběru nebrání sezení a chůzi. Po výkonu je dárci převezen na jednotku intenzivní péče k observaci a pozdějšímu podání autoerymasy (Švábová a Žmijáková, 2011). Při odběru dárci ztratí pouhých 2-5 % celkového objemu vlastní krvetvorné tkáně společně s 500-1000 ml přísáté krve. Zbytek krevní ztráty je zdravý organismus schopen během několika dní obnovit (Švojgrová, Koza a Hamplová, 2011). Ztráta krvetvorných buněk je u zdravého dárce nepodstatná a rychle se vlastní regenerace doplní (Švojgrová, Koza a Hamplová, 2011).

Po odběru dřeně je vhodné 24 hodin podávat analgetika, kontrolovat místo odběru a případně dle potřeby vyměnit obvaz. Jsou-li přítomny známky infekce (erytém, infiltrace), je vhodné odebrat z nejbližších odběrových vpichů stěry na mikrobiologické vyšetření (Jakubíková, 2011). Dárci může být druhý den po odběru propuštěn domů. Je vhodné se vyvarovat nadměrné fyzické zátěži. Stačí 1–2 dny odpočinku a dárci se může vrátit do zaměstnání bez nutnosti pracovní neschopnosti (Penka, Tesařová et al., 2011). Několik dní po odběru může dárci cítit mírnou bolest v křížové krajině, která bývá vyvolána drobným výronem v kosti a podrážděním okostice v místě vpichů (Švojgrová,

Koza a Hamplová, 2011). Bolest během několika dní odezní. Dárce má v souvislosti s odběrem dřeně nárok čerpat 4 dny placeného pracovního volna. V průběhu následujících měsíců po odběru je dárce několikrát zkontrolován lékařem, žádné trvalé následky nehrozí (Švojgrová, Koza a Hamplová, 2011).

Proběhne-li odběr kostní dřeně u dárce na jiném pracovišti, než kde se transplantuje pacient, dřeň je převážena za příslušných bezpečnostních opatření, běžně je možné převážet transplantát ze státu do státu (Švojgrová, Koza a Hamplová, 2011).

### ***3.1.2 Odběr krvetočných buněk z periferní krve***

Jak již bylo řečeno v úvodu, krvetočné buňky lze získat i z periferní krve, hovoříme tedy o periferních kmenových buňkách krve – peripheral blood stem cells, PBSC (Penka, Tesařová et al., 2011). Jedná se o krvetočné buňky, které se u dárců a u nemocných vyplaví po předchozí mobilizační přípravě z kostní dřeně do krve (Řeháček, Masopust et al., 2013). Volba odběru krvetočných kmenových buněk z periferní krve je historicky novější metodou, která je z hlediska transplantace rovnocenná s klasickým odběrem krvetočných buněk z kostní dřeně (Švojgrová, Koza a Hamplová, 2011). Passweg et al. (2015) uvádějí, že u autologních transplantací se periferní krvetočné buňky staly preferovaným zdrojem díky tomu, že dojde k rychlejší obnově krve a v současnosti se používají u 99 % všech autologních transplantací. Dle celé řady studií se ukázalo, že PBSC jsou pro autologní transplantaci výhodnější oproti krvetočným buňkám získaným při odběru kostní dřeně (Duarte et al., 2011). Už v roce 2007 bylo provedeno celkem 13 000 autologních transplantací s použitím PBSC, nejčastěji se jednalo o lymfoproliferativní onemocnění (Duarte et al., 2011).

Obě metody mají své výhody i nevýhody. Periferní krvetočné buňky sice dosahují rychlejší obnovy krve u příjemce, je zde však zvýšená obava z výskytu chronické reakce štěpu proti hostiteli po jejich podání ve srovnání s kostní dřeně (Koza, Cetkovský, Faber et al., 2006). V některých situacích, jako je například potřeba získání bohatě buněčného štěpu u haploidentických transplantací, mohou být periferní krvetočné buňky výhodou (Koza, Cetkovský, Faber et al., 2006). Ať už bereme v potaz jakékoliv výhody či nevýhody, při volbě zdroje krvetočných buněk musí být jednoznačně respektováno přání a rozhodnutí dárce (Koza, Cetkovský, Faber et al., 2006).

Vlastní odběr periferních krvetočných buněk probíhá pomocí separátorů krevních buněk – viz obr. 2 a obr. 3 (Krejčí a Mayer, 2016). Ideální načasování odběru PBSC se rozhodne dle koncentrace CD34+ leukocytárních buněk v periferní krvi pomocí

flowcytometrického vyšetření (Krejčí a Mayer, 2016). Metoda, kterou nazýváme mobilizace, je založena na stimulaci vyplavení krvetvorných buněk z kostní dřeně do krve, odkud je můžeme odebírat separátory krevních elementů (Penka, Tesařová et al., 2011). Mobilizace, nebo také stimulace (priming) se u zdravých dárců provádí pomocí růstových faktorů, což jsou speciální bílkoviny, které v těle regulují růst a množení krvetvorných buněk (Švojgrová, Koza a Hamplová, 2011). K mobilizaci kmenových buněk se dnes nejčastěji používá tzv. růstový faktor pro granulocyty G-CSF (filgrastim – Neupogen apod.), který se aplikuje injekčně několik dní před plánovaným odběrem kmenových buněk (Švojgrová, Koza a Hamplová, 2011). Penka, Tesařová et al. (2011) uvádějí, že se tento růstový faktor podává ve dvou podkožních injekcích po dobu 3-4 dnů před vlastním odběrem. U autologních pacientů podání G-CSF navazuje na jednu z protinádorových chemoterapií, což bývá výhodnější než podávání samotného růstového faktoru (Penka, Tesařová et al., 2011). Chemoterapie podporuje mobilizační efekt následně podávaného G-CSF, ale je aplikována pouze u pacientů (Cetkovský et al., 2016). Mobilizační chemoterapie se většinou volí tak, aby měla co nejlepší protinádorový efekt a zároveň umožnila kvalitní mobilizaci PBSC. Obvykle se pro účely mobilizace využije jeden cyklus chemoterapie ve druhé polovině léčby (Cetkovský et al., 2016). Na mobilizační chemoterapii po 24-96 hodinách navazuje subkutánní podání růstového faktoru v jedné ranní dávce nebo rozděleně do dvou denních dávek (Cetkovský et al., 2016).

U zdravých dárců pochopitelně není možné použít pro mobilizaci PBSC chemoterapii, používá se pouze G-CSF. Růstový faktor se nejčastěji aplikuje v dávce 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{den}$  rozděleně do dvou denních dávek, přičemž odběr PBSC je zahájen 5. den podávání růstového faktoru (Cetkovský et al., 2016). Růstový faktor G-CSF stimuluje proliferaci a vyplavení granulocytů z kostní dřeně, což způsobuje také zvýšené vyplavování krvetvorných buněk do krve, kdy je jejich koncentrace až tisíckrát vyšší (miliony v jednom litru krve). Správná dávka PBSC je rozhodující pro úspěch a rychlost obnovy krvetvorby u nemocného pacienta (Duarte et al., 2011). V přepočtu na miliony krvetvorných buněk dávka 5 milionů na kg vede ke spolehlivějšímu a více pravděpodobnému obnovení krvetvorby (Duarte et al., 2011) Koncentrace krvetvorných buněk v krvi nebo transplantátu se zjišťuje pomocí průtokové cytometrie jako koncentrace mononukleárních buněk, které nesou antigen CD34 (Penka, Tesařová et al., 2011). Tento antigen neboli transmembránový glykoprotein je charakteristický právě pro



krvetočnité buňky, protože se pro ně často používá termín CD34 pozitivní buňky (Penka, Tesařová et al., 2011).

Za běžných podmínek se v krvi nachází jen velmi malé množství krvetočných buněk. Takové množství by nestačilo obnovit krvetočnou a imunitní funkci pacienta, proto se před odběrem PBSC u dárců i nemocných provádí mobilizace krvetočných buněk z kostní dřeni do periferní krve (Řeháček, Masopust et al., 2013). V současné době se mobilizací rozumí nejenom samotné vyplavení progenitorů do krve, ale může tak být označen celý proces začínaje od prvního podání mobilizační léčby a končícího posledním odběrem PBSC (Kořístek, 2010). Cílem mobilizace a zároveň základním předpokladem úspěšného odběru PBSC je dosažení minimální koncentrace progenitorových buněk krvetočby v krvi na dobu potřebnou k tomu, aby bylo možné odebrat pomocí aferézy kvalitní nebo alespoň bezpečný transplantát (Kořístek, 2010). Transplantát je dle Kořístka (2010) bezpečný v případě, kdy jeho podání po myeloablativní terapii zajistí plnou a trvalou obnovu krvetočby ve všech buněčných řadách za dostatečnou dobu, to je zhruba za 20 dní od transplantace. Jako myeloablativní terapii označujeme režim, při kterém dojde k odstranění všech krvetočných buněk z kostní dřeni příjemce, zahrnuje celotělové ozáření nebo vysoké dávky chemoterapeutik (Vorlíček et al., 2012).

Důležitou roli v hodnocení kvality transplantátu periferních hematopoetických buněk hraje také počet CD34+ buněk vztažený na hmotnost příjemce (Cetkovský et al., 2016). Pokud štěp neobsahuje dostatečné množství CD34+ buněk/kg příjemce, je zde vyšší riziko prodloužení doby do obnovy krvetočby, nepřihojení štěpu a bývá zpomalená reparace imunity s vyšší pravděpodobností relapsu onemocnění (Cetkovský et al., 2016). Správně bohatý transplantát by měl obsahovat alespoň  $2,5 \times 10^6$  CD34+ buněk na kg hmotnosti příjemce (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010). Další podmínkou úspěšného sběru transplantátu je kromě dosažení minimální koncentrace CD34+ buněk v krvi také dostatečně dlouhá doba vyplavení krvetočných buněk do periferní krve. Hovoříme o tzv. odběrovém okně (harvest window), jehož délka musí být dostatečně dlouhá v případech, kdy je dosažená koncentrace CD34+ buněk nízká a je nutné provést více aferéz během více dnů (Kořístek, 2010). Odběrové okno musí být také do určité míry předvídatelné, protože jinak bychom nemuseli ideální okamžik pro zahájení odběru zachytit. Je-li okno krátké a mobilizace slabší, nemusí dojít k úspěšnému získání transplantátu (Kořístek, 2010). Kromě ideální koncentrace a požadovaného počtu CD34+ buněk je při rozhodování o zahájení odběru nutné brát v potaz i jiné náležitosti, a to zejména momentální parametry krevního obrazu, dále k jakému účelu a pro kolik transplantací má

být transplantát určen, jaká byla dosavadní léčba pacienta, diagnóza pacienta, poškození kostní dřeně základním onemocněním, věk a aktuální stav pacienta, v neposlední řadě i potenciální rizika, která jsou s odběrem PBSC spojena (Cetkovský et al., 2016).

Mobilizace je považována za krátkodobý, variabilní a obtížně předvídatelný efekt, který nemusí být vždy úspěšný (Řeháček, Masopust et al., 2013). Z kostní dřeně se vyplaví jen malé množství krvetvorných buněk, tudíž nelze separační technikou získat potřebnou dávku. Zhruba u 5 % zdravých dárců dochází k selhání mobilizace krvetvorných buněk z kostní dřeně do krve (Řeháček, Masopust et al., 2013). U pacientů, u kterých je účinnost mobilizace ovlivněna základním onemocněním a rozsahem předchozí chemoterapie a ozařování, dochází až ve 30 % případů k selhání mobilizace (Řeháček, Masopust, 2013).

Odběr periferních buněk krvetvorby nepředstavuje pro dárce žádné závažné komplikace, ani dlouhodobé nežádoucí účinky, v dnešní době se preferuje víc, než odběr krvetvorných buněk z kostní dřeně (Abraham, Gulley and Allegra, 2014). Dárci jsou předem podány veškeré informace a obdrží příslušný počet ampulí růstového faktoru, který je ambulantně aplikován pod kůži v nejbližším zdravotnickém středisku dle ordinace lékaře transplantčního oddělení (Švojkrová, Koza a Hamplová, 2011). Podání růstového faktoru může mít své nežádoucí účinky ve formě celkových příznaků podobných chřipce – bolesti kostí, kloubů a svalů, může být i zvýšená teplota (Švojkrová, Koza a Hamplová, 2011; Abraham, Gulley and Allegra, 2014). Tyto příznaky velmi dobře reagují na paracetamol, který se u dárců nasazuje od 2. dne podávání G-CSF v dávce 500 mg 3 - 4x denně (Cetkovský et al., 2016). U některých dárců můžeme pozorovat pokles hladiny trombocytů, při výrazně nízkých hodnotách není vhodné pokračovat v mobilizaci a odběru PBSC, mohlo by dojít k riziku krvácení (Cetkovský et al., 2016). V ojedinělých případech může dojít při podávání růstového faktoru ke zvětšení sleziny, což může vyústit až v její rupturu (Abraham, Gulley and Allegra, 2014). Tento stav je však velmi raritní. Za určitou dobu po stimulaci začne na separačním pracovišti probíhat sledování laboratorních výsledků pacienta (dárce), každý den se monitorují hodnoty krevního obrazu a hodnoty CD34+ buněk získané z průtokového cytometru (Švábová a Žmijáková, 2011). Dle výsledků se dárce dostaví k odběrům na separátoru (Švojkrová, Koza a Hamplová, 2011). K maximálnímu vyplavení krvetvorných buněk dochází 5. a 6. den od zahájení podávání růstového faktoru (Kořístek, 2010). U některých pacientů, kteří nedosáhnou adekvátního množství CD34+ buněk po standardní mobilizaci PBSC, lze ještě využít podání tzv. plerixaforu (Duarte et al., 2011; Krejčí a Mayer, 2016). Plerixafor

se v kombinaci s G-CSF používá ke zlepšení mobilizace PBSC pro odběr a následnou autologní transplantaci u pacientů s lymfomem a mnohočetným myelomem, jejichž PBSC nebyly dostatečně mobilizovány po předchozí standardní mobilizaci za použití růstového faktoru (Duarte et al., 2011; Krejčí a Mayer, 2016).

Separátor je po technické stránce velmi přesná průtoková odstředivka neboli centrifuga – viz obr. 4 (Penka, Tesařová et al., 2011). Vlastní přístrojový odběr je označován jako leukaferéza nebo také leukocytaferéza. Pro odběr periferních krvetvorných buněk se používá několik typů separátorů, u nás i ve světě se nejčastěji setkáváme se separátorem typu COBE Spectra, který se vyrábí v nezměněné podobě od roku 1989 (Cetkovský et al., 2016). Jedná se o speciální přístroje, které oddělují z krve jednotlivé typy krvinek podle jejich fyzikálních vlastností (Švojkrová, Koza a Hamplová, 2011). Separace probíhá skrze dialyzační dvoucestnou centrální kanylu, která je zavedena nejčastěji do vena femoralis – viz obr 5 (Švábová a Žmijáková, 2011). Jakubíková (2011) uvádí, že lze využít i periferní žíly, jsou-li dostatečně kvalitní. V tomto případě je třeba použít kombinaci dialyzační jehly pro sání a flexily pro návrat krve (Cetkovský et al., 2016). Kanylace vena femoralis je preferována z toho důvodu, že není nutné ověřovat polohu kanyly, je zde minimální pravděpodobnost výskytu komplikací, jako je například pneumothorax při kanylaci v. subclavia (Cetkovský et al., 2016). Je zde také minimální riziko katérové sepse či rozvoje katérové trombózy, neboť kanyla nebývá zavedená déle než 2–3 dny (Cetkovský et al., 2016). K odběru PBSC používáme výhradně dialyzační kanyly, protože mají dostatečné parametry pro průtok (každé z lumen nejlépe 12 G). Centrální žilní katétry s menším průsvitem nejsou pro účely odběru PBSC vhodné, lze je použít jen u dětských pacientů, často v kombinaci s periferním žilním vstupem (Cetkovský et al., 2016). Krev je nasávána ze žíly pomocí pumpy, přitéká hadičkami separačního setu přes soustavu čidel do centrifugační smyčky nebo vaku, kde je vystavena odstředivé síle (Penka, Tesařová et al., 2011). Dojde k rozdělení jednotlivých krevních složek podle rychlosti sedimentace, což umožní odebrat vrstvu s největší koncentrací mononukleárních buněk, tedy s obsahem krvetvorných buněk (Penka, Tesařová et al., 2011). Nejperiferněji se nachází erytrocyty, poté granulocyty, mononukleární buňky, trombocyty a nakonec plazma (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010). V případě odběru periferních krvetvorných buněk se z centrifugy odsávají mononukleární buňky suspendované v plazmě. Suspenze obsahuje také určité množství dalších krevních elementů, obsahuje mimo jiné i lymfocyty a monocyty, je výrazně obohacena právě o progenitorové buňky (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010).

Vrstva kmenových buněk se koncentruje v malém sběrném vaku uvnitř separátoru, ostatní krevní složky se průběžně vracejí zpět do žíly dárce (Švojgrová, Koza a Hamplová, 2011). Separátory pracují s kontinuálním průtokem krve a během jednoho výkonu tak přístrojem proteče veškerá krev pacienta nebo dárce zhruba 3x (Penka, Tesařová et al., 2011). Jakubíková (2011) uvádí, že jeden odběr periferních krvetvorných buněk trvá přibližně 4 hodiny. Někteří citliví dárce mohou v průběhu odběru cítit brnění v prstech nebo na rtech. Je to dáno tím, že v krvi se snížila koncentrace vápníku vazbou na podávaný protisrážlivý roztok (Švojgrová, Koza a Hamplová, 2011). V takovém případě se doporučuje snížit rychlost průtoku krve separátorem, což automaticky vede k redukci množství přidaného antikoagulačního roztoku, a dále provést substituci vápníku formou intravenózní infuze napojené na návrat krve ze separátoru do oběhu pacienta či dárce (Cetkovský et al., 2016). Výsledkem je zhruba 100–200 ml koncentráту mononukleárních buněk, který obsahuje kolem 1 % krvetvorných buněk – viz obr. 6 (Penka, Tesařová et al., 2011). Adam, Krejčí, Vorlíček et al. (2010) uvádějí celkový objem získaného transplantátu 200-300 ml a během jedné separace proteče separátorem asi 10-15 litrů krve dárce. Rychlost průtoku krve separátorem v ml/min je o něco nižší než hmotnost pacienta či dárce v kg, pohybuje se tedy zhruba 0,8 až 1,0 ml/min/kg (Cetkovský et al., 2016). Rychlost průtoku vyplývá z používané citrátové antikoagulace, která se na vstupu krve do separačního setu mísí s nasávanou krví (Cetkovský et al., 2016). Pro antikoagulaci se v těchto případech používá nízkomolekulární heparin s redukovánými dávkami citrátu (Cetkovský et al., 2016).

Po ukončení odběru je odpojen sběrný vak, zváží se a je dále poslán odborným pracovníkům do tkáňové banky k odběru vzorků krevního obrazu a CD34+ buněk (Švábová a Žmijáková, 2011). Dle výsledků se zjistí, zda se ve sběru dosáhlo požadavků indikujícího lékaře nebo zda se bude pokračovat v aplikaci růstových faktorů k následnému sběru další den (Švábová a Žmijáková, 2011). Sběrný vak se poté dále rozděluje a zamrazuje. Pokud se od dárce nasbíralo dostatečné množství produktu, nedošlo k jakémukoliv poklesu v krevním obrazu a dodržel klid na lůžku po extrakci dialyzační kanyly, je možné jej propustit domů. Koncentrát buněk je většinou ihned k podání příjemci, v méně častých případech je zmrazen k pozdějšímu podání (Švábová a Žmijáková, 2011). Odebrané kmenové buňky se obdobně jako dřevěň podávají pacientovi intravenózně, v chladu vydrží životaschopné i do následujícího dne, a proto není problém je převážet podobně jako kostní dřevěň na jakémkoliv místo určení (Švojgrová, Koza a Hamplová, 2011). Manipulace se štěpem je náročná zejména na přesnost a rychlost

provedení, je důležité dbát na to, aby nedošlo k mikrobiální kontaminaci a poškození hematopoetických buněk (Cetkovský et al., 2016). U transplantací krvetvorných buněk je velmi důležité dbát na důslednou kontrolu kvality a bezpečnosti transplantátu, můžeme tak výrazně snížit riziko případných komplikací při a po podání štěpu. Komplexní posouzení kvality a bezpečnosti je v kompetenci lékaře indikujícího transplantaci, je tedy nezbytné, aby byl tento lékař dostatečně erudovaný mimo jiné v oblasti odběrů a zpracování hematopoetických buněk a aby ve sporných situacích konzultoval odborníka odběrového a tkáňového zařízení, ve kterém byl transplantát získán a zpracován (Cetkovský et al., 2016). Doba přihojení krvetvorných buněk po transplantaci je definována jako vzestup počtu neutrofilních leukocytů nad hodnotu  $0,5 \times 10^9/l$  nebo trombocytů nad  $50 \times 10^9/l$ . Štěp se přihojí většinou mezi 12. až 14. dnem po převodu, což je výrazně za kratší dobu, než je tomu u krvetvorných buněk z kostní dřeně, které se přihojí zhruba za 20-30 dnů (Řeháček, Masopust, 2013). Nasbírané krvetvorné buňky se zmrazí za přítomnosti kryoprotektivní látky (např. dimetylsulfoxid) a uchovávají se buď v kapalném dusíku při teplotě  $-196 \text{ }^\circ\text{C}$ , nebo v parách kapalného dusíku. Před podáním se buňky rozmrazí při teplotě  $37 \text{ }^\circ\text{C}$  a podají se co nejrychleji pacientovi (Řeháček, Masopust et al., 2013).

### ***3.1.3 Darování pupečnickové krve***

Autoři Penka, Tesařová et al. (2011) uvádějí, že pupečnicková krev (cord blood, CB) je spíše alternativním zdrojem krvetvorných buněk a transplantace pupečnickovou krví představuje asi 1 % všech transplantací krvetvorných buněk. Pupečnicková krev je krev, která zůstává v pupeční šňůře a v placentě po přerušení pupečníku (Lazárková, 2013). Pupečnicková krev obsahuje různé typy kmenových buněk, z nichž právě ty hematopoetické kmenové buňky a progenitory krvinek mají v současnosti největší význam. (Lazárková, 2013). Kmenové buňky pocházející z pupečnickové krve mají řadu výjimečných vlastností, především jsou mladé a mají velmi dobrou schopnost množit se, nejsou zatížené životním stylem nebo aktuálně probíhajícím onemocněním (Lazárková, 2013). Krev dítěte před narozením obsahuje velké množství plovoucích kmenových buněk a část z nich zůstane po porodu v odděleném pupečním provazci s placentou (Švojkrová, Koza a Hamplová, 2011).

Cesta k použití pupečnickové krve pro účely transplantace byla zahájena již v roce 1974, kdy Knudtzon detekoval v pupečnickové krvi buňky vytvářející růstové kolonie

(Sedláček, 2016). První transplantace pupečnickové krve proběhla v roce 1988, kdy v pařížské nemocnici sv. Ludvíka, proběhla první a úspěšná transplantace u dětské pacientky s Fanconiho anémií buňkami CB od sourozence (Historie transplantací PK, 2019). V průběhu následujících let přibývalo dětských transplantací CB velmi rychle, a to příbuzenských i nepříbuzenských z bank pupečnickových krví (Historie transplantací PK, 2019). V roce 1993 byla poprvé použita pro účely transplantace alogenní pupečnicková krev, která byla uložena v první bance štěpů od nepříbuzných dárců založena v roce 1992 doktorem Pablo Rubinsteinem v New Yorku (Sedláček 2016). V České republice byla uskutečněna první transplantace pupečnickové krve již následující rok (1994) na Klinice dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol v Praze, s použitím HLA identického sourozence u dětského pacienta s těžkou vrozenou poruchou imunity (Sedláček, 2016). Od roku 1996 byl zahájen sběr štěpů od nepříbuzenských dárců a po 12 letech již bylo k dispozici přes 3000 štěpů pupečnickové krve určené k darování od anonymních dárců, z toho 25 štěpů bylo v té době použito z banky k podání příjemcům z celého světa. (Sedláček, 2016). Úspěch první alogenní transplantace pupečnickové krve v roce 1988 potvrdil předpoklad, že buňky získané tímto způsobem budou po kostní dřeni a buňkách z periferní krve třetím zdrojem krvetvorných buněk pro účely transplantace (Cetkovský, Kořístek, Starý et al., 2016). Ukázalo se, že získání a zpracování buněk z pupečnickové krve (umbilical cord blood, UCB) není tolik komplikované a že úplná shoda v HLA systému mezi dárcem a příjemcem není podmínkou úspěšné transplantace (Cetkovský, Kořístek, Starý et al., 2016).

Po úspěšném provedení první transplantace se začal tento typ transplantace krvetvorných buněk velmi rychle šířit. Zpočátku se jednalo o příbuzenské transplantace, později se začaly zkoumat i nepříbuzenské transplantace a díky tomu začaly po celém světě vznikat banky pupečnickové krve, které shromažďují krev zbylou v pupečnicku a placentě po porodu dítěte darovanou zdravými matkami, které porodí zdravé dítě. Nejrozsáhlejší banka pupečnickové krve pracuje při New York Blood Center, kde se shromáždily téměř dvě desítky tisíc HLA typizovaných štěpů. Další nejrozsáhlejší banky CB se nacházejí v Miláně a Duesseldorfu (Historie transplantací PK, 2019). V České republice se transplantace CB provádějí zatím pouze ve FN Motol, a to u dětských pacientů, ale ve světě je možné provést transplantace i u dospělých pacientů. Pupečnicková krev je získána prostřednictvím českých nebo světových bank pupečnickové krve. Od roku 1994 do roku 2008 bylo provedeno v České republice celkem 23 transplantací CB, z toho 6x byl dárcem zdravý sourozenec a 17x od anonymních dárců (Historie transplantací PK,

2019). Banky pupečnickové krve se shromažďují v rámci různých projektů či organizovaných skupin, jejichž cílem je dosáhnout standardního způsobu zpracování a uchování štěpů (Historie transplantací PK, 2019). Důležitým argumentem pro zakládání bank pupečnickové krve bylo, že uložení dostatečného počtu UCB v bankách významně urychlí dostupnost transplantátu, protože na rozdíl od jiných nepříbuzných buněk krvetvorby jsou UCB k dispozici ve velmi krátkém čase (Cetkovský, Kořístek, Starý et al., 2016). Druhým argumentem bylo, že výskyt UCB ve veřejných bankách výrazně zvýší šance na získání alogenního transplantátu i pro rasové minority, což je důležité zejména v USA, Francii a Velké Británii (Cetkovský, Kořístek, Starý et al., 2016). Banky pupečnickové krve začaly být rychle provozovány i v jiných zemích, díky tomu vznikla v roce 1997 síť veřejných bank pupečnickové krve s názvem Netcord. Tato organizace zároveň vydala standardy pro odběry a zpracování UCB pro potřebu transplantace krvetvorných buněk (Cetkovský, Kořístek, Starý et al., 2016). Postupem času bylo celosvětově založeno 84 veřejných bank pupečnickové krve, ve kterých je v současnosti uloženo přes 730 tisíc jednotek UC, zhruba 35 tisíc jednotek UCB bylo již vydáno a použito pro účely transplantace, což představuje cca 5 % uložených transplantátů (Cetkovský, Kořístek, Starý et al., 2016). Úspěch v roce 1988 otevřel dveře dalšímu rozvoji transplantací krvetvorných buněk od příbuzných i nepříbuzných dárců a vyskytla se tak další možnost léčby pacientů s řadou maligních i nemaligních poruch (Broxmeyer a Farag, 2013).

Podle studií proběhlých v Japonsku se zjistilo, že transplantace pupečnickové krve je účinnou alternativou léčby u pacientů, u kterých nebyl nalezen vhodný dárců kostní dřeně. Dále autoři analýzy zjistili, že pokud je třeba provést transplantaci v co nejkratší možné době, je lepší zvolit transplantaci pupečnickové krve z důvodu, že na tento druh transplantace stačí krátký čas (Transplantace pupečnickové krve, 2011). Pupečnicková krev je tedy alternativním zdrojem zárodečných hematopoetických buněk schopných rekonstituce krvetvorby u pacientů po myeloablativní léčbě maligního nebo nemaligního onemocnění (Sedláček, 2016). Rozhodnutí o podání krvetvorných buněk z pupečnickové krve by mělo vycházet podle HLA shody a celkové buněčné dávky (Sureda et al., 2015). Koncentrace krvetvorných buněk je sice v pupečnickové krvi vysoká, objem této krve bývá ve většině případů menší než 100 ml (Penka, Tesařová et al., 2011). Počet krvetvorných buněk tedy celkově stačí jen na transplantace u dětí a hmotnost příjemce by neměla přesáhnout 25–30 kg (Penka, Tesařová et al., 2011). Jako minimální dávka se tedy doporučuje alespoň  $2 \times 10^7$  jaderných buněk na kg hmotnosti příjemce (Sureda et al., 2015;

Krejčí a Mayer, 2016). Transplantaci pupečnickové krve lze provést i u dospělých pacientů, pokud dávka buněk dosahuje požadovaných parametrů (Koza, Cetkovský, Faber et al., 2006). Z počátku bylo cílem získat velký počet jednotek UCB, ale až postupem času s nástupem transplantací pupečnickové krve u dospělých se ukázalo, že je potřebné se zaměřit více na kvalitu než kvantitu uložených transplantátů (Cetkovský, Kořístek, Starý et al., 2016). Velmi významný ekonomický efekt přinesla možnost transplantovat dvě jednotky UCB, tzv. double UCB. V posledním desetiletí byly v USA použity dvě jednotky UCB u 80 % dospělých pacientů (Cetkovský, Kořístek, Starý et al., 2016). Výběr štěpu k CB transplantaci by měl být prováděn v první řadě s ohledem na dávku buněk podaných na kg váhy příjemce, až poté se bere v potaz HLA shoda (Koza, Cetkovský, Faber et al., 2006). Obecně lze říci, že pupečnicková krev je velmi bohatá na přítomnost krvetvorných buněk v relativně malém množství ve srovnání s kostní dření nebo PBSC (Abraham, Gulley and Allegra, 2014).

Pupečnicková krev se získává se souhlasem rodičky po porodu zdravého dítěte ze zbytků pupečníku a placenty, následně se zmrazí a uschová k případnému použití pro budoucího pacienta (Švojgrová, Koza a Hamplová, 2011). Můžeme se setkat s různými technikami odběru pupečnickové krve. U nás se používá standardní odběr krve z pupeční šňůry a technika odběru krve z pupeční šňůry a placenty, kdy krev může obsahovat více jaderných buněk, a to až o 30 % (Lazárková, 2013). Kvalita odběru může být ovlivněna velikostí novorozence, placentou, délkou pupečníku, technikou a provedení vlastního odběru, a také časem jeho zahájení (Lazárková, 2013). Jednoduchý odběr z pupečníku se v ČR používá už od roku 1994. Odběr pupečnickové krve začíná po porodu dítěte, kdy se pupečník podváže ihned po jeho přetnutí (Postup odběru pupečnickové krve, 2019). Po oplachu pupečníku a důkladné dezinfekci se zavede jehla do pupeční žíly přibližně 2 cm od uzavřeného pupečníku, napojí se odběrový vak, který je umístěn tak, aby do něj krev gravitací stékala. Přitékající krev se mísí s protisrážlivým roztokem. Celý postup zopakujeme i z jiného místa, dokud se z placenty a pupečníku nevyčerpá krev (Lazárková, 2013). Celý postup je proveden asepticky za sterilních podmínek. Porodnický personál musí ovládat správnou techniku odběru, ale také musí odhadnout, zdali je pupečník dostatečně dlouhý a je vhodné z něj pupečnickovou krev odebírat (Postup odběru pupečnickové krve, 2019). Druhou možností odběru je získání krve z pupečníku a placenty, kdy se nejprve získá pupečnicková krev klasickým způsobem a poté se provede odběr krve z povrchových žil placenty (Lazárková, 2013). Placenta je pečlivě opláchnutá fyziologickým roztokem a dezinfikována jodovým přípravkem. Za dodržení sterilních



podmínek se nasává krev z planety do stříkaček s protisrážlivým roztokem a následně se aplikuje do odběrového vaku (Lazárková, 2013). V momentě, kdy je krev z jedné povrchové cévy placenty vyčerpána, postup se opakuje u další žíly. Důležité je, aby se pupečnicková krev odebraná z placenty aplikovala vždy do samostatného vaku a nemísila se s krví odebranou z pupečníku. Při smísení by mohlo dojít k riziku bakteriální kontaminace a k celkovému znehodnocení celého odběru. (Lazárková, 2013). Vak s odebranou CB krví je řádně označen identifikačním štítkem. Dále odebereme 2 ml pupečnickové krve na virologické vyšetření, zkumavku s touto krví značíme jako pupečnicková krev a označíme identifikačním štítkem se jménem a příjmením matky. Matce odebereme 4 ml nesrážlivé žilní krve, zkumavku označíme jako krev matky a označíme identifikačním štítkem s údaji o matce (Postup odběru pupečnickové krve, 2019). Odebranou pupečnickovou krev se všemi zkumavkami a potřebnými formuláři uskladníme v chladniče (Postup odběru pupečnickové krve, 2019). Pupečnickovou krev lze uchovat pro potřebu dítěte, kterému byla odebrána, dále pro sourozence nebo ji lze darovat anonymnímu pacientovi (Lazárková, 2013). Veškeré informace rodiče obdrží v informovaném souhlasu, který je nutný podepsat před samotným odběrem. Pokud se rodiče rozhodnou uschovat pupečnickovou krev svým dětem, mohou v případě onemocnění jednoho z nich využít pupečnickovou krev sourozence (Lazárková, 2013).

V posledních letech se setkáváme i s transplantací pupečnickové krve u dospělých pacientů od nepříbuzných dárců. Je to zejména v případech, kdy pacienti byli transplantováni dodatečně buněčným štěpem shodným co nejvíce v rámci HLA po myeloablativním režimu (Sedláček, 2016). Pupečnicková krev je také výhodná v situacích, kdy není k dispozici jiný vhodnější dárc. V případech, kdy není možné pro pacienta vyhledat dostatečně buněčný štěp pupečnickové krve, lze transplantovat dva štěpy současně (Sedláček, 2016). Využití pupečnickové krve se v dnešní době stává předmětem mnohých výzkumů. Transplantaci pupečnickové krve můžeme využít i v případě nehematologických onemocnění, nachází se v ní spousta důležitých buněk, jejichž využití je stále předmětem výzkumu. Stále se dnes ještě nedokáže odhadnout, co vše je zničeno, když tyto kmenové buňky skončí jako nepoužitý biologický odpad. Jistě je toho více, než si lze představit.

S využitím kmenových buněk z pupečnickové krve se můžeme setkat například u aplastické anémie, Fanconyho anémie, LAD syndromu apod. Většinou se jedná o velmi vážná a život ohrožující onemocnění (Využití kmenových buněk z pupečnickové krve, 2011). Ve světě probíhá několik studií, které se zabývají využitím kmenových buněk

z pupečnickové krve. Jedná se zejména o výzkum v oblasti regenerativní medicíny, která se zaměřuje na obnovu poškozených tkání a orgánů, a to úrazem nebo nemocí. Využití pupečnickové krve z bank ve světě čítá více než 1000 použití, ačkoliv u nás zatím žádná autologní transplantace pupečnickové krve za účelem standardní nebo experimentální léčby nebyla použita (Využití kmenových buněk z pupečnickové krve, 2011).

Kontraindikací odběru pupečnickové krve je hemolytické onemocnění novorozence, anémie matky, horečka u matky, přenosné infekce nebo hematologické onemocnění (Řeháček, Masopust et al., 2013). Výhodou je, že celý postup odběru sebou nepřináší žádné závažné komplikace, výkon je pro novorozence bezbolestný. Další nespornou výhodou je okamžitá dostupnost, krev je bohatá na časné progenitory erythropoézy a další důležité hematopoetické buňky, lze ji využít i pro potřeby autologní transplantace (Řeháček, Masopust et al., 2013). Buňky pupečnickové krve jsou kryokonzervovány a uloženy v bankách UCB, odkud jsou k dispozici pro okamžité použití (Broxmeyer a Farag, 2013). Výhodou transplantací krvetvorných buněk z pupečnickové krve je také podstatně nižší riziko reakce štěpu proti hostiteli (Broxmeyer a Farag, 2013). Nevýhodou je riziko bakteriální kontaminace, kontaminace mateřskými erytrocyty, je zde riziko reakce štěpu proti hostiteli v případě kontaminace mateřskými lymfocyty, kterou lze snížit ozářením přípravku. Výkon je také sám o sobě poněkud organizačně náročný, musí fungovat dobrá spolupráce porodníka, neonatologa, transfuziologa a hematologa (Řeháček, Masopust et al., 2013). Další nevýhodou je pomalejší čas k regeneraci imunitních buněk, což může vést k selhání štěpu a transplantace je tedy neúspěšná (Broxmeyer a Farag, 2013).

Darování pupečnickové krve při plánovaném, fyziologickém porodu nezatíží ani matku, ani novorozence. Oba mohou tímto úkonem zachránit život jinému neznámému dítěti, které krvetvorné buňky z pupečnickové krve potřebuje. Dárcovství pupečnickové krve pro potřeby české i mezinárodní banky je bezplatné a dobrovolné (Švojgrová, Koza a Hamplová, 2011). Odběr pupečnickové krve lze uskutečnit například v porodnici v Praze nebo České Lípě, počet porodnic se však neustále rozrůstá.

#### ***3.1.4 Darování od nezletilého dárce a trendy ve využívání alternativních dárců***

Ve světě je dárcovství od nezletilých regulováno, v České republice je problematika transplantací krvetvorných buněk právně upravena od roku 2002 dle transplantačního zákona 285/2002 Sb. K darování od nezletilého dárce je třeba souhlas rodičů či zákonných zástupců dítěte a kladné vyjádření etické komise dle výše uvedeného zákona

(Krejčí a Mayer, 2016). Transplantační zákon dále stanovuje, že využití nezletilého dárce je možné pouze k transplantaci pro vlastního sourozence. Passweg et al. (2015) uvádějí, že u nezletilých dárců převládají spíše odběry kostní dřeně, odběry periferních kmenových buněk však také zaznamenaly svůj nárůst, například v roce 2013 v Evropě proběhlo celkem 1181 transplantací krvetvorných buněk u dětí od HLA identických sourozenců, z toho bylo 20 % štěpů PBSC a 74 % štěpů z kostní dřeně. Vyskytuje-li se výrazný váhový nepoměr mezi dárce a příjemcem, je možné tuto situaci řešit opakovaným odběrem se zamrazením části štěpu (Krejčí a Mayer, 2016). U starších dětí je možné využít mobilizaci PBSC prostřednictvím růstového faktoru s následným odběrem PBSC, při tomto výkonu je však nutné zavést centrální žilní katétr, což může pro dítě představovat zvýšené riziko komplikací (Krejčí a Mayer, 2016). Koza, Cetkovský, Faber et al. (2006) uvádějí možnou alternativu, a sice krátkodobou stimulaci nezletilého dárce růstovými faktory v nižší dávce než před aferézou s následným odběrem kostní dřeně. Takto stimulovaná kostní dřeň obsahuje více CD34+ buněk. Pokud jsou u malých dětí plánovány odběry významného objemu kostní dřeně, podává se preventivně erythropoetin za účelem minimalizace nutnosti podání transfuze cizí krve po odběru (Koza, Cetkovský, Faber et al., 2006).

V průběhu posledních let dochází ke změně trendů v oblasti využití alternativních dárců, tyto změny se projevují stejně v Evropě i v Severní Americe (Cetkovský, Kořístek, Starý et al., 2016). I přes to, že počet alogenních transplantací hematopoetických buněk na obou kontinentech trvale narůstá, zaznamenáváme od roku 2010 určité změny týkající se především využívání nepříbuzných a alternativních dárců (Cetkovský, Kořístek, Starý et al., 2016). Zatímco v letech 2004-2010 se meziroční nárůst počtu transplantací krvetvorných buněk od nepříbuzných dárců pohyboval okolo 12 %, v letech 2011-2014 byl každoroční nárůst pouze okolo 5 % (Cetkovský, Kořístek, Starý et al., 2016). Dle amerického CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research) je zaznamenán postupný pokles v počtu provedených transplantací pupečnickové krve a naopak neustále se zvyšující počet transplantací od haploidentických dárců za období 2011-2014. Přesto, že v Evropě celkový počet alogenních transplantací od nepříbuzných nebo alternativních dárců narůstá, počty transplantací pupečnickové krve u příjemců starších 20 let stagnují a u dětských pacientů dokonce klesají (Passweg et al., 2016; Cetkovský, Kořístek, Starý et al., 2016).

### **3.2 Předtransplantační přípravné režimy**

Před transplantací se ve většině případů podávají kombinace léků nebo léků a celotělového ozáření (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010). Použití přípravného režimu, tzv. conditioning, znamená přípravu podmínek k přijetí nového krvetvorného štěpu po odstranění původní, nemocné krvetvorby (Tomáška a Mayer, 2016). Přípravný režim má při nádorovém onemocnění potenciál zajistit dlouhodobý výsledek léčby, ale může také klíčovým způsobem ovlivnit časnou mortalitu (Tomáška a Mayer, 2016). Odlišností u jednotlivých typů transplantace krvetvorných buněk je zejména druh transplantátu, naopak jejich společnou vlastností je předtransplantační příprava (Slováček, 2008). Předtransplantační režimy spočívají ve vysokodávkované chemoterapii, která se podává buď samostatně nebo v kombinaci s celotělovým ozářením. Význam vysokých dávek chemoterapie s případnou kombinací ozařování spočívá v eliminaci zbytkových nádorových buněk v kostní dřeni a zároveň zabránění rozvoji relapsu onemocnění (Slováček, 2008). Dalším významem je masivní imunoprese a vytvoření místa pro přijetí nové kostní dřeně (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010). Za normálních okolností obsahují nezralé progenitorové buňky přesně určená místa uvnitř kostní dřeně s cílem získat podporu pro svůj růst a diferenciaci (Tomáška a Mayer, 2016). Aby se dárčovské buňky mohly dostat k těmto místům, musí být existující hostitelské krvetvorné buňky nejprve vymýcené. Klinické a experimentální údaje sice nejsou jednoznačné, nicméně po přípravných režimech je přihojení štěpu rychlejší, pokud je kostní dřeň „vyprázdněna“ (Tomáška a Mayer, 2016).

Imunoprese je důležitá zejména před alogenní transplantací, neboť intenzivní imunoprese je nezbytným předpokladem přihojení transplantátu a zamezení jeho nepřijetí hostitelskými imunitními buňkami (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010; Tomáška a Mayer, 2016). Potřeba imunoprese narůstá v momentě, kdy je vyšší neshoda v HLA systému. Naopak není potřebná před autologní ani před syngenní transplantací (Tomáška a Mayer, 2016). Rozlišujeme celkem tři předtransplantační přípravné režimy, a to režim myeloablativní, redukovaný a nemyeloablativní (Bureš, Horáček, Malý et al., 2014). Volba přípravného režimu závisí na typu onemocnění, a to především u autologních transplantací. U alogenních transplantací závisí volba přípravného režimu na riziku progresu nádorového onemocnění, v případě rychle progredujících nemocí je obvykle nutná předcházející cytoredukce k minimalizaci reziduální choroby (Tomáška a Mayer, 2016). Toxicita přípravného režimu se podílí na vzniku pancytopenie s infekčními a krvácivými komplikacemi. V časném období po transplantaci se mohou u pacienta

objevit závažné plicní komplikace, jako je intersticiální cytomegalovirová nebo pneumocystová pneumonie (Řeháček, Masopust et al., 2013). Jako prevence infekčních komplikací se doporučuje izolace pacientů a podávání širokospektrých antibiotik, antimykotik a virostatik. V případě výrazné anémie a trombocytopenie se podávají erytrocytové a trombocytové transfuzní přípravky (Řeháček, Masopust et al., 2013). V souvislosti s toxicitou předtransplantačních režimů se mohou u pacientů vyskytnout i polykací potíže při toxickém poškození sliznic gastrointestinálního traktu, v tomto případě je důležitá hygiena dutiny ústní a tlumení bolestí. Po transplantaci je velmi důležitá monitorace vnitřního prostředí pacienta a nutriční podpora. Pokud nastane orgánové selhávání, indikuje se intenzivní péče (Řeháček, Masopust et al., 2013).

Následující podkapitoly uvedou charakteristiku jednotlivých přípravných režimů.

### ***3.2.1 Myeloablativní přípravný režim***

Myeloablativní režim představuje kombinovanou terapii vysokými dávkami cytostatik nebo cytostatik a celotělového ozáření v dávce 12 Gy (Bureš, Horáček, Malý et al., 2014). Cílem tohoto režimu je odstranit zbytkové maligní buňky a vyvolat imunosupresi, která umožní přihojení transplantátu (Bureš, Horáček, Malý et al., 2014). Slováček (2008) uvádí, že myeloablativní režim se vyznačuje dvěma základními vlastnostmi, a to dostatečnou intenzitou ke zničení neoplastického klonu buněk a zároveň přípravou prostoru ve dřeni. Tyto režimy jsou dnes považovány za standardní z důvodu úplné eradikace nádorových buněk, ablace kostní dřeně s vytvořením optimálních podmínek pro přijetí dárcovské krevetvorby (Tomíšek a Mayer, 2016). Nejčastěji používanými ablativními režimy je BuCy (busulfan a cyklofosfamid), BuFlu (busulfan a fludarabin), dále CyTBI (cyklofosfamid a celotělové ozáření), jak uvádí autoři Bureš, Horáček, Malý et al. (2014).

Klasickým režimem je kombinace cyklofosfamidu a celotělového ozáření (total body irradiation, TBI). Toxický vliv záření na tkáně je různý, senzitivitu můžeme vyjádřit zhruba v tomto pořadí: kostní dřeň, varlata, oční čočka, vaječníky, růstové chrupavky, plíce, ledviny, játra, srdce, trávicí systém, mícha, mozek, slinné žlázy, kůže a kost dospělých (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010). Výrazně citlivé jsou i buňky imunitního systému. Dávky TBI se pohybují od 10 do 13,6 Gy, což je poněkud silná dávka, vzhledem k tomu, že za letální dávku se považuje 3-4 Gy (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010). Závažným problémem je tedy možnost orgánového poškození, a to zejména gastrointestinálního, hepatálního, renálního, pulmonálního a kardiálního (Bureš,

Horáček, Malý et al., 2014). Dlouhodobá toxicita TBI bývá mnohdy velmi závažná a může zahrnovat vznik katarakty, poškození ledvin manifestující až k hemolyticko-uremickému syndromu nebo chronické nefropatii. U dětí může dojít ke zpomalení růstu, dále ke zhoršení kognitivních funkcí, hypothyreóze, poškození gonád a vyšší incidenci malignit u pacientů po transplantacích (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010). Myeloabativní příprava je nevhodná u nemocných se závažnými komorbiditami, jako je zejména kardiovaskulární či pulmonální onemocnění nebo různé orgánové dysfunkce vznikající jako následek předchozích terapií, které poškodily významné orgány (Cetkovský, 2007). Režimy BuCy a BuFlu se nejčastěji používají při léčbě akutních leukémií, režimy CyTBI a FluTBI při léčbě akutní lymfoblastické leukémie (Bureš, Horáček, Malý et al., 2014).

### **3.2.2 Redukovaný přípravný režim**

Druhým typem předtransplantačních režimů jsou režimy s redukovanou intenzitou (reduced intensity conditioning, RIC), které nemají za cíl odstranit většinu nádoru z kostní dřeně, ale pouze vytvořit místo pro připojení nové kostní dřeně (Vorlíček et al., 2012). Tento druh režimu se vyznačuje menší mírou cytotoxického účinku, zbylé nádorové buňky mohou být eliminovány dodatečně při imunitní reakci efektem štěpu proti tumoru (Tomáška a Mayer, 2016). Přípravné režimy typu RIC se vyvíjejí pro alogenní transplantaci od 90. let minulého století a mezi hlavní cíle této metody patřilo snížit transplantační mortalitu a zlepšit kvalitu života pacienta. Už od počátku byly RIC režimy určeny pro starší nemocné a pro pacienty s přidruženými chorobami (Tomáška a Mayer, 2016). Tyto režimy se v současné době postupně rozvíjejí, jsou méně myelosupresivní, ale zato výrazně imunopresivní, používají se zejména u alogenních transplantací (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010). Redukované přípravné režimy se indikují u pacientů, u kterých by myeloabativní režim s ohledem na věk, přidruženým onemocněním nebo charakteru základního onemocnění byl rizikový s ohledem na toxicitu, která by mohla pacienta ohrozit na životě (Bureš, Horáček, Malý et al., 2014). Snížení nehematologické toxicity však není jediným cílem tohoto režimu. Jedním ze stejně významných cílů je zajistit imunomodulační efekt dárcovských T-lymfocytů, což má za úkol vést k eradikaci reziduálních nádorových buněk (Tomáška a Mayer, 2016). Přípravné redukované režimy významně rozšiřují možnosti transplantační léčby, například u starších pacientů, kteří často nejsou schopni myeloabativní přípravy pro různá přidružená onemocnění či nízkou funkční orgánovou rezervu, mohou i přes to

absolvovat léčbu s redukovanou intenzitou (Tomáška a Mayer, 2016). V současné době se pod tímto termínem skrývá celá řada protokolů, které se liší intenzitou, spektrem protinádorové aktivity i toxicity, jinými slovy mají rozdílný antitumorózní efekt či toxické působení na kostní dřeň a lymfatickou tkáň (Cetkovský, 2007).

Zavedení RIC je považováno za opravdovou revoluci, která má významný dopad na indikační kritéria. Už od 90. let minulého století se řada vědců snažila vyvinout strategii méně intenzivních předtransplantačních režimů bez potenciálních smrtelných efektů myeloablativní přípravy (Cetkovský, 2007). Hypotéza, že reakce štěpu proti nádoru je schopná eradikovat nádorové buňky, vedla k postupnému rozvoji režimů s redukovanou intenzitou (Krejčí a Mayer, 2016). Jako RIC režim označujeme takový, který zahrnuje redukcii dávek cytostatik nebo TBI nejméně na 50 % oproti standardnímu myeloablativnímu režimu (Sureda et al., 2015; Krejčí a Mayer, 2016). Režimy RIC se za poslední dobu stále více využívají a v současnosti představují více než 70 % všech transplantačních postupů (Sureda et al., 2015). Příkladem RIC režimu může být kombinace fludarabin + busulfan + antitymocyární globulin (Vorlíček et al., 2012). Toxicita RIC je většinou nižší ve smyslu časného orgánového postižení, což snižuje riziko časné transplantační mortality, je zde však vyšší riziko relapsu nádorového onemocnění než u myeloablativních režimů (Tomáška a Mayer, 2016).

### **3.2.3 Nemyeloablativní režimy**

Třetím typem předtransplantační přípravy je nemyeloablativní režim. Jedná se o koncepci, která vychází z předpokladu dostatečné imunosuprese příjemce a umožní přihojení dárcovy krvetvorby, včetně klíčových imunokompetentních buněk (Raida, 2007). Jedná se o režim s velmi malou toxicitou na kostní dřeň, která nevede k žádné závažnější myelosupresi (Bureš, Horáček, Malý et al., 2014). Nemyeloablativní režim se vyznačuje zajištěním hostiteli tolerance k tomu, aby transplantované efektorové buňky, zejména T-lymfocyty mohly účinně působit proti tumoru. Tuto reakci nazýváme Graft Versus Tumor Effect (Slováček, 2008). Při tomto režimu se nejčastěji volí kombinace nízké dávky cyklofosfamidu, fludarabinu (FluCy) nebo fludarabinu a celotělového ozáření v celkové dávce 2 Gy (Bureš, Horáček, Malý et al., 2014). Nemyeloablativní režimy vychází z principu dostatečné imunosuprese příjemce (potlačení reakce hostitele proti štěpu – host versus graft - HvG), která umožní přihojení buněk od dárce, jež mohou kontrolovat a eliminovat nádorové buňky imunologickým mechanismem GvT reakce (Raida, 2007). Cílem nemyeloablativních přípravných režimů je dosažení maximální

imunoprese neboli imunoablace příjemce, která může být dosažena i bez průvodní těžké myelotoxicity nebo nehematologické orgánové toxicity (Raida, 2007). Snahou je dosáhnout přihojení štěpu bez myeloabace. Tato šetrná příprava redukuje toxicitu, která bývá mnohdy komplikovaná závažnými následky (Slováček, 2008). Podává se pouze taková dávka chemoterapie, která zabrání rejekci štěpu a současně umožní svým protinádorovým působením krátkodobou kontrolu nádoru na dobu 40-90 dní, které jsou potřebné k tomu, aby došlo k aloimunitní reakci na nádor (Slováček, 2008). Nemyeloablativní režim se používá zejména v případech, kdy hlavním efektem postupu je pouze náhrada kostní dřene, a to například u aplastické anémie nebo nemaligním onemocněním krvetvorby (Bureš, Horáček, Malý et al., 2014). Dalším důvodem může být nastartování imunitní reakce dárcovského štěpu ve smyslu GVL (graft versus leukemia) u maligního onemocnění krvetvorby, které se nachází v kompletní remisi (Bureš, Horáček, Malý et al., 2014). Nemyeloablativní režimy jsou zastoupeny chemoterapií, díky cytotoxickému účinku mohou být v rámci této předtransplantační přípravy zredukovány nádorové buňky (Raida, 2007).

Zásadní rozdíl nemyeloablativních režimů oproti myeloablativním je v tom, že myeloablativní režim je charakteristický vysokodávkovanou chemoterapií, což je spojeno s rizikem výskytu závažných postransplantačních komplikací. V případě nemyeloablativního režimu se podávají střední dávky cytostatik, tento režim je méně myelosupresivní, ale výrazně imunopresivní (Slováček, 2008).

### ***3.3 Postup při transplantaci***

Samotný převod transplantátu obsahující krvetvorné buňky není složitý a komplikovaný úkon, ale musí být proveden s maximální přesností a pečlivostí (Penka, Tesařová et al., 2011). Transplantát je buněčnou suspenzí, která obsahuje vysokou koncentraci mononukleárních leukocytů, jeho kvalita se hodnotí dle počtu krvetvorných buněk připadajících na jeden kilogram hmotnosti pacienta (Penka, Tesařová et al., 2011). Samotnou transplantaci, tedy převod štěpu krvetvorných buněk můžeme přirovnat k podání transfuze (Kajaba, Koudelková et al., 2011). Nejedná se o chirurgický výkon, vlastní převod buněk probíhá v několika minutách na transplantační jednotce hematologického centra (Kajaba, Koudelková et al., 2011). Krvetvorné buňky si samy najdou místo v kostní dřeni, kde se usadí (Vorlíček et al., 2012).



Alogenní transplantát se ve většině případů podává čerstvý, tedy do 24–48 hodin po odběru, skladuje se při teplotě 4-6 °C (Penka, Tesařová et al., 2011). Autologní transplantáty je nutné skladovat delší dobu, protože mezi odběrem transplantátu a jeho podáním po prodělání vysokodávkované léčby může uplynout různě dlouhá doba v řádu měsíců až let (Penka, Tesařová et al., 2011). Autologní transplantát se uchovává zmrazený, těsně před vlastním zamrazením se transplantát ochladí na teplotu okolo 4 °C a promíchá se s kryoprotektivní látkou, například dimetylsulfoxid (DMSO). Dále následuje zamrazení ve speciálním přístroji za standardních podmínek až na teplotu -160 °C, zamrazený vak s transplantátem se vloží do terciálního obalu a dále se skladuje ve speciálních kontejnerech při teplotě -196 °C v tekutém dusíku (Penka, Tesařová et al., 2011). Zamrazené krvetvorné buňky lze uchovat v podstatě neomezeně dlouhou dobu (Vorlíček et al., 2012).

Před převodem štěpu pacient absolvuje některý z předtransplantačních režimů, aby se zničila nemocná kostní dřev, nebo se v kostní dřevě udělalo místo pro uchycení nové krvetvorby (Vorlíček et al., 2012). Vlastní převod štěpu hematopoetických buněk se uskutečňuje po skončení přípravného režimu intravenózní cestou (Bureš, Horáček, Malý et al., 2014). Opakovaně se kontroluje kvalita štěpu z pohledu počtu buněk, jejich růstové aktivity a infekční kontaminace štěpu. Schopnost růstu je možné určit pomocí stanovení růstových kolonií, jejichž minimální hodnota pro zdárné přihojení štěpu je více než  $1 \times 10^5/\text{kg}$  (Bureš, Horáček, Malý et al., 2014).

Pro transplantaci má zásadní význam podpůrná terapie. Pacient je hospitalizovaný na oddělení hematologické intenzivní péče případně na transplantační jednotce (Bureš, Horáček, Malý et al., 2014). Komplexní podpůrná péče zahrnuje reverzní izolaci na boxech s laminárním prouděním vzduchu a HEPA filtry, profylaktické podávání antibiotik, antimykotik a antivirotik, podpůrnou či úplnou parenterální či enterální výživu (Bureš, Horáček, Malý et al., 2014). Dle potřeby se provádí substituce erytrocytů a trombocytů pomocí ozářených deleukotizovaných koncentrátů. Po celou dobu hospitalizace na transplantační jednotce do doby přihojení štěpu se klade velký důraz na monitoraci a časně zahájení léčby infekčních komplikací (Bureš, Horáček, Malý et al., 2014). V neposlední řadě je třeba klást důraz také na rehabilitaci, v některých případech je nezbytná psychologická terapie (Bureš, Horáček, Malý et al., 2014).

Slováček (2008) uvádí, že transplantace krvetvorných buněk má několik fází, a to fázi přípravnou, fázi odběru a podání krvetvorných buněk a fázi posttransplantační.

### **3.3.1 Příprava před transplantací**

Přípravná fáze zahrnuje hledání vhodného HLA kompatibilního dárce v případě alogenní transplantace, v případě autologní transplantace se provádí přípravný předtransplantační režim, kterým se eliminuje zbytková nádorová populace, jež může být později příčinou relapsu onemocnění (Slováček, 2008). Přípravná fáze zahrnuje mimo jiné i důkladné poučení pacienta o výkonu, seznámení s možnými riziky předtransplantačních režimů a informace o tom, co se bude dít dál po transplantaci.

V rámci přípravné fáze pacient prodělá řadu předtransplantačních vyšetření, která slouží k určení současného stavu nemoci a definitivnímu posouzení, zda je transplantace pro pacienta skutečně tou nejvhodnější volbou, a k odhalení možných rizik, která jsou možná před transplantací odstranit (Švojgrová, Koza a Hamplová, 2011). Předtransplantační vyšetření zahrnuje fyzikální vyšetření, laboratorní vyšetření, odběr vzorků na mikrobiologické vyšetření, EKG, echokardiografie, RTG plic, spirometrie a vyšetření krevních plynů ke zjištění zdatnosti plic (Švojgrová, Koza a Hamplová, 2011). Další součástí vyšetření je neurologické vyšetření, případně EEG, u žen gynekologické vyšetření, zubní vyšetření k vyloučení skrytých kazů nebo zánětů (Švojgrová, Koza a Hamplová, 2011).

Transplantace je plánovaný výkon, stanovení termínu se řídí stavem pacienta a vývojem onemocnění. Rozpis jednotlivých pacientů k výkonu si vede každé transplantační pracoviště na několik týdnů dopředu (Švojgrová, Koza a Hamplová, 2011).

Po absolvování všech vyšetření je pacient přijat na hematologickou kliniku, kde je uložen na speciální izolační „life island“ pokoj nebo na Aseptickou jednotku – viz obr. 7. (Zítková et al., 2016). V přípravné fázi se musí dodržovat určitá režimová opatření, a to zejména péče o osobní hygienu, dutinu ústní a správnou životosprávu. Režimová opatření musí dodržovat nejen pacient, ale také ošetřující personál (Zítková et al., 2016). Před vstupem na pokoj sestra provede důkladnou dezinfekci rukou a oblékne si plášť. Do prostoru, kde se nachází pacient, sestra vstupuje pouze v nutných případech, například pomoc při hygieně, výměna ložního prádla, která se na oddělení provádí v pravidelných intervalech – 3x týdně nebo dle potřeby, dezinfekce povrchů či podání ordinované medikace. Ostatní výkony sestra provádí z předsíně pokoje (Zítková et al., 2016). Po seznámení pacienta s pokojem, proběhne zavedení centrálního žilního katétru, nejčastěji se kanyluje v. subclavia nebo v. femoralis (Zítková et al., 2016).

Příprava na transplantaci probíhá několik dní před vlastní transplantací. Pacient v tomto období dostává přípravnou chemoterapii, která se podává intravenózně. V

průběhu podávání přípravné chemoterapie je třeba počítat s výskytem vedlejších účinků, a to zejména nevolností a zvracením, alopecií, mukozitidou, průjmou či zácpou. Je třeba včas podávat antiemetickou léčbu a dbát na zmírnění nežádoucích účinků chemoterapie (Zítková et al., 2016). Probíhá také denní vážení pacienta, sleduje se diuréza a provádí se měření obvodu břicha k vyloučení venookluzivní nemoci (Zítková et al., 2016). Několik dní před transplantací proběhne aplikace vysokodávkované chemoterapie, na IHOK FN Brno se používá například Alkeran, pacientům se v průběhu aplikace Alkeranu doporučuje chladit dutinu ústní pomocí kostek ledu případně nanuku jako prevence mukozitidy (Zítková et al., 2016).

Před koncem přípravné chemoterapie se pacientům podávají imunosupresiva v případě alogenní transplantace, imunosuprese má za úkol přizpůsobit imunitní systém pacienta proti cizím tkáňovým znakům tak, aby došlo k úspěšnému přihojení štěpu od dárce (Švojkrová, Koza a Hamplová, 2011). V pozdějším období imunosuprese tlumí agresivní reakce krvinek proti vlastnímu tělu pacienta – tato reakce se označuje termínem reakce štěpu proti hostiteli, která je blíže popsána v kapitole 5.1. Přihojení štěpu umožňuje již samotná předtransplantační chemoterapie případně celotělové ozáření, imunosupresiva tento efekt doplňují (Švojkrová, Koza a Hamplová, 2011). V dalším období zajišťují dlouhodobou ochranu, než si tělo na novou kostní dřeň zvykne (Švojkrová, Koza a Hamplová, 2011). Mezi nejčastější imunosupresiva používané v praxi patří například Cyklosporin (CSA), dále kyselina mykofenolová (MPA), antithymocytární globulin (ATG) nebo Methotrexat - MTX (Procházková, 2018). Při podávání antithymocytárního (králičího) imunoglobulinu hrozí riziko hypotenze, pyretické reakce, alergické reakce a trombocytopenie. Sestra zvyšuje rychlost aplikace léku dle ordinace lékaře a monitoruje fyziologické funkce po 30 minutách, později po hodině (Procházková, 2018). Při výskytu komplikací sestra přeruší aplikaci léku a informuje lékaře, dle ordinace podá předepsanou medikaci (Procházková, 2018).

Cyklosporin A je silné imunosupresivum, které pomáhá k lepšímu přihojení krvetvorných buněk od dárce. Podává se intravenózně, později se přechází na tabletovou formu (např. Sandimun, Equoral). Nežádoucím účinkem cyklosporinu může být hypertenze, zvýšené ochlupení a ledvinové potíže. Den samotné transplantace se dle literatury uvádí jako den 0, jak uvádí například Zítková et al. (2016) nebo Švojkrová, Koza a Hamplová (2011).

### **3.3.2 Podání krvetvorných buněk**

Tato fáze je dle Slováčka (2008) nejméně náročná z celého transplantačního procesu. Pokud podáváme transplantát čerstvý, tedy jenom ochlazený, pak není potřeba žádných zvláštních opatření, pacienta pouze zvýšeně hydratujeme a aplikujeme antiemetika dle ordinace lékaře. Jak již bylo zmíněno, den transplantace se označuje dnem 0. Jedná se o výkon, který není pro pacienta nikterak náročný, ani bolestivý (Zítková et al., 2016). Nezamrazený transplantát se podává intravenózně podobně jako krevní transfuze (Penka, Tesařová et al., 2011). Pokud se u alogenní transplantace liší krevní skupina pacienta a transplantátu ve smyslu, že plazma transplantátu obsahuje hemaglutininy proti krevní skupině pacienta (například transplantát skupiny 0 a příjemce skupiny A), v tom případě se plazma z transplantátu oddělí pomocí centrifugace a nahradí se roztokem 5% albuminu (Penka, Tesařová et al., 2011). Další možností je v případě neshody krevní skupiny provést odstranění příměsi erytrocytů z transplantátu a tím se sníží riziko postransfúzní reakce (Švojgrová, Koza a Hamplová, 2011). Toto je třeba provést v případě transplantátu z kostní dřeně, neboť koncentrát krvetvorných buněk z periferní krve obsahuje poměrně málo erytrocytů (méně než 50 ml), proto se deplece erytrocytů obvykle neprovádí (Řeháček, Masopust et al., 2013). Ačkoliv neshoda krevní skupiny mezi dárce a příjemcem není kontraindikací, je třeba provést tato opatření z důvodu rizika výskytu závažných komplikací. Pacient je ohrožen těžkou intravaskulární hemolýzou díky erytrocytům přítomných ve štěpu dále může dojít k opožděnému přihojení erytrocytů po transplantaci a následné pozdní hemolýze erytrocytů příjemce po 40 až 60 dnech po transplantaci v důsledku reziduálních aglutininů anti-A nebo anti-B příjemce (Řeháček, Masopust et al., 2013).

Nejdůležitější je vlastní příprava pacienta k transplantaci a ošetrovatelská péče po převodu krvetvorných buněk. Před transplantací pacient dostane premedikaci dle ordinace lékaře, která zahrnuje léky tlumící nežádoucí účinky, jež se mohou v průběhu transplantace objevit (Zítková et al., 2016). V den transplantace už od rána se začíná s infúzní terapií za účelem dostatečné hydratace organismu (Zítková et al., 2016). Součástí je také dodržování režimových opatření po transplantaci (Haluzíková, 2015). Pacientovi se před provedením transplantace zajistí žilní přístup, nejčastěji se zavádí centrální žilní katétr do vena subclavia nebo vena femoralis. Pacient je důkladně poučen o režimu, průběhu léčby a nutném pobytu na izolačním pokoji (Švojgrová, Koza a Hamplová, 2011).

Před samotným výkonem sestra připraví potřebné pomůcky na sterilní stolek, samotný výkon probíhá za přísně sterilních podmínek (Zítková et al., 2016). Pokud se podává zamrazený transplantát, je nutné jej těsně před podáním ohřát ve vodní lázni při teplotě 37 °C. Po rozmrazení by teplota transplantátu neměla přesáhnout 5 °C, v ideálním případě má transplantát stále obsahovat ledové krystalky (Penka, Tesařová et al., 2011). Vak se pomocí soupravy hadiček připojí ke kanyle, která vede do žíly pacienta, lékař transplantát aplikuje stříkačkou, do které vždy nasaje transplantát šetrně z vaku, rychle aplikuje buněčnou suspenzi do oběhu pacienta. Krvetvorné buňky z transplantátu se s krevním proudem dostávají do kostní dřeni, kde se uchytí (Penka, Tesařová et al., 2011). Podání transplantátu může být doprovázeno výskytem komplikací, které jsou většinou způsobené přítomností DMSO v transplantátu. Jedná se většinou o škrábání v krku, dráždivý kašel, nevolnost, návaly horka apod. (Penka, Tesařová et al., 2011). Pacientům se v průběhu aplikace transplantátu doporučuje užívat různé druhy bonbónů či pastilek (např. Septilen), aby se zabránilo výskytu těchto nepříjemných účinků. Zajímavostí je, že aplikace zmrazeného transplantátu je doprovázena specifickým zápachem, který řada pacientů i personálu IHOK FN Brno přirovnávají k rajské omáčce. Úlohou sestry je příprava pomůcek, příprava pacienta, asistence lékaři, úklid pomůcek po výkonu a sledování celkového stavu pacienta – blíže popsáno v kapitole 4.3. Lékař ve vaku ponechá malé množství transplantátu, zhruba 10 ml, které se posílá na kultivaci (Zítková et al., 2016).

V průběhu transplantace je pacient pod zvýšeným dohledem lékařů a sester, sleduje se výskyt nežádoucích reakcí a celkový stav pacienta. Mohou vzniknout přechodné potíže, jako například zvýšení či snížení krevního tlaku, alergická reakce na některou příměs obsaženou ve vaku, dočasné zhoršení dechu při průchodu částic dřeně plicními kapilárami (Švojgrová, Koza a Hamplová, 2011). Transplantované krevní buňky se samy uchytí v jejich přirozeném prostředí, tedy v kostní dřeni. Buňky cestují krví příjemce a v momentě, kdy se ocitnou v kostní dřeni, zachytí se v její struktuře, začnou se zde množit a vyžrávat (Sedláček, 2017). Krvetvorba pacienta je již v této době oslabená nebo zcela zničená předtransplantační přípravou (Sedláček, 2017). Pacient proces jejich usazení na sobě nijak nepocítí, nepozná se ani běžnými laboratorními testy. První známky přihojení lze zjistit až zhruba za 2 týdny, kdy se nově namnožené dárcovské krvinky poprvé objeví v krvi pacienta (Švojgrová, Koza a Hamplová, 2011).

Po autologní a syngenní transplantaci dochází k plnohodnotné produkci krvetvorných buněk zhruba za 14 dní až 3 týdny po jejich podání (Vorlíček et al, 2012).

Po alogenní transplantaci se také krvetvorba přihodí za 14 dní až 3 týdny po podání, u tohoto typu však pacient musí ode dne transplantace užívat imunosupresiva, která zabráňují rozvoji nežádoucí imunitní reakci na buňky dárce (Vorlíček et al., 2012).

### **3.3.3 Časné období po transplantaci**

Posttransplantační fáze je nejnáročnější a nejrizikovější fází z celého procesu transplantace krvetvorných buněk z důvodu zvýšeného rizika projevů dřeňové i mimo dřeňové toxicity následkem vysokodávkované chemoterapie (Slováček, 2008). Časné posttransplantační období je charakterizováno pancytopenií způsobenou aplázií kostní dřeně, mezi projevy pancytopenie patří zvýšená náchylnost k oportunním infekcím, a to zejména bakteriální, virové, mykotické, mykoplazmové vzhledem k leukopénii. Dále se vyskytují projevy anemického syndromu při anémii a krvácivé projevy při trombocytopénii (Slováček, 2008; Abraham, Gulley and Allegra, 2014). Toxicita přípravného předtransplantačního režimu a infekční komplikace se v průběhu časného období po transplantaci vyskytují poměrně často, proto je důležité dbát na důslednou prevenci vzniku infekce, podpůrnou péči, hydrataci a případnou substituci krevních elementů transfuzemi (Abraham, Gulley and Allegra, 2014). Mimo dřeňová toxicita může způsobit mukozitidu, gastroenteritidu, alveolitidu, dermatitidu, projevy neurotoxicity a kardiotoxicity (Slováček, 2008).

V případě alogenní i autologní transplantace se u pacientů nejčastěji setkáváme s mukozitidou. Jedná se o poškození buněk sliznice celého trávicího traktu vlivem vysokodávkované chemoterapie, nejčastěji v dutině ústní, ale i na jiných částech GIT (jícen, žaludek, tlusté střevo až po konečník). Míra poškození sliznice gastrointestinálního traktu je individuální a může se projevit v různé míře (Fínová, Procházková et al., 2017). Mezi časté projevy patří nechutenství, porucha vnímání chuti, nevolnost, zvracení a průjemy. Často se objevují velmi silné bolesti v dutině ústní, krku nebo bříše, které někdy vyžadují podání velmi silných analgetik nebo opioidů (Fínová, Procházková et al., 2017). Pacienti často vlivem těchto příznaků ztrácí chuť k jídlu, nejsou schopni přijímat normální stravu ani tekutiny, v takovém případě se přechází na plnohodnotnou parenterální výživu a infuzní terapii (Zítková et al., 2016; Fínová, Procházková et al., 2017). Větším problémem je oslabená slizniční bariéra, což dává mikroorganismům vhodné podmínky proniknout do krve pacienta a výsledkem jsou septické stavy (Penka, Tesařová et al., 2011). Významným rizikovým faktorem u pacientů s mukozitidou může být nošení zubní protézy, která dráždí a způsobuje otlaky

sliznice dutiny ústní ostrými hranami, chrup může být zdrojem skrytého ložiska infekce (Vokurka et al., 2005). Dalším rizikovým faktorem může být nedostatečná hygiena dutiny ústní a zanedbaná péče o chrup, neutropenie a oslabení obranyschopnosti (Vokurka et al., 2005). Průběh mukozitidy je individuální a vyžaduje okamžitou a důkladnou ošetrovatelskou péči. Při zanedbané péči může dojít k závažným komplikacím, a to ve formě infekce, protože postižená sliznice je živnou půdou pro mikroorganismy, které zhoršují lokální infekt, ale zároveň mohou proniknout do krevního oběhu a způsobit celkovou sepsi, a to zejména u pacientů v těžké neutropenii (Vokurka et al., 2005).

Sestra pacienta předem poučí o možnosti poškození sliznice, doporučí zvýšenou hygienu, šetrnou péči o dutinu ústní, vyjmutí zubní protézy, používání měkkých zubních kartáčků a časté vyplachování dutiny ústní (Vorlíček et al., 2012). Sestra zhodnotí aktuální stav sliznic dutiny ústní, doporučí provádět hygienu dutiny ústní po každém jídle, v případě že má pacient umělý chrup, očistí jej po každém jídle a naloží do desinfekčního roztoku (Vokurka et al., 2005; Zítková et al., 2016). V Ústech zubní protézu neponechává z důvodu poškození sliznice dutiny ústní (Zítková et al., 2016). V souvislosti s mukozitidou je třeba pohlížet na bolesti. Sestra dle ordinace lékaře podává léky na tlumení bolesti, například Digidolor (Zítková et al., 2016). Vhodné je dle ordinace lékaře podávat roztoky k výplachům dutiny ústní, například antimikrobiální či antimykotické (Vokurka et al., 2005). Ze stravy je třeba vynechat vše, co může zhoršovat bolesti v dutině ústní, a to zejména tuhou stravu, teplejší jídla a tekutiny nebo kyselé džusy. Úlohou sestry je zajistit pacientovi vhodnou dietu, například mletou, kašovitou nebo tekutou (Vokurka et al., 2005). Mukozitida může postihnout sliznice žaludku a střev, v takovém případě pacient udává bolesti v oblasti žaludku, nevolnost zejména po jídle a často se objevují průjmy. Sestra dle ordinace podává prokinetika a antiemetika, pokud potíže trvají delší dobu, zahajuje se parenterální výživa a hydratace (Zítková et al., 2016). Po odeznění příznaků se pacient převádí na perorální stravu. V době útlumu krvetvorby je třeba dbát na dodržování izolační diety, jež je součástí číselníku diet nemocnice. Jedná se o tepelně upravenou stravu, nízkomikrobiální, která je sterilizována, pasterizovaná, vakuovaná a s dostatečnou trvanlivostí (Zítková et al., 2016). Pokud pacient vlivem mukozitidy není schopen perorálního příjmu, zajistí sestra po domluvě s lékařem parenterální nebo enterální výživu (Vokurka et al., 2005).

Nevolnost a zvracení je třeba nepodceňovat a začít včas s antiemetickou léčbou, nejvhodnější je tyto potíže předvídat a začít tlumit vhodnými léky ještě před první chemoterapií (Vorlíček et al., 2012). Sestra dle ordinace lékaře podává antiemetickou

premedikaci s cílem předcházet vzniku a rozvoji nevolnosti, používá se například Zofran, Kytril, Navoban ve formě perorálních tablet nebo rychle rozpustných tablet pod jazyk (Zydis), používají se i intravenózní nebo intramuskulární injekce (Vorlíček et al., 2012). Pacienti následkem nevolnosti a zvracení ztrácejí chuť k jídlu, případně úplně odmítají stravu, což může mít velmi negativní dopad na celkovou úspěšnost léčby.

Pacienti po transplantaci hematopoetických buněk mají závažný imunodeficit, v období před příhojením štěpu se zvyšuje riziko výskytu oportunních infekcí převážně díky dlouhodobé granulocytopenii. Výskyt infekce u imunodeficientních pacientů může mít velmi negativní dopad na celkový stav nemocného, infekce mohou mít velmi rychlý průběh a mohou se stát také příčinou smrti (Vorlíček et al., 2012). Tělo pacienta nemá téměř žádné bílé krvinky a je tak více náchylné pro rozvoj infekčních onemocnění, které může vyústit až v celkovou sepsi organismu (Zítková et al., 2016). Infekce se k pacientovi může dostat zvenčí, například ze vzduchu, vody, nebo zevnitř, a to přímo z organismu pacienta – mikroorganismy na sliznicích, na kůži nebo ve střevě (Zítková et al., 2016). Proto je velmi důležité, aby všichni, kdo se podílí na péči o pacienta s imunodeficitem, dbali na důsledné dodržování bariérové péče. Nejvíc riziková je těžká neutropenie, u alogenních transplantací je riziko infekce podstatně zvýšeno imunosupresivním efektem přípravného režimu podáváním imunosupresiv i po transplantaci (Penka, Tesařová et al., 2011). Neutropenie je definovaná jako pokles skupiny neutrofilních granulocytů pod  $1,0 \times 10^9/l$  (Procházková, 2018). Pacienti mají výrazně sníženou obranyschopnost proti infekcím, které jsou způsobeny i bakteriemi, jež jsou za normálních podmínek neškodné (Procházková, 2018). Důležité je u pacienta sledovat tělesnou teplotu, zimnici a v případě potíží informovat lékaře. Pokud se vyskytne teplotní špička, sestra na základě ordinace lékaře odebere hemokulturu, moč a sediment, moč na kultivaci, dále se provede stěr z dutiny ústní a rekta, nasadí se antibiotika dle ordinace lékaře (Zítková et al., 2016).

V průběhu prvních týdnů po transplantaci je pacient chráněn izolací (tzv. reverzní izolace) na aseptické či transplantační jednotce, protože není schopen se bránit proti infekci (Sedláček, 2017). Zejména v období po transplantaci je imunitní systém pacienta natolik oslaben, že musí být izolován na samostatném pokoji, tzv. „life island“ (Procházková, 2018). Jedná se o jednolůžkový pokoj, ve kterém je speciální filtrace vzduchu a jsou zde dodržována přísná individuální bariérová opatření (Zítková et al., 2016). Tyto pokoje mají svoji vlastní klimatizační jednotku, vlastní sociální zařízení a předpokoj pro pomůcky, který je oddělen dveřmi (Procházková, 2018). Sestra do pokoje vstupuje jen v nezbytných případech, za dodržení přísných bariérových podmínek.



U alogenních transplantací je izolační režim poněkud přísnější, izolační pokoje jsou vybaveny speciálními HEPA filtry, k pacientům sestra vstupuje ve sterilním plášti za dodržení přísných bariérových podmínek (Bureš, Horáček, Malý et al., 2014). Návštěvy na transplantační pokoj vstupuje maximálně po dvou a dodržují stejná opatření jako ošetřující personál (Zítková et al., 2016).

K pacientům na „life“ pokojích vstupuje pouze ošetřující sestra, ostatní zdravotnický personál (sanitárky, ošetřovatelky) na izolační pokoje nevstupují. Pobyt pacienta na transplantačním pokoji u alogenních transplantací trvá zhruba 4 týdny, u autologních transplantací je doba hospitalizace kratší, cca 14 dní (Procházková, 2018). Vše se ale odvíjí od celkového stavu pacienta a případného výskytu nežádoucích komplikací. Sestra pracující na transplantační jednotce nebo hematologické klinice musí co nejvíce dbát na důsledné dodržování bariérové ošetřovatelské péče. I přes všechna preventivní opatření nelze úplně zabránit rozvoji infekce, protože většina infekcí pochází přímo z organismu pacienta (Penka, Tesařová et al., 2011). Více o problematice infekčních komplikací pojednává kapitola 5.4. Aby léčba byla účinná, je nezbytné, aby pacient dodržoval režimová opatření spojená s pobytem na „life“ pokoji. Důležité je, aby pacient dbal na osobní hygienu, zvýšenou pozornost je třeba věnovat podpaží, oblasti konečníku, genitálií, meziprstním prostorům a nehtům (Zítková et al., 2016). Pacient by měl dbát na ochranu své kůže, pravidelně ji kontroluje a promazává. Pokud se objeví nějaké oděrky na kůži nebo nějaký problém v rizikových oblastech, je nezbytné provést ošetření a rizikové místo monitorovat (Zítková et al., 2016). Důležité je, aby pacient prováděl hygienu a dezinfekci rukou, a to vždy po použití WC, před a po jídle a po každé manipulaci s předměty, jež mohou představovat riziko infekce (Zítková et al., 2016). Úlohou ošetřující sestry je pravidelně převlékat lůžko nemocného, případně provést desinfekci povrchů (Zítková et al., 2016).

Dalším problémem, který se v období po transplantaci objevuje, je útlum krvetvorby (pancytopenie). Chemoterapie působí nejen na nádorovou tkáň, ale také na nejrychleji se dělící buňky, a to jsou buňky krvetvorby v kostní dřeni, ze kterých se tvoří erytrocyty, leukocyty a trombocyty (Fínová, Procházková et al., 2017). Vlivem chemoterapie dochází k útlumu jejich tvorby. Proto je nutné hradit nedostatek leukocytů, erytrocytů a trombocytů prostřednictvím transfuzí (Sedláček, 2017). Jako první vymizí leukocyty, po nich následuje pokles trombocytů (Švojkrová, Koza a Hamplová, 2011). Výrazná trombocytopenie je pro pacienty nebezpečná tím, že dochází k samovolnému krvácení, pacient je ohrožen epistaxí, hematomy, hematurií, enteroragií, může dojít i k prokrvácení

sklér (Procházková, 2019). Pacientům se doporučuje dbát zvýšené opatrnosti pro stříhání nehtů, holení, je vhodné používat měkké zubní kartáčky, je nutné dbát na prevenci pádu, kdy by mohlo dojít k fatálnímu vnitřnímu krvácení (Procházková, 2019). Erytrocyty mají delší životnost a setrvávají v krevním oběhu ještě několik týdnů. S novými erytrocyty se vyměňují postupně, pokud pacient dostane dřeň jiné krevní skupiny, v průběhu několika týdnů až měsíců se krevní skupina pacienta změní na krevní skupinu dárce (Švojgrová, Koza a Hamplová, 2011). Množení krvinek se dá podpořit podáním růstových faktorů, pro bílé krvinky se používá faktor stimulující granulocyty (G-CSF, např. Zarzio), pro červené krvinky se používá erythropoetin (např. Eprex). O podání růstových faktorů rozhoduje lékař (Švojgrová, Koza a Hamplová, 2011).

V době útlumu krvetvorby dochází k řadě infekčních komplikací, zejména k septickým stavům, a to především po alogenních transplantacích, kdy se kromě bakteriálních infekcí můžeme setkat i s infekcemi kvasinkovými, plísňovými a virovými, časté bývají pneumonie (Penka, Tesařová et al., 2011). Útlum krvetvorby může trvat různě dlouho, vše se odvíjí od typu transplantace a kvality štěpu. Po autologní transplantaci PBSC dojde k obnově krvetvorby většinou za 9-10 dní od aplikace transplantátu a k vzestupu leukocytů na požadovanou hladinu, a to  $1 \times 10^9/l$  dochází u většiny pacientů mez 12.-14. dnem po transplantaci – odborně lze tento moment nazvat přihojení transplantátu neboli engraftment (Penka, Tesařová et al., 2011; Abraham, Gulley and Allegra, 2014). V případě použití krvetvorných buněk z kostní dřeně, je doba potřebná pro přihojení obvykle o 5-7 dnů delší, tedy přibližně 3 týdny (Penka, Tesařová et al., 2011). U alogenních transplantací je doba přihojení zhruba mezi 2-4 týdny, roli zde hraje míra shody v HLA systému a další vlivy (Penka, Tesařová et al., 2011). Hlavní úlohou sestry je dbát na dodržování zásad bariérové ošetrovatelské péče, musí znát zásady reverzní izolace (viz kapitola 4.4). Sestra se podílí na sledování laboratorních hodnot, především hodnot neutrofilů, jsou-li pod  $1,0 \times 10^9/l$ , považuje se takový pacient za imunitně oslabeného (Vokurka et al., 2005). Sestra pravidelně kontroluje tělesnou teplotu, při horečce neprodleně informuje lékaře. Pokud má pacient opakovaně teplotu nad  $37,5^\circ C$  a více během 24 hodin a dojde zároveň k poklesu neutrofilů, je třeba vždy myslet na infekční komplikaci (Vokurka et al., 2005). Sestra dle ordinace lékaře provede stěry na mikrobiologické vyšetření a odběr hemokultury, aplikuje antibiotika dle ordinace lékaře. Dbá na důkladnou hygienu a dezinfekci rukou, dbá na aseptické přístupy (při aplikaci léků do CŽK, převazy žilních vstupů), je třeba edukovat pacienty o hygieně rukou, o správné péči o dutinu ústní, poučení pacienta o reverzní izolaci (Vokurka et al., 2005).

Na transplantační jednotce jsou pacienti hospitalizováni několik týdnů. Pokud se nevyskytnou žádné závažné komplikace, zůstanou nadále v ambulantní péči (Sedláček, 2017). Vše se odvíjí od celkového stavu pacienta, dimise je možná v momentě, kdy se nevyskytnou žádné komplikace. Pacienti hospitalizovaní na aseptické jednotce jsou dle celkového stavu přeloženi na standardní oddělení, případně propuštěni domů. Není však zcela vyhráno, neboť úprava imunity je poměrně náročný proces. Riziko relapsu onemocnění či životu ohrožující infekce klesá s časem od úspěšné transplantace zejména v závislosti na úspěšné obnově imunity (Sedláček, 2017). Pokud vše probíhá příznivě, lze během měsíců po transplantaci postupně snižovat dávky imunosupresiv. V tomto lze spatřovat značný rozdíl oproti orgánovým transplantacím, kdy pacienti musí celoživotně užívat imunosupresiva, aby imunitní systém příjemce nezničil transplantovaný orgán (Sedláček, 2017).

Další komplikací, která se může v časném potransplantačním období vyskytnout, je poradiační dermatitida, která vzniká v souvislosti s celotělovým ozářením. Projevuje se zarudnutím kůže, bolestivostí až ztrátou epidermis (Procházková, 2019). Úlohou sestry je zajistit péči o kůži vhodnými krémy (na IHOK FN Brno např. Excipial mandlový krém), doporučí pacientovi nosit bavlněné prádlo, které nedráždí, není vhodné používat parfémovanou kosmetiku (Procházková, 2019).

V souvislosti s časným potransplantačním obdobím se víceméně se jedná o vedlejší účinky chemoterapie, jejichž výčet by přesahoval možnosti a zaměření této práce. Vedlejší účinky chemoterapie doznívají v prvním týdnu po transplantaci, nicméně jejich intenzita je značně individuální. Někteří pacienti mohou být na účinky chemoterapie výrazně citlivější a toto období může být pro některé fyzicky i psychicky náročné. Průběh časného posttransplantačního období závisí na typu přípravného režimu, celkovém stavu pacienta, jeho základní diagnóze a kvalitě transplantátu (Abraham, Gulley and Allegra, 2014).

U pacientů, kteří prodělali vysokodávkovanou léčbu s následnou autologní transplantací krevetvorných buněk, nemívají většinou po obnově krevetvorby další potíže vyplývající přímo z transplantace (Penka, Tesařová et al., 2011). Může se objevit delší zhojení sliznic nebo protrahovaná anorexie. Může dojít k dlouhodobým i trvalým následkům v případě, kdy pacient během transplantační léčby prodělá těžkou sepsi a dojde tak k poškození nějakého orgánu, například ledvin či srdce, nebo dojde k vážnému krvácení při trombocytopenii (Penka, Tesařová et al., 2011).

## **4 Úloha sestry v ošetrovatelské péči o pacienta před a po transplantaci krvetvorných buněk**

Ošetrovatelská péče o pacienty, u nichž se rozhodlo provést transplantaci krvetvorných buněk ať už podáním štěpu z kostní dřeně či periferní krve, není pro sestru vůbec jednoduchá (Neuman, 2017). Je třeba mít na mysli, že se jedná o pacienty s potřebou onkologické péče, kteří podstupují velmi náročné období. Léčba nádorového onemocnění s sebou přináší celou řadu nežádoucích účinků, které výrazně ovlivňují celkový stav pacienta a mohou mít negativní dopad na jeho osobnost po fyzické i psychické stránce. Sestra se musí orientovat v oblasti onkologie a nežádoucích účinků chemoterapie, aby mohla poskytovat náležitě odbornou a bezpečnou ošetrovatelskou péči. Při ošetrovatelské péči je velmi důležité klást důraz na precizní dodržování zásad bariérové ošetrovatelské péče, neboť sestra má před sebou pacienta, který má oslabenou imunitu a jakákoliv banální infekce ho může vážně ohrozit na životě. Sestra, která pečuje o pacienty před nebo po transplantaci krvetvorných buněk, musí mít kromě potřebných znalostí také dostatek vědomostí o problematice transplantací krvetvorných buněk, musí se orientovat v zásadách ošetrovatelské péče všeobecně o pacienty podstupující chemoterapii. Sestra musí znát specifika ošetrovatelské péče o pacienty před a po transplantaci krvetvorných buněk, zásady izolačního režimu, musí vědět, jaké mohou nastat komplikace (Neuman, 2017). Kromě toho se musí orientovat i v intenzivní péči a brát ohled na psychiku pacienta (Neuman, 2017). Co se týče zahraničních klinik, například v Americe, sestry zde musí mít dostatek vědomostí v oblasti transplantace krvetvorných buněk, účinků chemoterapie, musí se umět orientovat v akutní péči a zaměřit se zejména na komplexní péči o pacienta (Perrin et al., 2018). Tato kapitola popisuje úlohu sestry v ošetrovatelské péči před a po transplantaci krvetvorných buněk. Informace vychází zejména ze standardů ošetrovatelské péče, podle kterých postupují sestry na Interní hematologické a onkologické klinice (dále IHOK) Fakultní nemocnice Brno.

### ***4.1 Příjem pacienta na lůžkové oddělení***

Pacienti indikováni k transplantaci krvetvorných buněk jsou přijímáni na lůžkové oddělení aseptické jednotky nebo Interní hematologickou a onkologickou kliniku (Špačková, Hadačová, 2018). Organizace příjmu pacienta se odvíjí dle zvyklostí oddělení, pacienta přijímá ošetřující všeobecná sestra. Při úvodu na pokoj sestra pacienta

seznámí s oddělením, harmonogramem oddělení a vybavením pokoje (Špačková, Hadačová, 2018). Pacienti, u nichž proběhne transplantace krvetvorných buněk jsou uloženi na speciální „life“ pokoje, kde je zaveden izolační režim. Sestra při příjmu seznámí pacienta s transplantačním pokojem, kde bude probíhat transplantace a období rekonvalescence. Pacient pokoj neopouští po celou dobu léčby, kromě zcela výjimečných a mimořádných situací (Zítková et al., 2016). Pokoje mají vlastní sociální zařízení, vlastní klimatizační jednotku a předpokoj pro pomůcky používané ošetřující všeobecnou sestrou, který je oddělen dveřmi – viz obr. 8 (Procházková, 2018). Vstup do pokoje je možný pouze v nezbytných případech a za dodržení přísných bariérových podmínek (Procházková, 2018). Sestra pacienta seznámí s pravidly izolačního režimu, poučí ho o návštěvách a o nutnosti konzultovat přinesené potraviny a nápoje od rodiny se sestrou. Izolační režim je blíže popsán v kapitole 4.4. Sestra změří fyziologické funkce dle ordinace lékaře (krevní tlak, puls, tělesnou teplotu a váhu), zajistí podpis potřebných informovaných souhlasů, založí nutriční dekurz a provede další úkony dle zvyklostí oddělení (Špačková, Hadačová, 2018).

Při přípravě pokoje pro nového pacienta je nutné důsledně dbát na důkladný úklid a dezinfekci veškerého vybavení pokoje. Pro ošetření povrchů vzduchovou cestou se používá například dezinfekční přístroj Aptum - Enjoy Sanity, který obsahuje dezinfekční prostředek Silverclean. Dezinfekční prostředky k dezinfekci povrchů a pomůcek se volí dle dezinfekčního řádu daného oddělení (Procházková, 2018). Před vzduchovou dezinfekcí provede pracovnice úklidové firmy dezinfekci podlah, stěn, nábytku, umyvadel a WC/sprchy, vyhodí nádobu s WC štětkou a strhne dezinfekční podlahovou rohož. Sestra provede nastavení a zapnutí přístroje Aptum na potřebnou dobu, zhruba 1,5 - 2 hodiny, při manipulaci používá ochranné rukavice, před spuštěním stáhne průtok vzduchu v pokoji na minimum, otevře všechny dveře uvnitř pokoje, otevře nábytek a odpadkové koše (Procházková, 2018). Po ukončení dezinfekce přístrojem sestra zavře vnitřní dveře a pustí průtok vzduchu na maximum, k pokoji přistupuje jako ke sterilnímu a označí jej cedulí s nápisem „nevstupovat, vydezinfikováno“ (Procházková, 2018).

Poté nelékařský zdravotnický pracovník povelkne lůžko pacienta, připraví nové pomůcky – nový WC kartáč s nádobkou, tácek, 2 skleničky, metr, teploměr, manžetu k tonometru, fonendoskop, močovou láhev, sterilní plášť, sterilní vodu a ústní vodu k hygieně dutiny ústní. Dále dle potřeby doplní rukavice, ústenky, mýdlo, dezinfekci na ruce, dezinfekční tělový mycí roztok, jednorázové ručníky pro personál, umístí sáčky do košů (Procházková, 2018). Izolační pokoj pacienta se uklízí pravidelně 1x denně dle

zvyklostí oddělení, 1x za týden se strhne dezinfekční podlahová rohož (Procházková, 2018). Jedenkrát za směnu provede nelékařský zdravotnický pracovník dezinfekci ploch v předpokoji a doplnění materiálu. Ve sprše je použit speciální sprchový filtr Safeshower, jehož účelem je zachytit případnou legionelovou nákazu z vody, výměna filtru probíhá 1x za 2 měsíce (Procházková, 2018).

#### ***4.2 Úloha všeobecné sestry při převodu nezmrazeného transplantátu***

Nezamrazený neboli nativní transplantát se používá u alogenních transplantací, jedná se tedy o buňky odebrané od dárce. Krvetvorné buňky, ať už z kostní dřeně nebo periferní dřeňové buňky jsou pacientovi aplikovány pomocí intravenózní infuze do krevního řečiště, z kterého si samy najdou cestu do kostní dřeně (Procházková, 2018).

Před podáním nezmrazeného transplantátu si sestra připraví potřebné pomůcky. K výkonu je potřeba sterilní rouška bez otvoru, transfuzní set, dezinfekce na intravenózní spoje (Softacloth 2%), emitní miska, pomůcky pro manipulaci s centrálním žilním katétrem (CŽK), pomůcky k monitoraci fyziologických funkcí, nativní (nezamrazený) vak s transplantátem a dokumentace pacienta (Procházková, 2018). Dále je třeba před výkonem zajistit vyplnění a odeslání potřebných žádanek. Čas převodu transplantátu včas avizuje pracovník tkáňového a transfuzního oddělení (TTO). K žádance je nutné přidat identifikační štítky pacienta (Procházková, 2018). Před výkonem sestra podá medikaci dle ordinace lékaře (Procházková, 2018).

Vak s transplantátem je přinesen na oddělení pracovníkem TTO ve sterilní roušce v chladicím boxu. Vak přebere lékař, provede kontrolu údajů s dokumentací, kontrolu expirace a neporušenosti vaku. Sestra před výkonem změří pacientovi fyziologické funkce – krevní tlak, puls, saturaci a tělesnou teplotu, hodnoty nahlásí lékaři (Procházková, 2018). Před podáním vaku si pacient dojde na WC, aby nebylo následné podání transplantátu přerušeno případným odpojováním. Na pokyn lékaře sestra napojí vak za aseptických podmínek na transfuzní set, ověří identitu pacienta a napojí vak s transplantátem do CŽK pacienta za dodržení aseptických podmínek pod dohledem lékaře (Procházková, 2018). Sestra pacienta poučí o možných komplikacích a nutnosti výskytu jakýkoliv potíží ihned hlásit. V průběhu aplikace sestra průběžně sleduje průběh aplikace, která trvá zhruba 1 hodinu, a celkový stav pacienta. Během aplikace sestra změří fyziologické funkce – krevní tlak, puls, saturaci, tělesnou teplotu, dle stavu pacienta a ordinace lékaře i víckrát (Procházková, 2018).

Po výkonu sestra opět změří fyziologické funkce, odpojí vak s transplantátem, provede proplach kanyly fyziologickým roztokem, dle ordinace napojí další infuze. Pokud nebude již CŽK používat, uzavře každé lumen heparinovou zátkou. Sestra provede úklid a dezinfekci pomůcek, do dokumentace provede záznam o vaku a průběhu transplantace. Provede záznam o podání medikace dle ordinace lékaře, záznam o monitoraci fyziologických funkcí, o celkovém stavu pacienta a případném výskytu komplikací (Procházková, 2018).

### ***4.3 Úloha všeobecné sestry při převodu zamrazeného transplantátu***

Zamrazený transplantát, který je kryokonzervován za použití DMSO se používá u autologních transplantací, odebírá se tedy přímo pacientovi. Krvetvorné buňky se pacientovi po rozmrazení aplikují lékařem intravenózně do krevního řečiště, z kterého se transportují do kostní dřeně (Procházková, 2018). K podání zamrazeného transplantátu si sestra připraví automaticky vyhřívanou vodní lázeň (viz obr 9), stolek na nástroje s potřebnými pomůckami (viz obr. 10) - sterilní rouška bez otvoru, sterilně zatavený rychlouzavírací sáček, stříkačka 50 ml, perforátor, spojovací hadička 2,5 mm x 135 mm s trojcestným kohoutem, speciální spojku (Luer - male to male), infuzní set, spojovací hadička 1,5 mm x 150 cm, trojcestný kohout, dezinfekční prostředek k dezinfekci intravenózních spojů, emitní misku, pomůcky pro manipulaci s CŽK, pomůcky k monitoraci fyziologických funkcí, speciální kryogenní nádoba s tekutým dusíkem (viz obr 11) ochranné brýle a rukavice pro manipulaci s nádobou s tekutým dusíkem, zamrazený vak s transplantátem (vaků může být více), nesterilní rukavice pro sestru, sterilní rukavice pro lékaře, ústenky, mentolové pastilky, pomůcky pro kardiopulmonální resuscitaci (KPR), dokumentaci pacienta (Procházková, 2018). V případě aplikace více vaků se pomůcky připraví pro každý vak zvlášť.

Před výkonem sestra zajistí vyplnění a odeslání potřebných žádanek minimálně 1 den před transplantací, na žadanku lékař uvede čas, na který požaduje vak druhý den připravit. Lékař i sestra informuje pacienta o průběhu transplantace. Sestra alespoň hodinu před výkonem podá pacientovi premedikaci dle ordinace lékaře, zajistí ohřev vodní lázně (destilovaná voda) na 37,0 °C. Sestra si připraví sterilní stolek s výše uvedenými pomůckami. Ve stanovený čas sanitář přiveze z TTO speciální kryogenní nádoba s vakem(y), nádobu si převezme sestra podávající transplantaci. Tyto nádoby se používají celkem krátce, dříve se používaly speciální tašky na přenos vaků



s transplantátem. Od těchto tašek se však upustilo z důvodu rizika poškození vaku. Dle zkušeností sester na IHOK se několikrát stalo, že sanitářům spadla taška na zem a došlo k poškození vaku. Proto se dnes používají tyto speciální nádoby, kde je riziko poškození vaku zcela minimální. Sestra dále před výkonem změří pacientovi fyziologické funkce – krevní tlak, puls, saturaci a tělesnou teplotu – informuje lékaře o hodnotách, vyzve pacienta k použití toalety, aby nedošlo k přerušení aplikace. Sestra připraví infuzi dle ordinace lékaře, na který napojí infuzní set, trojcestný kohout a spojovací hadičku, kterou napojí na CŽK a infuzi nechá pomalu prokapávat (Procházková, 2018). Napojí pacienta na oxymetr a tonometr, případně lze použít monitor vitálních funkcí (Procházková, 2018).

V průběhu výkonu sestra asistuje lékaři, který výkon provádí. Sestra i lékař použijí ústenku, lékař si navlékne sterilní rukavice. Sestra si nasadí ochranné brýle a speciální kožené rukavice přiložené u transportní nádoby, ze které vyjme vnitřní schránku, ve které je uložen vak s transplantátem. Lékař vyjme vak ze schránky, vizuálně jej zkontroluje (celistvost a identifikační údaje na vaku s dokumentací). Lékař vloží vak do sterilního sáčku a vloží jej do vodní lázně. Po ohřátí lékař vyjme vak ze sterilního sáčku a postupně spojuje jednotlivé části ze sterilního stolku, sestra při tom asistuje dezinfekcí jednotlivých spojů dle potřeby (Procházková, 2018). Lékař napojí hadičku od vaku na trojcestný kohout s infuzí u pacienta. Sestra dá pacientovi 1–2 mentolové pastilky, které pocucává v průběhu aplikace transplantátu, toto opatření slouží jako prevence nežádoucích účinků vlivem uvolňování DMSO z vaku. V průběhu aplikace sestra změří pacientovi fyziologické funkce, je důležité pacienta poučit, aby hlásil jakékoliv potíže. Lékař postupně nasává transplantát do 50 ml stříkačky, aplikuje pacientovi a průběžně proplachuje napojenou infuzí, rychlost aplikace závisí na stavu pacienta a výskytu nežádoucích účinků (Procházková, 2018).

Po výkonu sestra změří fyziologické funkce, provede dezinfekci a úklid pomůcek. Provede záznam do dokumentace pacienta o vaku a aplikaci transplantátu, záznam o podání medikace, o monitoraci fyziologických funkcí, o průběhu podání vaku, celkovém stavu pacienta a případném výskytu komplikací. Jako komplikace může nastat poškození vaku s transplantátem – pokud by došlo k poškození při rozmražení ve vodní lázni a došlo by k úniku obsahu do sterilního sáčku, pak by aplikace probíhala odsátím transplantátu přímo ze sáčku do 50 ml stříkačky (Procházková, 2018). Dále se může u pacienta vyskytnout nauzea, zvracení, kašel, zvýšená TT, alergická reakce, poruchy srdečního rytmu z důvodu aplikace chladnějšího transplantátu, může dojít k zástavě dechu

v souvislosti s uvolňováním DMSO z vaku. Tato komplikace je dle zkušeností personálu z IHOK raritní (Procházková, 2018).

#### ***4.4 Zásady reverzní izolace***

Reverzní, nebo také ochranná (protektivní) izolace je soubor opatření, která chrání těžce imunokompromitovaného, transplantovaného pacienta před vnějšími vlivy a jinými jedinci před nákazami (Cetlová, 2013). Tato protektivní izolace brání přenosu infekce z okolí na zvýšeně vnímavého pacienta (Cetkovský et al., 2004). Reverzní izolace je indikovaná v terapii těžkých dřeňových útlumů, tedy zejména po transplantaci krvetvorných buněk, nebo u akutních hemoblastóz po chemoterapii, pokud je očekáván dlouhotrvající útlum kostní dřeně (Cetkovský et al., 2004). Tento izolační režim znamená určitý omezený prostor, ve kterém se pacient nachází po transplantaci kostní dřeně nebo periferních kmenových buněk a je nutné zde dodržovat specifický přístup ze strany personálu i návštěv po dobu několik týdnů až měsíců (Cetlová, 2013). Jak přísná reverzní izolace bude pro konkrétního imunitně oslabeného pacienta zvolena je v kompetenci daného pracoviště. Míra izolace se odvíjí zejména od míry imunitního oslabení pacienta (Vokurka et al., 2005). Reverzní izolace se tedy zavádí hlavně u pacientů s neutropenií, obzvláště v období po transplantaci krvetvorných buněk, kdy je imunita pacienta natolik oslabena, že musí být izolován na samostatném speciálním „life island“ pokoji, jak již bylo zmíněno v kapitolách výše (Procházková, 2018). Snahou přechodné izolace pacienta je snížení rizika nákazy bakteriálními, virovými a plísňovými infekcemi způsobených mikroorganismy, které se vyskytují na kůži, sliznicích a v zažívacím traktu (Kabátová – Maxová, 2017). Izolace dále chrání pacienta před infekcemi, které mohou být způsobeny mikroorganismy ze zevního prostředí, například jiný pacient, ošetřující personál, návštěvy aj. (Kabátová – Maxová, 2017). Většina pacientů může reverzní izolaci vnímat jako vězení, přeci jen tráví celý den v jedné místnosti, ze které po celou dobu léčby nesmí vyjít ven. Návštěvy nesmí vstoupit dovnitř, mluví s pacientem přes okénko nebo sedí za skleněnou zástěnou a hovoří spolu skrze telefon. Zvláště citliví na reverzní izolaci mohou být pacienti, kteří trpí klaustrofobií. Pacienti trpí především sociální izolací, která bývá často příčinou úzkostí, smutku až depresí, mnohdy vyžadující zásah psychologa nebo psychiatra a následnou medikaci (Cetlová, 2013). Dle japonské studie vedenou Akane Kunitomi et al. (2010) se ukazuje, že v souvislosti s reverzní izolací vznikají u pacientů poruchy spánku s nutností podávání hypnotik.

Provádění transplantací krvetvorných buněk na „life“ jednolůžkových pokojích je již v dnešní době standardním postupem (Cetkovský et al., 2016). Izolační pokoje mají speciální HEPA filtraci, která odstraní téměř 100 % částic z prostředí transplantačního pokoje. Toto opatření je doporučováno Centrem pro kontrolu nemocí v USA a považuje se za standard péče v časném potransplantačním období (Cetkovský et al., 2016). Na toto téma existuje řada studií, například Jacob R. Passweg et al. (1998) uveřejnili studii, která dokazuje, že výskyt infekcí u pacientů, kteří jsou ošetřováni na pokojích se vzduchovou filtrací je výrazně nižší než u pacientů ošetřovaných na pokojích bez filtrace. Postupem času se stále více dbá na dodržování zejména hygieny rukou personálu, neboť kvalitní hygienická dezinfekce rukou alkoholovými přípravky před a po kontaktu s pacientem, důkladné mytí rukou po kontaktu s biologickým materiálem, po jídle a použití toalety jsou zásady, které mohou výrazně přispět k zabránění přenosu infekce, jež může mít pro oslabeného pacienta fatální následky (Cetkovský et al., 2016). Pozitivní výsledky, co se týče dodržování zásad hygieny rukou u pacientů po transplantaci PBSC, má ve světě celá řada studií, své výsledky uveřejnil například Gaye Dadd (2003). Ochranná izolace zahrnuje kromě ochrany vzduchu také úpravu vody, stravy, prádla, použití ochranných pomůcek při vstupu pro personál a návštěvy – plášť, ústenka, rukavice, eventuelně pokrývka hlavy (Cetlová, 2013). Pacient může být ošetřován otevřeným nebo uzavřeným způsobem. Otevřený způsob znamená, že pacient leží na izolačním pokoji, ošetřující personál vstupuje dovnitř po hygienické přípravě a převlečení oděvu. Tento otevřený způsob nemá speciální klimatizaci, výměna prádla probíhá 3x týdně (nebo dle potřeby) a předměty, se kterými pacient přichází do styku, se dezinfikují (Cetkovský et al., 2004). Uzavřený způsob izolace je poněkud přísnější, ošetřující personál pečuje o nemocného přes průhlednou stěnu pomocí rukávců, nebo dovnitř vstupuje po důkladné hygieně a dezinfekci rukou a obléknutí sterilního pláště viz obr. 12 a 13 (Cetkovský et al., 2004). Tento způsob lze vidět na aseptické jednotce, kde na pokoj pacienta vstupuje pouze sestra, má na sobě čisté oblečení, ve kterém se pohybuje pouze po jednotce. Je barevně odlišné od ostatního ošetřujícího personálu (na IHOK – aseptická jednotka FN Brno mají sestry vínovou barvu uniformy), tato sestra může do pokoje bez pláště (Procházková, 2018). Lékaři, ostatní ošetřující personál v osobní uniformě či rehabilitační pracovník si před vstupem na pokoj oblékne sterilní plášť, který se mění 1x denně (Procházková, 2018). Pro uzavřenou izolaci se používá HEPA filtrace, pacienti používají výhradně sterilní vodu, denně sterilní prádlo a veškeré předměty přicházející na pokoj musí projít dezinfekcí a sterilizací. Pro oba typy izolačních režimů platí nízkomikrobiální strava

(Cetkovský et al., 2004). Tento přísnější druh izolačního režimu se používá v případě alogenních transplantací (Cetlová, 2013).

Pacient při příjmu na pokoj vejde do předpokoje, osprchuje se a v čistém pyžamu vstupuje do pokoje. Sestra přebere osobní věci pacienta, dá je na pojízdný vozík, odezinfikuje a poté dá pacientovi do pokoje (Procházková, 2018). Pokud pacient musí opustit pokoj, například v případě vyšetření, musí při návratu na pokoj opět projít přes sprchu, při cestě na vyšetření použije ústenku a župan, který před vstupem do pokoje svlékne (Procházková, 2018). Na pokoj vstupuje pouze ošetřující sestra, a to pouze v nezbytných případech. Při vstupu do pokoje musí být vždy zavřené venkovní dveře (Procházková, 2018). Personál je při vstupu povinen nasadit si ústenku a desinfikovat ruce, případně použít jednorázové rukavice. Kontakt s návštěvou je umožněn přes sklo prostřednictvím komunikačního zařízení, přímo na pokoj pacienta návštěva nevstupuje – v případě uzavřené izolace (Procházková, 2018). Na pokoj pacienta nesmí návštěvy s horečnatým nebo jiným infekčním onemocněním (rýma, kašel apod.), o návštěvě pacienta na pokoji musí být informován ošetřující personál (Kabátová – Maxová, 2017). Na pokoj nesmí více jak 2 návštěvníci, nedoporučuje se vodit návštěvy mladší 10 let. Je lepší, pokud jsou návštěvy časté a krátkodobé, než vzácné a dlouhotrvající (Kabátová – Maxová, 2017). Návštěvy nesmí používat WC na pokoji, nesmí sedat ani lehat na lůžko pacienta (Kabátová – Maxová, 2017).

Důležité je, aby pacient dbal na mytí a desinfekci rukou po použití toalety a před jakýmkoliv jídlem. Pacient se každý den sprchuje s použitím desinfekčního tělového mýdla, má každý den čistý ručník a pyžamo. Každý den nebo 3x týdně (dle zvyklostí oddělení a typu izolačního režimu) se převléká ložní prádlo, je vhodné, aby si lůžko převlékal pacient sám v rámci rehabilitace (Procházková, 2018). Hygienu dutiny ústní se pacientům doporučuje provádět po každém jídle, nikdy nepoužívá vodu z vodovodu, ale sterilní balenou vodu a ústní vodu (Procházková, 2018). K čištění zubů se pacientům doporučuje nový měkký kvalitní zubní kartáček a kvalitní zubní pasta (Fínová et al., 2017). Je třeba si zubním kartáčkem čistit jednou denně jazyk směrem od kořene ke špičce, v případě umělého chrupu je třeba udržovat jej v dokonalé čistotě (Fínová et al., 2017). Ve sprše je speciální filtr Safeshower, který slouží k minimalizaci rizika legionelové nákazy z vody, vhodné je používat jednorázové pomůcky, například emitní misky (Procházková, 2018). Na „life“ pokoje není vhodné nosit květiny, ani potraviny – jakákoliv potravina od návštěvy se musí konzultovat se sestrou (Kabátová – Maxová, 2017). Ochranná izolace pacientů je dle Cetlové (2013) stále diskutovanou otázkou mezi

odborníky po celém světě. Neustále se hledají pro a proti přísnosti izolačního opatření při ošetřování transplantovaných pacientů (Cetlová, 2013). Bylo by vhodné primárně usilovat o ochranu zdraví pacienta, a i přes všechna úskalí, která s sebou izolační režim přináší a negativní dopady na psychiku pacienta se potvrzuje, že dodržování ochranných zásad a hygienických opatření je velmi důležité. V tomto případě je na místě, aby sestra respektovala psychický stav pacienta a zvolila vhodný přístup, správnou komunikaci a poskytla pacientovi oporu, kterou v průběhu tak náročné léčby potřebuje ze všeho nejvíc.

#### ***4.5 Výživa, dietní a režimová opatření***

Jakákoliv režimová a dietní opatření, která se pacientům doporučují, vycházejí zejména ze stavu těžké imunokompromitace organismu procházejícím transplantačním procesem a hlavním cílem těchto opatření je zabránit zbytečné nákaze, která by mohla zkomplikovat průběh léčby a ohrozit celkový stav pacienta (Cetkovský et al., 2016). Přípravné režimy zahrnující vysokodávkovanou chemoterapii, často i celotělové ozáření, mají závažné důsledky na zažívací trakt i metabolismus pacienta (Tomíška, 2009). Většinou pacienti trpí mukozitidou, nedostatečným perorálním příjmem stravy, narušením střevní slizniční bariéry, tím dochází k rozvoji těžkého katabolismu a hluboké poruše imunitního stavu (Tomíška, 2009). Hlavním cílem výživné stravy a dietních opatření při nádorovém onemocnění je zabránit hubnutí a tím i oslabení organismu v průběhu chemoterapie, neboť jakýkoliv malý váhový úbytek je doprovázen ztrátou svalové hmoty, bílkovin a oslabením imunitního systému (Procházková, 2018). Velké oslabení organismu pacienta může mít značný negativní vliv na průběh onkologické léčby, mnohdy znemožní její dokončení (Procházková, 2018). Je dokázáno, že u pacientů s nižší hmotností než 95 % ideální hmotnosti má provedení transplantace krvetvorných buněk mnohem vyšší riziko (Cetkovský et al., 2016). Rozpad svalových bílkovin a glukoneogeneze, která vzniká z uvolněných aminokyselin, jsou dále zesíleny vznikem infekčních komplikací a mohou být ještě více umocněny rozvojem akutní nemoci štetu proti hostiteli a aplikací kortikosteroidů při její léčbě (Tomíška, 2009). Dochází také k porušení střevní sliznice, jejímž důsledkem je pokles vstřebávání živin, a to zejména aminokyselin, jejichž transport přes membránu je narušen (Tomíška, 2009). Výsledkem metabolických a střevních změn může být retence tekutin při venookluzivní chorobě jater nebo při hydratační terapii u sepse. Narušení energetického metabolismu se projevuje jako hyperglykémie a triglyceridémie, což bývá následek léčby cyklosporinem A.

Popsané změny bývají méně patrné v případě nemyeloablativních přípravných režimů a také po autologní transplantaci krvetvorných buněk (Tomíška, 2009).

Pacienti procházející transplantací a následným hojením mají podstatně vyšší potřebu živin a minerálů. U pacientů v předtransplantačním přípravném režimu bývá největším problémem malnutrice, na jejímž vzniku se podílí i základní onemocnění (Cetkovský et al., 2016). U pacientů bývá mnohdy vlivem komplikací, především rozvoje GvHD a nutnosti dlouhodobé medikace, pozměněn příjem potravy na delší dobu. K tomu je ještě nutné respektovat zákaz některých druhů potravin v rámci prevence přenosu infekce (Cetkovský et al., 2016). Malnutrice patří mezi rizikové faktory mortality po TKB. Podle klinických studií, které posuzují klinický stav pacienta podle hodnot BMI, se ukazuje, že riziko časně mortality narůstá jak s narůstající, tak hlavně s klesající hodnotou tohoto indexu (Tomíška, 2009). Malnutrice je definována jako stav výživy, kdy deficit nebo přebytek proteinů a ostatních složek výživy způsobuje měřitelné vedlejší účinky na tkáň či formu těla, funkce a výsledný klinický stav (Zítková et al., 2016). Pacienti ve špatném nutričním stavu mají delší dobu do přihojení štěpu, může dojít i k prodloužení doby hospitalizace pacienta (Tomíška, 2009).

Zhodnocení nutričního stavu pacienta by mělo proběhnout dostatečně včas před přijetím k transplantaci. Zhodnocení obsahuje informace týkající se váhového úbytku v poslední době, schopnost perorálního příjmu, projevy mukozitidy, schopnost fyzické aktivity a v neposlední řadě sledujeme i laboratorní parametry (Cetkovský et al., 2016). Tyto informace sestra zaznamenává i v průběhu hospitalizace do nutričního dekurzu pacienta. Důležité je u pacienta sledovat váhu, u pacientů po alogenní transplantaci je třeba sledovat obvod břicha (včasné odhalení venookluzivní choroby jater).

U transplantovaného pacienta s neutropenií jsou vhodné především potraviny sterilizované vysokou teplotou, pasterizované, termizované, vakuované a potraviny s dlouhou dobou trvanlivosti (Procházková, 2018). Je důležité používat potraviny s neporušeným obalem, všechny potraviny musí být správně skladovány, ovoce a zeleninu je třeba nejprve omýt, potom oloupat a znovu omýt, z tekutin se doporučuje pouze balená voda nebo převařená (Procházková, 2018). Strava pro neutropenické pacienty se označuje jako izolační, je připravena vhodnou formou a obsahuje vhodné potraviny. Jídlo, které přinese rodina pacienta, musí sestra zkontrolovat a musí být spotřebováno do 24 hodin (Procházková, 2018). Při podávání stravy transplantovaným pacientům se musí dbát na důkladnou kontrolu kvality potravin, je třeba zkontrolovat neporušenost obalu jídla, pečivo pro neutropenické pacienty se podává v uzavřeném

igelitovém obalu. Jídlo, které je ohřáté se již nesmí znovu používat a musí být zlikvidováno (Procházková, 2018). Je třeba dbát na správné skladování potravin, není vhodné potraviny skladovat v neprodyšných igelitových či mikrotenových sáčkách, může docházet k nárůstu plísní (Haluzíková, 2015). Pacienti nesmí konzumovat potraviny, u kterých již uplynula záruční lhůta a potraviny s porušeným obalem. Před jídlem je třeba dbát na hygienu rukou, je vhodné, aby každý pacient měl svůj příbor. Strava musí být tepelně upravená a jídlo konzumováno bezprostředně po jeho přípravě (Haluzíková, 2015). Je třeba dbát na dostatečný přísun tekutin, během léčby je důležité vypít alespoň tři litry tekutin za den (Haluzíková, 2015).

U pacientů hospitalizovaných na hematologickém oddělení či aseptické jednotce sestra sleduje bilanci tekutin a množství přijaté stravy zapisuje do nutričního dekurzu. Pokud má pacient nedostatečný příjem stravy, trpí nechutenstvím nebo zvracením, informuje sestru lékaře a dle ordinace zajistí případný sipping, dle ordinace podává léky při nevolnosti a zajistí konzultaci s nutričním terapeutem (Procházková, 2018). Nausea a zvracení patří mezi časté ošetrovatelské problémy u hematologických pacientů. Tyto problémy lze účinně tlumit včasnou účinnou medikací, ale i přesto je nutné těmto problémům věnovat náležitou pozornost, neboť mohou mít negativní dopad na prospívání pacientů (Vokurka et al., 2005). Nausea a zvracení (vomitus, emesis) patří mezi nejčastější nežádoucí účinky chemoterapie, tento problém nejčastěji léčíme symptomaticky, podáváním antiemetik (Procházková, 2019). Včasná profylaxe zvracení je podstatně účinnější než samotná léčba, proto je nutné podat antiemetika ještě před aplikací cytostatické léčby. Je třeba myslet na to, že zvracení či nevolnost může přetrvávat i několik dní po aplikaci chemoterapie, s antiemetickou léčbou je tedy třeba pokračovat i po tuto dobu (Procházková, 2019). Včasná profylaxe nevolnosti a zvracení je opravdu důležitá. Pokud nepodáme účinné léky ihned před podáním cyklu chemoterapie, může tak u pacienta vzniknout obava z další chemoterapie a bude zvracet již na základě takto vybudovaného reflexu (Vorlíček et al., 2012). Pokud pacient opakovaně zvrací, je třeba pamatovat na dostatečný přívod tekutin a minerálů (Procházková, 2019). Nevolnost a zvracení může mít souvislost nejen s podávanou chemoterapií před transplantací, ale také může vznikat na základě GvHD. Po transplantaci kostní dřeně od dárce může být tato komplikace doprovázena nevolností či zvracením, mnohem častější jsou však průjmy (Vokurka et al., 2005). Jako prevence výskytu nevolnosti a zvracení se pacientům doporučuje jíst menší porce několikrát denně, pít tekutiny hodinu před nebo po jídle, nepít v průběhu jídla. Pacienti by měli jíst a pít

pomalou, vyvarovat se sladkostí, smaženého a tučného jídla. Jíst studená jídla, jídlo dobře rozžvýkat, pít chladné tekutiny (neslazené, vhodná je i chlazená coca-cola). Vhodné je cumláni ledových kostek nebo mátových bonbónů, při nevolnosti zhluboka a pomalu dýchat (Procházková, 2019). Pacientům je vhodné doporučit, aby jedli kdykoliv během dne, i pozdě večer, nemusí se dodržovat striktní časový harmonogram (Starnovská, Pavlíčková a Hrbková, 2010). Pokud pacient trpí nechutenstvím vůči masu, je vhodné jej nahradit například mlékem, tvarohem, sýry, jogurty, vejci apod. (Starnovská, Pavlíčková a Hrbková, 2010). Pacienti by neměli konzumovat stravu nejméně 2 hodiny před chemoterapií. Je vhodné vyhýbat se hodně aromatickým, kořeněným a tučným pokrmům (Starnovská, Pavlíčková a Hrbková, 2010). Sestra pravidelně sleduje výskyt nevolnosti a zvracení, zaměřuje se především na četnost, množství, charakter a příměsi, sleduje známky dehydratace a dohlíží na dodržování dietních opatření (Vokurka et al., 2005). Je třeba věnovat pozornost péči o dutinu ústní, sestra doporučí výplachy vodou, antimikrobiální roztoky, výtěry s glycerinem, čištění chrupu, péče o rty (Vokurka et al., 2005).

Pokud pacient následkem nevolnosti a zvracení není schopen adekvátně přijímat potravu, sestra na základě doporučení nutričního terapeuta podává sipping. Pokud je stav výživy pacienta natolik vážný, po konzultaci s lékařem a dle jeho ordinace zajistí enterální či parenterální výživu (Zítková et al., 2016). Při alogenní transplantaci krvetvorných buněk se u pacienta nutriční podpora zahajuje při poklesu stravy pod 75 % potřeby (nebo obvyklého plného množství stravy pacienta), které trvá déle než 5 dní (Tomáška, 2009). Pacienti by uvedená všeobecná stravovací doporučení měli dodržovat i v období rekonvalescence. Z obecných stravovacích opatření je vhodné, aby se pacienti vyhýbali konzumaci syrového masa, dbali na vhodné skladování potravin, konzumovali pouze čerstvě uvařené pokrmy (Tuček a Andrášková, 2016). Není vhodné konzumovat dlouho otevřené a skladované kompoty, kečupy, omáčky, nedoporučuje se stravování ve veřejných stravovacích provozech a rychlých občerstvení (Tuček a Andrášková, 2016). Pacienti po transplantaci nikdy nesmí konzumovat potraviny již napadené plísní, například z jablka nestačí odkrojit napadené místo, plíseň se pravděpodobně nachází v celém jablku. Vhodné je kupovat potraviny balené v ochranné atmosféře, doporučuje se vyvarovat nákupu uzenin a sýrů u pultového prodeje. Nápoje je vhodné pít ze skleničky, ne přímo z lahve (Tuček a Andrášková, 2016).



#### **4.5.1 Dietní opatření**

V současné době již není střevní dekontaminace před transplantací běžná, jako v době začátku transplantační medicíny, nicméně stále trvá nutnost dodržovat určitý výběr a zpracování potravin s cílem předcházet přenosu potenciálních patogenů, a to hlavně bakterií a plísní (Cetkovský et al., 2016). V průběhu hospitalizace je vhodné dbát na důkladné tepelné zpracování pokrmu, případně používat potraviny balené v ochranné atmosféře (Cetkovský et al., 2016). Dieta pro pacienty s potřebou transplantace krvetvorných buněk by měla obsahovat energeticky bohaté potraviny, například mléko, plnotučné sýry, máslo (Haluzíková, 2015). Jak již bylo řečeno, stravu je možné doplnit sippingem tekuté umělé výživy, například Nutridrink, Fresubin (Haluzíková, 2015). Doporučuje se, aby pacienti v době chemoterapie vyloučili svá oblíbená jídla, může k nim později vzniknout odpor. Po transplantaci trvá organismu zhruba 12-18 měsíců, než dojde při nekomplikovaném průběhu k obnově imunitního systému pacienta. Z toho důvodu je vhodné pacienta edukovat o nízkobakteriální dietě, kterou by měli dodržovat nejen v průběhu léčby, ale i po dobu rekonvalescence (Haluzíková, 2015).

Mezi vhodné potraviny patří tepelně opracované mléko (pasterizace), mléčné výrobky – plátkový sýr ve vakuovaném obalu, tavené sýry, tvarohové sýry (Lučina, Gervais), tvrdé sýry, mléčné a smetanové dezerty (Haluzíková, 2015; Tuček a Andrášková, 2016). Dále je vhodné tepelně upravené maso, balené uzeniny, rybí konzervy, vejce natvrdo, dobře omytá a oloupaná zelenina (mrkev, celer, petržel, patizon, paprika, okurek, rajče...), dobře omytá a oloupaná ovoce (banán, jablko, meruňka, broskev, pomeranč, mandarinka), čerstvé pečivo, těstoviny, rýže, brambory, tepelně opracované luštěniny – sója, čočka, cizrna, hrách (Tuček a Andrášková, 2016). Z tuků lze konzumovat máslo, margaríny, sádlo, kvalitní oleje, majonézy i tataroky – nově otevřené balení nebo jednorpcové balení (Kouřilová a Ondrušová, 2018). Dále jsou vhodné ovocné přesnídávky, kompotované ovoce, džemy. Z nápojů je vhodná instantní káva a instantní čaje s použitím převařené vody, balená voda, balené minerálky, pasterizované džusy, šťáva z dobře omytého ovoce a zeleniny k okamžité spotřebě (Kouřilová a Ondrušová, 2018). Co se týče sladkostí, může se konzumovat čokoláda, sušenky, piškoty, doma připravené moučníky, jednorpcové balení zmrzliny, tvrdé bonbony, doma připravené čerstvé pomazánky, chlebíčky a saláty za přísných hygienických podmínek (Kouřilová a Ondrušová, 2018). Lze používat běžné koření přidávané do jídla při vaření (Haluzíková, 2015).

Není vhodné konzumovat čerstvé mléko, kefir, acidofilní mléko, plísňové nebo zrající sýry, krájený sýr, podmáslí (Haluzíková, 2015). Není vhodná zakysaná smetana, tvarůžky nebo jogurty či jiné mléčné výrobky s živou kulturou (Tuček a Andrášková, 2016). Nedoporučují se syrová masa (biftek, sushi, zavináč), grilované maso, uzeniny, které se vyrábí sušením a s plísní na povrchu (Uherský salám, Poličan, Herkules), dále uzené ryby, domácí uzené maso a uzeniny, kysané zelí, kyselé okurky, syrová zelenina, kterou nelze důkladně omýt a oloupat: všechny druhy salátů, česnek, cibule, jarní cibulka, syrové bylinky – bazalka, libeček aj. (Tuček a Andrášková, 2016). Nejsou vhodná syrová vejce, vejce na měkko, volské oko, míchaná vejce. Z tuků se nedoporučují domácí majonézy, dresinky, máslové krémy (Haluzíková, 2015). Není vhodné celozrnné pečivo, krájené balené pečivo nebo pečivo se semenem, mákem nebo ořechy (Kouřilová a Ondrušová, 2018). Z ovoce se nedoporučuje takové, které nelze omýt a oloupat – jahody, maliny, ostružiny, švestky, rybíz, borůvky, hrozny. Dále sušené ovoce, veškeré ořechy a mák (Kouřilová a Ondrušová, 2018). Nejsou vhodné nápoje z nepřevařené vody, voda z vodovodu, alkohol, nápoje s vysokým obsahem CO<sub>2</sub>, nepasterizované ovocné šťávy (Haluzíková, 2015). Nedoporučuje se pít točené pivo, víno, burčák, zrnkovou kávu, nápoje z automatu nebo větší množství sycených nápojů (Kouřilová a Ondrušová, 2018). Pacienti by se měl vyhýbat ovesným vločkám, medu, krémovým zákuskům, chlebičkům, majonézovým salátům, plněným bagetám, aspiku apod. (Tuček a Andrášková, 2016). Haluzíková (2015) uvádí, že nejsou vhodné sušenky plněné krémem, zmrzlina v kornoutku, plněné bonbony, koření by se nemělo přidávat do hotového jídla. Dle Tučka a Andráškové (2016) není vhodné užívat probiotika.

Tato přísná dietní opatření se doporučuje dodržovat alespoň do doby zhruba 3,5 měsíce po transplantaci, poté je možné postupně výběr potravin rozšiřovat (Cetkovský et al., 2016).

#### ***4.5.2 Režimová opatření po transplantaci krvetvorných buněk***

Režimová opatření u pacientů po transplantaci krvetvorných buněk můžeme rozdělit na režimová opatření v průběhu hospitalizace a v době ambulantní léčby, jak uvádí například Cetkovský et al. (2016). Mezi režimová opatření v době hospitalizace zahrnujeme reverzní izolaci (viz kap. 4.4), zároveň je důležité, aby veškerý ošetřující personál dbal na důslednou hygienu a desinfekci rukou. Je nutné poučit o hygienickém ošetření rukou také návštěvy vstupujících k pacientovi (Cetkovský et al., 2016). Další bariérová opatření jsou specifická pro každé pracoviště a mohou se mezi sebou odlišovat.

Každé pracoviště musí mít stanovený režim k zabránění nozokomiální nákazy vlivem rizikových a rezistentních patogenů, se zvláštním důrazem na zabránění jejich přenosu rukama personálu (Cetkovský et al., 2016). Tato podkapitola se bude blíže zabývat režimovými opatřeními, která musí pacient dodržovat po propuštění domů z nemocnice.

Propuštěním z nemocnice nastává pro pacienta období rekonvalescence, pacient je pravidelně dispenzarizován na pravidelných kontrolách, které probíhají několikrát měsíčně či týdně (Zítková et al., 2016). Na kontrolách se sleduje především krevní obraz, hladina cyklosporinu A, jaterní a ledvinové testy. Je třeba věnovat pozornost výskytu komplikací, pokud nějaké nastanou, musí být pacient hospitalizován (Zítková et al., 2016). V určitých intervalech po transplantaci se sleduje stav buněčné imunity, dále probíhá vyšetření tzv. chimérismu v krvi, kdy se zjišťuje přítomnost krevních buněk od dárce a vlastního typu pacienta (Švojgrová, Koza a Hamplová, 2011). Zhruba rok po transplantaci je třeba zkontrolovat nález v kostní dřeni, v případě že pacient dostal krvetvorné buňky od dárce s jinou krevní skupinou, sleduje se okamžik, kdy se krevní skupina pacienta změní na novou (Švojgrová, Koza a Hamplová, 2011). Pacienti, kteří jsou propuštěni do ambulantní péče mají obvykle přihojený štěp s dostatečnou granulopoézou i megakaryopoézou. I přes to je jejich imunita značně oslabená, jak kvůli imunopresivní léčbě, tak doposud neobnovené lymfocytární imunitě (Cetkovský et al., 2016). Doma by pacient neměl přeceňovat své síly, měl by se chránit před infekcí, postupně zvyšovat svoji kondici pravidelným cvičením, a hlavně dodržovat dostatečnou životosprávu (Zítková et al., 2016). Doporučuje se zejména prvních 100 dnů po transplantaci dbát na maximální opatrnost, po tuto dobu je možné postupně omezení uvolňovat, avšak s přihlédnutím na aktuální stav pacienta (Cetkovský et al., 2016).

Pacienti by se měli vyhýbat kontaktu s infekčně nemocnými, kdokoliv, s kým přijde pacient do kontaktu, nesmí mít projevy infekčního onemocnění (Haluzíková, 2015). Pacient může chodit ven, měl by se vyhýbat místům s velkým počtem lidí (kino, divadlo), není vhodné pobývat venku, když je chladné počasí (Haluzíková, 2015). Pokud jde pacient na kontrolu, či do jiného zdravotnického zařízení, nebo musí navštívit místo s velkým počtem lidí, je vhodné nosit ústenku (Cetkovský et al., 2016). Je nutné poučit pacienty o častém mytí rukou, zejména po toaletě a před jídlem, po kontaktu s osobami a domácími zvířaty, po příchodu z veřejných prostor nebo po manipulaci s penězi. Péče o zvířata či květiny není zakázána, je však vhodné ji v prvních 100 dnech po transplantaci svěřit do rukou jiné osoby (Cetkovský et al., 2016). Haluzíková (2015) dále uvádí, že při práci na zahradě by měl pacient používat rukavice, nesmí pracovat s kompostem. Pacienti

by neměli přijít do styku s prachem a nečistotou. Než se vrátí pacient z nemocnice, měl by mít vyčištěné koberce, vyprané záclony i závěsy, čistou podlahu a nábytek, čisté lůžkoviny. Vše, co se špatně uklízí, by se mělo z bytu na čas odnést (Švojgrová, Koza a Hamplová, 2011). Je třeba mít důkladně čistou toaletu, koupelnu, kuchyňskou linku, ložní prádlo prát při vysoké teplotě a měnit každý týden, ručníky alespoň dvakrát týdně (Švojgrová, Koza a Hamplová, 2011). Pacienti neuklízí, ani by se neměli zdržovat v místnostech, kde se uklízí. Pokoj je třeba po úklidu vždy vyvětrat (Haluzíková, 2015).

Pacienti musí být edukováni o nutnosti užívat pravidelně léky dle ordinace lékaře a musí být informováni o nutnosti ihned kontaktovat transplantačního lékaře, pokud nejsou schopni z jakéhokoliv důvodu léky užívat (Cetkovský et al., 2016). V prvním půl roce po transplantaci (někdy i déle) pacienti většinou užívají imunosupresiva, antibiotika, antimykotika, virostatika, vitamíny a další léky podle potřeby k upravení zažívání, močení, doplňky stravy apod. (Švojgrová, Koza a Hamplová, 2011). Dále je třeba dbát na péči o dutinu ústní, dbát na dietní opatření, nádobí a přístroje mýt v horké vodě se saponátem. Není vhodné koupat se ve veřejných bazénech nebo rybníce, je nutné odložit cestu k moři (Švojgrová, Koza a Hamplová, 2011). Pacienti musí být poučeni o nutnosti informovat svého lékaře v případě vzniku příznaků, které by mohly poukazovat na rozvoj akutní GvHD či infekční exacerbace. Mezi takové projevy patří zejména průjem, ikterus, exantém, nauzea, zvracení, dušnost, kašel, zvýšená tělesná teplota a krvácivé projevy (Cetkovský et al., 2016). Vzhledem k úbytku trombocytů je třeba dbát na prevenci poranění. Není vhodné provozovat činnosti, při kterých je riziko zranění, vyhýbat se práci s ostrými předměty, používat měkký kartáček při čištění zubů, důležité je dbát o pravidelné vyprazdňování – zácpa může vést ke krvácení z konečníku (Švojgrová, Koza a Hamplová, 2011). Zhruba půl roku až rok není vhodné z hlediska rizika přenosu infekce provozovat kolektivní sporty v uzavřených tělocvičnách a již zmíněné plavání ve volné přírodě a bazénech (Cetkovský et al., 2016). Je vhodné, aby pacient dle svého stavu postupně zvyšoval svou kondici pravidelným cvičením, nepřetěžoval se, začal postupně s malými dávkami a pozvolna si přidával. Při pobytu venku je třeba dbát na ochranu před přímým slunečním světlem, chránit kůži krémy s vysokým faktorem, nosit vhodnou pokrývku hlavy, světlý oděv a sluneční brýle (Švojgrová, Koza a Hamplová, 2011).

Z uvedených režimových i dietních opatření je patrné, že ani období po úspěšné transplantaci krvetvorných buněk není pro pacienta jednoduché. Vyžaduje spoustu síly, energie a odhodlání dále bojovat a dostat se do fáze úplného uzdravení. K tomu je potřeba nejen dostatečná podpora stran personálu hematologického oddělení, ale zejména rodiny pacienta. K úspěšnému vyléčení je třeba pacienta i jeho rodinu vést k aktivnímu přístupu v oblasti dodržování léčebného režimu, ale hlavně k důslednému plnění všech režimových a dietních opatření, která jsou při cestě k úspěšnému vyléčení velmi důležitá.

## 5 Komplikace po transplantaci krvetvorných buněk

Tak jako každá jiná léčebná metoda má i transplantace krvetvorných buněk své komplikace, které mohou v mnohých případech vážně ohrozit život pacienta. V důsledku povahy vysokodávkované chemoterapie, podávání dávek, které způsobují netolerovanou hematologickou toxicitu lze tušit, že komplikace budou těžké a mnohdy závažné, morbidita bývá bohužel téměř stoprocentní (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010). Po vysokodávkované chemoterapii či radioterapii dochází k těžkým projevům toxicity přípravného režimu. Cytopenie většinou trvá do doby úpravy krvetvorby, což je asi 2-4 týdny po transplantaci (Malý a Žák, 2017). Chemoterapie poškozuje všechny rychle se dělící buňky, dochází k přechodnému, ale závažnému poškození sliznic gastrointestinálního traktu (mukozitida, gastroenteritida, průjemy), kromě toho může dojít i k poškození jater, plic (intersticiální pneumopatie) nebo ledvin. Je třeba počítat také s možností poškození dalších orgánů (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010; Malý a Žák, 2017). Je třeba myslet na vznik sekundárních malignit a trvalé poruchy reprodukčních orgánů. Po transplantaci bývá nutné pacienty přeočkovat z důvodu ztráty imunitní paměti (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010). Transplantace krvetvorných buněk může být a také bohužel často bývá komplikována infekcemi, krvácením nebo tzv. nemocí štěpu proti hostiteli (Vorlíček et al., 2012).

U pacientů po transplantaci se může vyskytnout řada kožních komplikací, které vyplývají z dlouhodobé imunosuprese nebo z vedlejších účinků léčby (Cetková, Pizinger a Štork, 2010). Nejčastěji se jedná o kožní nádory, infekce, projevy nemoci reakce štěpu proti hostiteli a nežádoucí účinky léků (Cetková, Pizinger a Štork, 2010). Vzhledem k tomu, že celosvětově narůstá počet transplantací i od nepříbuzných dárců a u pacientů ve vyšším věku s komorbiditami, je třeba počítat s výskytem i kožních komplikací, jejichž včasnou a účinnou léčbou můžeme zlepšit kvalitu života pacienta i mortalitu transplantovaných pacientů (Cetková, Pizinger a Štork, 2010). Komplikací po alogenních transplantacích bývá více, kromě již zmíněné reakce štěpu proti hostiteli se objevuje toxicita cyklosporinu, dalších imunosupresiv, cytomegalovirová infekce a další (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010). Řešení komplexních komplikací vyžaduje přítomnost kvalifikovaného personálu orientujícího se v intenzivní péči, celé šíři vnitřního lékařství a mnoha dalších oborů (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010). Tato kapitola uvádí popis nejčastějších komplikací v souvislosti s transplantací krvetvorných buněk a úlohu sestry při léčbě těchto následků.

### **5.1 Nemoc z reakce štěpu proti hostiteli**

Nemoc z reakce štěpu proti hostiteli (GvHD, graft-versus-host disease) je komplikace, která se vyskytuje pouze po alogenní transplantaci. Jedná se o komplikaci, která je způsobena lymfocyty dárce, které poškozují organismus příjemce (Vorlíček et al., 2012). Antigeny příjemce jsou rozpoznány T-lymfocyty dárce, které se nacházejí v transplantátu. Podobně jako u infekce se T-lymfocyty snaží zničit antigeny příjemce, tím dochází k tkáňovému poškození a rozvíjí se příznaky GvHD (Cetkovský et al., 2016). Je to vážná komplikace, která může mít formu akutní i chronickou, jak uvádí Malý a Žák (2017). Nemoc štěpu proti hostiteli se projevuje zejména poruchou funkce jater, poruchami trávicího systému (průjmy, zvracení) a poškozením kůže (Vorlíček et al., 2012). Tuto komplikaci je třeba intenzivně léčit imunosupresivy, bohužel ji nelze dopředu dobře předvídat, a i přes intenzivní léčbu může skončit smrtí pacienta (Vorlíček et al., 2012).

Akutní reakce štěpu proti hostiteli (aGvHD) je komplikací, která vede k významné peritransplantační morbiditě i mortalitě (Marková, 2012). Je to komplikace složitá z hlediska biologického i klinického. Lze říci, že díky nenastolené imunitě nebo díky HLA neshodě, nebo díky antigenům a genovým polymorfizmům, dochází k imunologické reakci, která se zaměřuje proti pacientovi-hostiteli s různě těžkým průběhem a citlivostí na léčbu (Marková, 2012). T lymfocyty obsažené v transplantátu identifikují tkáň příjemce jako cizí a vyvolají imunitní reakci, jež má charakter sterilního zánětu a typicky postihuje kůži (různé typy exantému), GIT (nechutenství, zvracení, průjmy) a játra – zhoršení jaterních testů, zvýšený bilirubin apod (Penka, Tesařová et al., 2011). Akutní forma GvHD se vyskytuje průměrně 30 dní po alogenní transplantaci a zpočátku se nejčastěji projevuje kožními příznaky (Cetkovská, Pizinger a Štork, 2010). Postihuje 29-42 % pacientů, jež dostávají kmenové buňky od HLA identického dárce a téměř všechny pacienty transplantované od nepříbuzných HLA identických i částečně shodných dárců (Cetkovská, Pizinger a Štork, 2010). Zpočátku se nemoc projevuje jako kožní vyrážka, po které může vzniknout žloutenka, těžké slizniční záněty a profuzní průjmy (Malý a Žák, 2017). Nemoc může být dle Markové (2012) omezena na jeden orgán, nebo postihovat více orgánů zároveň. Pro vznik GvHD jsou nezbytné tři základní podmínky. Štěp obsahuje imunokompetentní T-lymfocyty, mezi dárce a příjemce se vyskytuje histoinkompatibilita a imunosuprimovaný příjemce není schopen štěp vyloučit (Cetkovská, Pizinger a Štork, 2010). Akutní GvHD má několik forem manifestace, může odeznít, nebo přejít do chronicity (Adam et al., 2008). Základní léčbou je včasné podávání

kortikoidů ve vysokých dávkách od objevení prvních příznaků. Část pacientů na kortikoidy nereaguje, hovoříme tedy o steroid-rezistentní aGvHD, prognóza u těchto pacientů je velmi závažná a nepříznivá. Léčba steroid-rezistentní aGvHD je svízelná a často neúspěšná s fatálními následky (Penka, Tesařová et al., 2011).

Mezi kožní příznaky aGvHD patří makulopapilární exantém, erytém typicky lokalizovaný na dlaních a ploskách nohou, erythrodermie s možnou generalizací, může se vyskytovat svědění, pálení, bolestivost, tvorba bul s olupováním kůže, může přejít do generalizované epidermolýzy (Kuba, 2016). Cetkovská, Pizinger a Štork (2010) uvádějí, že se nejprve objeví bolestivé začervenání a otok na ušních boltcích, dlaních a ploskách nohou (akrální erytém) a světle růžový makulopapulózní exantém na obličeji, krku, trupu a končetinách. K hodnocení kožních změn a k posouzení prognózy se používá grading podle Glucksberga (viz příloha 2). Kožní změny mohou být při postižení GIT a jater doprovázené vodnatými průjmy, nechutenstvím, bolestmi břicha, subfebrilií, žloutenkou a zvýšením hodnot jaterních testů (Cetkovská, Pizinger a Štork, 2010).

V případech poškození GIT dochází k postižení horní části s nauzeou a zvracením, při poškození dolní části trávicího traktu se nemoc projevuje těžkými průjmy až hemoragiemi (Marková, 2012). Mezi další projevy v oblasti GIT patří anorexie, tenesmy, bolesti břicha či paralytický ileus (Kuba, 2016). Na sliznici dutiny ústní lze pozorovat erytém, bolestivé eroze, ulcerace a xerostomie, které mohou na začátku souviset s mukozitidou po předtransplantačním přípravném režimu (Cetkovská, Pizinger a Štork 2010).

V rámci diagnostiky aGvHD je třeba nejprve odlišit řadu infekčních komplikací, jako jsou zejména virové či bakteriální vyplývající z imunodeficitu u alogenních transplantací (Kuba, 2016). Klinicky je obtížné odlišit aGvHD od toxických změn po chemoterapii a radioterapii. Nemoc diagnostikujeme histologicky, provádí se mikroskopické vyšetření tkáně získané biopsií (Cetkovská, Pizinger a Štork, 2010). Léčba závisí na stádiu onemocnění, pozdější stádia jsou prognosticky nepříznivá s vysokou mortalitou. Nejdůležitější je účinná profylaxe akutní GvHD, která zahrnuje imunosupresi nejčastěji cyklosporinu samostatně nebo v kombinaci s metotrexátem nebo prednisonem. Léčba spočívá v podávání vysokých dávek kortikosteroidů, při neúspěchu se podává antithymocytární globulin či jiná imunosupresivní a imunomodulační léčba (Cetkovská, Pizinger a Štork, 2010). Další metodou léčby je fototerapie či extrakorporální fotoferéza, lokální terapie kortikosteroidy ke zmírnění nepříjemných subjektivních příznaků. Důležité je, aby sestra dbala na pečlivou ošetrovatelskou péči, důslednou hygienu a



hydrataci pokožky, správnou výživu a ochranu pacienta před infekcemi. V případě rozsáhlého kožního postižení je nutná stejná péče jako u popálenin (Cetkovská, Pizinger a Štork, 2010). Doba trvání je závislá na závažnosti postižení a reakce na léčbu. V akutní fázi rozvinutého aGvHD gastrointestinálního traktu je nemožný perorální příjem. Postižení jater může vést k těžké hepatopatii se všemi funkčními důsledky, včetně dopadu na perorální příjem pacienta (Marková, 2012).

Asi u poloviny pacientů se podaří úspěšně navodit imunotoleranci, kdy imunita dárce nepoškozuje příjemce, aniž by došlo k návratu choroby či nepřijetí krvetvorby od dárce. V těchto případech lze vysadit imunosupresi, pacient je bez potíží, a lze tedy hovořit o vyléčení (Penka, Tesařová et al., 2011). Bohužel, u druhé poloviny pacientů se setkáme s případem, kdy se imunotolerance nevyvine a dochází k celé řadě problémů, které se podobají autoimunitním onemocněním. Tyto problémy lze označit jako chronická nemoc z reakce štěpu proti hostiteli (Penka, Tesařová et al., 2011). Chronická GvHD může vzniknout přímo z akutní formy, případně po určité fázi latence (Malý a Žák, 2017). Jedná se o pozdní komplikaci transplantace, klinicky se odlišující od aGvHD, která bývá jejím predispozičním faktorem (Marková, 2012). Jedná se o chronické onemocnění s heterogenním klinickým průběhem, které může mít zásadní vliv na kvalitu života pacienta po transplantaci (Lysák, 2016). Rizikovým faktorem pro vznik chronické GvHD je prodělání akutní formy, HLA neshoda mezi dárce a příjemcem, vyšší věk dárce, vyšší riziko je také u transplantací periferních kmenových buněk ve srovnání s transplantacemi kostní dřeně (Lysák, 2016). Chronická GvHD je definována jako reakce štěpu proti hostiteli, která vznikla po 100. dni po transplantaci (Malý a Žák, 2017). Základem vzniku je zvýšené ukládání kolagenu ve tkáních společně se sklerotizací a atrofií kůže. V těžších formách může probíhat pod obrazem polysystémového onemocnění (Malý a Žák, 2017). Na reakci se podílí dárce T lymfocyty, B lymfocyty i regulační T buňky, různé spektrum cytokinů a nejspíš i transplantací poškozený thymus (Marková, 2012). Její projevy se podobají chronickým autoimunitním chorobám, například sklerodermii. (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010). Cílovými poškozenými orgány bývá dle Markové (2012) kůže, postižení sliznic včetně GIT, striktury gastrointestinálního traktu, hlavně jícnu, exokrinní i endokrinní pankreatická insuficience, jaterní postižení biliárního systému až s obrazem primární biliární cirhózy. Tento stav může vést k anorexii dysfágií a malabsorpci (Marková, 2012). Mezi další možné projevy patří suchost sliznic, spojivek, chronické kožní a jaterní změny, vážné jsou chronické infekční a plicní komplikace (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010). Může se objevit i defekt očí ve smyslu sicca

syndromu, jehož projevem je pálení očí, světloplachost nebo výrazné snížení sekrece slz, jak udává Marková (2012) nebo Penka, Tesařová et al, (2011). Plicní forma se jeví jako chronická obstrukční plicní nemoc, je provázena namáhavou až klidovou dušností, chronickým kašlem, zúžením průdušek apod. Může se vyskytnout i neurogenní forma, která se projevuje slabostí, neuropatickými bolestmi, poruchami inervace, u žen se může objevit atrofie vaginální sliznice s výraznou suchostí a záněty, při poškození jater bývá trvale zvýšená hodnota bilirubinu a zhoršení jaterních testů (Penka, Tesařová et al., 2011).

Mezi první projevy nemoci patří kožní změny, kůže bývá suchá, šedohnědě skvrnitě pigmentovaná, atrofická nebo naopak zhrubělá, mohou se objevit krvácející projevy (Pizinger, Cetkovská a Štork, 2010). Na flexorech se objevují nafialovělé, olupující se papuly, na sliznicích jsou bělavé síťovité a erodované projevy, typicky se vyskytuje citlivost na kořeněná a kyselá jídla (Cetkovská, Pizinger a Štork, 2010). Vlasy jsou řídké, suché, předčasně šedivějící, může se objevit jizvící alopecie a prořídle ochlupení, nehty jsou tenké a třepí se (Cetkovská, Pizinger a Štork, 2010). V pozdní fázi chronické GvHD dochází při neúspěšné léčbě k progresivní sklerotizaci kůže, tzv. sklerodermická forma. Kůže je suchá, lysá, lesklá, atrofická, se skvrnitými hyperpigmentacemi, na pohmat tuhá, nepohyblivá, kontrahovaná nad klouby, s nehojícími se ulceracemi (Cetkovská, Pizinger a Štork, 2010). Pokud dojde k poškození podkoží, klinicky se projevuje jako celulitida, později může dojít k induraci s následným poškozením fascie (Cetkovská, Pizinger a Štork, 2010). U chronické GvHD dochází k zvýšenému ukládání kolagenu v tkáních a k autoimunitní destrukci kolujících buněk a poškozených tkání. Kromě kožních sklerotických a atrofických změn se vyskytuje plicní fibróza, intrahepatální biliární obstrukce s následným jaterním selháním, poškození sliznice dutiny ústní a atrofie lymfatických tkání (Řeháček, Masopust et al., 2013). V periferní krvi a kostní dřeni lze pozorovat pokles v počtu krevních elementů (Řeháček, Masopust et al., 2013).

Penka, Tesařová et al. (2011) uvádějí, že formy a různé projevy chronické GvHD se mohou vzájemně kombinovat. Lysák (2016) dodává, že projevy jsou někdy omezeny na jeden orgán či lokalitu. Chronická GvHD se může objevit bez předchozí aGvHD, častěji však na akutní formu navazuje po dlouhém období remise. Pokud akutní forma přechází plynule do chronické, hovoříme o progresivní GvHD (Lysák, 2016). Onemocnění se většinou objevuje v prvním roce po alogenní transplantaci, nejčastěji po vysazení potransplantační imunosuprese (Lysák, 2016). Diagnóza vychází z klinických příznaků doplněná laboratorními změnami a případně histologickým vyšetřením (Lysák, 2016).

Léčba chronické GvHD je obtížná, mnohdy bohužel neúspěšná, pacienti mívají zhoršenou kvalitu života, může dojít k poruchám krvevorbity a doprovodným infekcím (Penka, Tesařová et al., 2011). Cílem léčby je omezit klinické projevy nemoci a zabránit orgánovému poškození a navození imunitní tolerance umožňující vysadit imunosupresi bez rizika opakovaného relapsu chronické GvHD (Lysák, 2016). Celková léčba chronické GvHD zahrnuje podávání methylprednisolonu, případně v kombinaci s cyklosporinem, alternativou léčby je fototerapie, případně extrakorporální fotoferéza, kterou lze využít i v léčbě očních komplikací, případně dalších postižených orgánů (Cetkovská, Pizinger a Štork, 2010). K lokální léčbě se používají kortikosteroidy, inhibitory kalcineurinu, mentolové krémy při svědění, antimikrobiální masti, krycí materiály a přípravky k hojení ran. Důležitá je vhodná ochrana před slunečním zářením vhodnými oděvy, pokrývkou hlavy a přípravky proti UV záření (Cetkovská, Pizinger a Štork, 2010). Většina pacientů vyžaduje dlouhodobou imunosupresi trvající mnoho měsíců, někdy déle než 2 roky. Pouze u 20-50 % pacientů se dosáhne kompletního odeznění chronické formy této komplikace a ukončí se tak systémová léčba v průběhu dvou až tří let. U 10-25 % pacientů dochází po vysazení imunosuprese k opětovné aktivitě GvHD, která vyžaduje opětovné zahájení léčby (Lysák, 2016).

Úlohou sestry je v případě výskytu akutní či chronické formy GvHD plnit ordinace lékaře, aplikovat léky dle ordinace lékaře, sledovat celkový stav pacienta a v případě zhoršení stavu neprodleně informovat lékaře.

## **5.2 Venookluzivní choroba jater**

Venookluzivní choroba jater (veno-occlusive disease, VOD) je časná, život ohrožující komplikace, která souvisí s transplantací periferních kmenových buněk (Rusiňáková, 2016). Tato choroba je někdy popisována jako jaterní sinusoidální obstrukční syndrom (sinusoidal obstruction syndrome, SOS), označuje symptomy a syndromy, které se objeví po transplantaci krvevorných buněk jako následek toxicity záření a chemických látek, zejména alkylačních cytostatik (např. busulfan, cyklofosfamid) či monoklonálních protilátek (Cetkovský et al., 2016). Vyšší riziko vzniku VOD je u pacientů, kteří již před transplantací prodělali onemocnění jater (hepatitida, přetížení železem apod.). Obvykle se vyskytuje do 30 dnů po transplantaci, může postihnout i jiné orgány, například plíce (Cetkovský et al., 2016). Venookluzivní choroba jater je způsobená poškozením endotelu jaterních sinusoid, průměrně se vyskytuje u 13 % alogenních transplantací (Rusiňáková, 2016). Na vzniku VOD se podílí

celá řada faktorů, například vyšší věk, myeloablativní přípravné režimy zahrnující také celotělové ozáření, aplikace metotrexátu jako prevence nemoci štěpu proti hostiteli (Rusiňáková, 2016). Venookluzivní nemoc představuje vážnou trombotickou komplikaci, která se projevuje těžkým jaterním postižením v důsledku uzávěru terminálních hepatických venul a malých lobulárních cév (Malý a Žák, 2017). Jaterní postižení má za následek vzestup bilirubinu s následným rozvojem ascitu a retencí tekutin (Bureš, Horáček, Malý et al., 2014).

V nejlhčích případech VOD probíhá asymptomaticky, vyskytují se pouze laboratorní a klinické projevy, které jsou reverzibilní (Cetkovský et al., 2016). Při pokročilé komplikaci se objevují příznaky jako je ikterus, ascites, otoky dolních končetin, vzestup hmotnosti (projev retence tekutin), hepatomegalie, bolesti břicha, encefalopatie, zmatenost, vysoké hladiny jaterních testů. U pacienta je nutné sledovat pravidelně hmotnost a obvod břicha dle ordinace lékaře (Cetkovský et al., 2016; Procházková, 2019). Rusiňáková (2016) dále uvádí, že se nemoc může projevovat poklesem diurézy, fluidotoraxem, otoky až anasarka. Můžeme se setkat také s pozdní formou VOD, která má stejné projevy jako klasická venookluzivní choroba jater, ale objeví se později, u některých pacientů po propuštění, tedy za týdny až měsíce po transplantaci (Cetkovský et al., 2016). Tato závažná komplikace může způsobit život ohrožující selhání dalších orgánů, jsou přítomny pleurální výpotky, plicní infiltráty, v nejtěžších stádiích vede k selhání jater, dále k progresivnímu renálnímu, srdečnímu a plicnímu selhání, stav může být doprovázen zmateností a kómatem. V naprosté většině tento stav končí smrtí (Cetkovský et al., 2016).

V rámci diagnostiky VOD se provádí fyzikální vyšetření, laboratorní vyšetření, ultrazvuk břicha, dopplerovské vyšetření portálního systému a jaterních žil, provádí se také biopsie jater (Rusiňáková, 2016). V rámci diferenciální diagnostiky je třeba pomýšlet na infekční komplikace, a to zejména sepse, gastroenteritida, virové hepatitidy, cholecystitidy, dále imunologické projevy (aktuní GvHD) či trombotické komplikace (Rusiňáková, 2016).

U pacientů je nejdůležitější profylaxe venookluzivní choroby jater, důležitým opatřením je pečlivé sledování a monitorace stavu pacienta v časném potransplantačním období (hmotnost, diuréza, sledování renálních parametrů), častým postupem je také antikoagulační profylaxe (Rusiňáková, 2016). Co se týče léčby VOD důležitá je profylaxe stresového vředu, úprava koagulopatie, léčba a profylaxe encefalopatie. Postupy musí být komplexní, obvykle se používají podpůrná opatření, která zahrnují udržení vyrovnané

bilance tekutin, vyloučení hepatotoxických léků, eventuelně hepatoprotektiva, analgezie, podávání transfuzí apod. (Cetkovský et al., 2016). U pacientů je třeba dbát na restrikcii tekutin, případně lze využít intermitentní hemodialýzu, včetně zajištění umělé plicní ventilace (Rusiňáková, 2016). Z léků se nejčastěji podává Defibrotid, což je lék získaný z DNA prasečí sliznice, podává se s ohledem na tíži VOD minimálně 21 dní do úpravy stavu pacienta (Rusiňáková, 2016). Dle Cetkovského et al. (2016) lehké formy VOD mohou odeznít spontánně, u vážnějších forem doposud nebylo stanoveno jasné doporučení, neboť do současnosti neexistuje žádná kauzální terapie. Důležité je tedy včas zahájit účinná opatření, neboť u pokročilého stádia VOD jsou jen výjimečně úspěšná (Cetkovský et al., 2016).

Úlohou sestry je sledovat celkový stav pacienta, pravidelně sledovat hmotnost, diurézu, obvod břicha, vše pečlivě zaznamenávat do dokumentace pacienta a informovat lékaře. Sestra dbá na dodržování restrikce tekutin, edukuje pacienta o nutnosti restrikce, v případě zhoršení stavu pacienta neprodleně informuje lékaře.

### ***5.3 Selhání štěpu***

Schopnost hematopoetických buněk cestovat z krve do kostní dřeně a nazpět získal hematopoetický systém během evoluce. Tato schopnost umožňuje engraftment, a je tedy základním předpokladem pro úspěch transplantace a právě selhání engraftmentu bývá spojeno s vysokou morbiditou a mortalitou, jejíž příčinou bývá infekce či krvácení (Cetkovský et al., 2016). Aby funkce štěpu byla uspokojivá, je potřeba podat dostatečné množství hematopoetických buněk ve štěpu, provést optimální předtransplantační přípravu a následnou potransplantační imunopresi (Cetkovský et al., 2016). Selhání štěpu, nebo také odhojení (rejekce) je vážnou ale v dnešní době poměrně méně častou komplikací (Bureš, Horáček, Malý et al., 2014). Jedná se o vymizení transplantovaných hematopoetických buněk a následné znovuoobjevení původní hematopoézy, a to buď normální nebo maligní (Cetkovský et al., 2004). Selhání štěpu můžeme rozlišit na primární a sekundární. Primární selhání štěpu popisujeme jako stav, kdy u pacienta po transplantaci nedojde nejpozději do 28. dne po transplantaci k vzestupu hodnot granulocytů alespoň na  $0,5 \times 10^9/l$ . Sekundární selhání štěpu zahrnuje vymizení transplantovaných buněk následkem různých příčin, například toxicity léků, virových infekcí, občas bývá příčina nejasná (Cetkovský et al., 2016). Selhání štěpu je třeba diagnostikovat biopsií kostní dřeně, kdy je nalezena „prázdňá“ dřeň. Jako léčba této komplikace se volí podávání hematopoetických růstových faktorů, a to zejména G-CSF

v kombinaci s cytokiny. Druhou metodou léčby je provést další transplantaci krvetvorných buněk, kdy podáme buď dostatečné množství buněk od stejného dárce, anebo byl-li štěp při první transplantaci kvalitní, je třeba zkusit buňky od jiného dárce nebo transplantovat od stejného dárce, ale provést nějaké další opatření, například úpravu předtransplantační přípravy, imunosupresi apod. (Cetkovský et al., 2004).

#### ***5.4 Infekční komplikace***

Pacienti po transplantaci krvetvorných buněk mají velmi vážný imunodeficit a zejména v období před přihojením štěpu (tzv. preengraftmentu) stoupá riziko rozvoje oportunních infekcí, a to z důvodu dlouhodobé a hluboké granulocytopenie (Cetkovský et al., 2016). Riziko infekce vzniká zejména působením medikamentózně navozené imunosuprese (Rozsypal, Holub a Kosáková, 2013). V první fázi, zhruba do 21. dne po transplantaci je dominující poruchou neutropenie a pacient je ohrožen zejména bakteriálními a mykotickými infekcemi. V momentě, kdy dojde k přihojení štěpu, počet neutrofilů se začne zvyšovat a tím se sníží riziko infekce (Rozsypal, Holub, Kosáková, 2013). Pacienti po alogenní transplantaci musí několik měsíců užívat imunosupresivní léky (již zmíněný cyklosporin A nebo glukokortikoidy, mykofenolát). Z toho důvodu narůstá v potransplantačním období riziko toxických a infekčních komplikací, velmi nebezpečné jsou herpetické infekce (cytomegalovirové infekce, virus varicela zoster), dále rekurentní bakteriální infekce, mykotické (*Aspergillus fumigatus*, *Candida non-albicans*) a pneumocystová pneumonie (Bureš, Horáček, Malý et al., 2014). Infekční komplikace se nejčastěji vyskytují v době, než dojde k úplnému obnovení správné funkce kostní dřeně po transplantaci, dále do té doby, než dojde k dostatečné tvorbě bílých krvinek, tedy zejména v prvních dnech a týdnech po transplantaci (Vorlíček et al., 2012). Neutropenie (nebo také granulocytopenie) se definuje jako pokles neutrofilních granulocytů pod  $0,5 \times 10^9/l$ . Pokud se neutropenie spojí s febrilií, označuje se tento stav jako febrilní neutropenie (FN), i když horečka není vždy způsobená infekcí (Cetkovský et al., 2016). U granulocytopenických nemocných mohou být projevy infekce i bez doprovodné horečky, jedná se například o bolesti břicha nebo okolí konečníku, bolestivé kožní infiltráty, těžká mukozitida. Febrilie se nemusí vyskytnout ani při léčbě kortikosteroidy nebo nesteroidními antiflogistiky, i tito pacienti by však měli být považováni za nemocné s aktivní infekcí a měly by se dodržovat zásady léčby pro febrilní neutropenii (Cetkovský et al., 2016).

Infekce u pacienta po transplantaci je velmi nebezpečná, jelikož organismus nemocného nevlastní žádné bílé krvinky, tudíž snáze podlehne infekčnímu onemocnění, které může vyústit až v celkovou sepsi ohrožující pacienta na životě (Zítková et al., 2016). Infekce může do těla pacienta vniknout zvenčí například ze vzduchu, vody, ale také zevnitř přímo z organismu pacienta. Jedná se například o mikroorganismy přítomné na sliznicích, na kůži nebo ve střevě (Zítková et al., 2016). U většiny neutropenických pacientů jsou původcem infekce kolonizující mikroorganismy, iniciálními patogeny jsou nejčastěji bakterie, méně často viry, v pozdější fázi mohou vznikat druhotné infekce způsobené kvasinkami a plísněmi (Cetkovský et al., 2016). Infekce nejčastěji propuká v gastrointestinálním traktu, dále vedlejších nosních dutinách, plicích nebo na kůži. Chemoterapie totiž narušuje slizniční bariéru, což umožní invazi mikroorganismů s nízkou patogenitou, jež kolonizují tělesné povrchy (Cetkovský et al., 2016). Další vstupní branou infekce do těla pacienta jsou invazivní zákroky narušující přirozenou bariéru. Febrilní neutropenie se vyskytuje u 90 % pacientů po transplantaci krvetvorných buněk (Cetkovský et al., 2016).

Pro pacienta jsou velmi nebezpečné respirační viry, kterými se může nakazit těsně před transplantací, což může způsobit časnou manifestaci infekce po transplantaci (Adam et al., 2004). Respirační viry mohou být přeneseny od rodinných příslušníků, tak i od ošetřujícího personálu (Adam et al., 2004). Infekce virem herpes simplex způsobuje u pacientů po alogenní transplantaci závažné stavy, které výrazně zhoršují mukozitidu dutiny ústní, zejména v časném potransplantačním období (Adam et al., 2004).

V pozdním období po transplantaci dochází k obnovení funkční imunitní odpovědi, zejména u těch pacientů, u kterých byl pro transplantaci použit štěp od HLA identického příbuzného dárce (Adam et al., 2004). U těchto pacientů dochází brzy k úplné restituci krvetvorby i imunitní odpovědi, pokud se neobjeví komplikace typu GvHD, lze postupně vysadit imunosupresi. U pacientů s aktivní GvHD je třeba počítat s tím, že budou více náchylní k infekcím, nejčastější příčinou smrti jsou respirační infekce. Život ohrožující infekce jsou nejčastěji vyvolány bakteriemi, jako například *Streptococcus pneumoniae* nebo *Hemophilus influenzae* (Adam et al., 2004).

Při ošetrovatelské péči o pacienty po transplantaci hematopoetických buněk je třeba myslet na to, že vstupní branou infekce jsou také žilní vstupy, ať už periferní žilní katétr, CŽK, porty, či PICC nebo midline katétry. U hematologických pacientů je třeba pečlivě dbát na zásady aseptického přístupu co se týká ošetřování žilních vstupů, neboť kvalitní ošetrovatelská péče o žilní vstupy hraje významnou roli v prevenci katérových

infekcí (Vytejková et al., 2015). Infekce se u pacienta projevuje subjektivně i objektivně, projevy jsou ovlivněny lokalizací a rozsahem poškození orgánu infekcí, většinou u pacienta pozorujeme únavu, malátnost, zimnici, bolesti, kašel, průjmy, pálení a řezání při močení, zvracení, bolesti břicha. Dalším projevem je zvýšená tělesná teplota až horečka, laboratorně je patrný vzestup CRP, sedimentace (FW), počtu leukocytů. Mohou mít lokální projevy, jako například zarudnutí, zduření, bolest a teplota nad místem infekce (Vokurka et al., 2005). U pacienta je důležité sledovat tělesnou teplotu, zimnici a informovat včas lékaře při výskytu potíží (Zítková et al., 2016). Pokud nastane vzestup tělesné teploty, sestra dle ordinace lékaře odebere hemokulturu (aerobní + anaerobní), moč a sediment, moč na kultivaci, dále provede stěry z dutiny ústní a rekta. Jsou nasazena antibiotika, která sestra podává dle ordinace lékaře (Zítková et al., 2016). Aby byl pacient co nejvíce chráněn před infekcí, musí být ze strany ošetřujícího personálu dodrženy všechny zásady bariérové ošetrovatelské péče, aseptického přístupu při ošetřování cévních vstupů či při ošetřování ran, v případě reverzní izolace striktně dbát na dodržování pravidel tohoto ochranného opatření.

Problematika infekcí u pacientů s potřebou transplantace krvetvorných buněk je velmi rozsáhlá a její popis by byl nad rámec této práce. Pro všeobecnou sestru se považuje za důležité uvědomit si, že pacient, jenž podstupuje náročnou přípravu před transplantací, následně absolvuje celý proces podání transplantátu, má výrazně sníženou imunitu a jeho tělo je značně oslabené pro boj s jakoukoliv infekcí. Proto je velmi důležité dodržovat veškerá opatření v průběhu ošetrovatelské péče týkající se hygienických zásad a dále důsledně dodržovat zásady reverzní izolace. Je důležité dbát na prevenci přenosu infekcí používáním jednorázových pomůcek, pamatovat na nutnost aseptického přístupu a správnou péči o žilní vstupy. Pečlivým a důkladným dodržováním zásad při ošetrovatelské péči, zásad asepsy a hygieny ochrání pacienta před infekcí, která může mít mnohdy fatální následky. Dalším bodem je ochrana pacienta před infekcí v pozdním potransplantačním období, kdy je propuštěn z nemocnice a je tedy sám zodpovědný za ochranu svého zdraví. V tomto případě je důležité pacienta důkladně edukovat o režimových opatření a zásadách ochrany před infekcí.



## 6 Diskuze

Předkládaná teoretická práce popisuje problematiku transplantací krvetvorných buněk, historický vývoj této dnes již běžně používané terapeutické metody a stěžejní úlohu sestry při ošetrovatelské péči před a po transplantaci krvetvorných buněk. Pro potřebu transplantace krvetvorných buněk se mohou dle odborné literatury použít buňky získané z kostní dřeně, z periferní krve nebo z pupečnickové krve, jak uvádí například autoři Adam, Cetkovský, Vorlíček, Mayer, Krejčí, Penka a další. Uvedené informace se shodují i se zahraničními autory, například Abraham, Gratwohl, Passweg, Marques a další. Stanovené cíle a výzkumné otázky se zaměřují na popis historického vývoje a zmapování současných trendů v oblasti transplantace kostní dřeně, či souhrnněji řečeno krvetvorných buněk. Dále se práce zaměřuje na popis hlavní úlohy sestry v ošetrovatelské péči o pacienty před a po transplantaci krvetvorných buněk. Práce poukazuje na to, jak tato léčebná metoda zastává důležitou roli u pacientů s potřebou onkologické péče.

Transplantace krvetvorby se v současnosti považuje za standardní léčebnou metodu, která se provádí u pacientů s celou řadou onemocnění nejen v České republice, je hojně rozšířená také v zahraničí. Autoři Penka a Tesařová et al. (2011) uvádějí, že u nás každoročně podstoupí transplantaci 400–500 pacientů. V zahraničí lze pozorovat také řadu úspěchů této metody, například autoři Passweg et al. (2015) uvádějí úspěchy z roku 2013, kdy bylo v Evropě provedeno 39 209 HSCT, z toho bylo 43 % alogenních, což je celkem 14 950 případů, a 57 % autologních, to je 19 859 případů. Předmětem této práce je komplexní orientace na problematiku transplantací krvetvorných buněk, na její historický vývoj a důkladný popis současných trendů, které se dle literárních i odborných zahraničních vědeckých zdrojů nikterak zásadně neodlišují od způsobů používaných v českých nemocnicích. Z uvedených informací a po konzultaci s odborníky (IHOK FN Brno) je patrné, že centra v České republice jsou na špičkové úrovni, dle slov lékařky z IHOK fakultní nemocnice Brno se od zahraničních center nijak výrazně neodlišují. Je třeba si uvědomit, že vývoj této dnes velmi důležité terapeutické metody nebyl jednoduchý a trvalo řadu let, než se dosáhlo takových výsledků, které zaznamenáváme dnes. Proto se část této práce věnuje historickému vývoji, od samotných počátků, přes období 60. let až po 90. léta minulého století. Důležitým mezníkem pro další vývoj problematiky transplantací byl objev histokompatibility, který se uskutečnil v 60. letech 20. století, což uvádí například autoři Vorlíček et al, (2012) nebo Vaňásek et al, (1996).

Další oblastí teoretické práce je úloha sestry v průběhu ošetrovatelské péče u pacientů před a po transplantaci krvetvorných buněk. Je patrné, že péče o pacienty, kteří podstupují celý proces předtransplantační přípravy a následné podání transplantátu není pro sestru vůbec jednoduchá. Sestra musí znát a dodržovat zásady bariérové ošetrovatelské péče a zejména zásady reverzní izolace, neboť pacienti po transplantaci krvetvorných buněk trpí významným imunodeficitem, na tento problém je v průběhu ošetrovatelské péče nutné pamatovat. Pro sestru je důležité znát, jaké mohou nastat komplikace po transplantaci krvetvorných buněk, proto je tomuto tématu věnovaná poslední část práce.

Hlavním podnětem pro zpracování této práce byla osobní zkušenost s léčbou onkologického onemocnění a narůstající zájem o problematiku transplantací buněk krvetvorby. Z osobních zkušeností je zřejmé, že onkologická léčba je pro pacienta náročná nejen fyzicky, ale i psychicky. Jedná se o zkušenost, která může být pro pacienta velmi nepříjemná a vyvolává negativní vzpomínky, které si s sebou odnáší dál do života. Problematika transplantace krvetvorby a onkologie všeobecně je v dnešní době na velmi vysoké úrovni, ale ani ta nejlepší péče nemůže zabránit vzniku psychických následků vlivem náročné onkologické léčby, které mohou mít dopad na pozdější život pacienta. Při studiu literatury byly položeny následující otázky, na které byly hledány odpovědi.

První otázka se zaměřuje na historický vývoj transplantace kostní dřeně. Historií se zabývaly zejména starší publikace, například od autorů Slováček (2008), Vaňásek et al. (1996), Kavan, Koutecký a Starý (1998), ale i řada autorů novějších publikací, například Vorlíček et al. (2012), Penka a Tesařová et al. (2011), Cetkovský et al. (2016). Popis historie lze nalézt i v zahraniční literatuře, zejména od autorů Galle, Jittner a Henon (1994) nebo Gratwohl et al. (2010). Transplantace kostní dřeně, či všeobecně krvetvorných buněk má své kořeny už v druhé polovině 19. století, od té doby zaznamenala obrovský vývoj s celou řadou důležitých mezníků, díky kterým je transplantologie pro potřeby onkologické péče v dnešní době na tak vysoké úrovni. Otázka tedy zní: *Jaký je historický vývoj transplantace kostní dřeně?* Prvním využitím buněk krvetvorby z kostní dřeně se zabývali lékaři už v roce 1891, kdy se kostní dřeň podávala pacientům s poruchou krvetvorby perorálně, jak uvádí například Vaňásek et al. (1996). Výrazný vliv na rozvoj transplantací krvetvorných buněk měly jaderné pokusy v 50. letech 20. století, neboť se zjistilo, že nemoc z ozáření se projevuje poruchou funkce kostní dřeně. V tomtéž období se začala zkoušet alogenní transplantace, zdrojem krvetvorných buněk byla kostní dřeň získaná z lopat kostí kyčelních od příbuzných dárců.

Na počátku byl patrný velký entuziazmus, bohužel postupem času se na transplantaci buněk krvetvorby pohlíželo poněkud skepticky, neboť výsledky prvních transplantací byly špatné, jak uvádí Penka a Tesařová et al. (2011). Velkým mezníkem pro rozvoj transplantací krvetvorných buněk byl objev histokompatibility, neboli HLA systému, který se uskutečnil v 60. letech minulého století. Dalším důležitým krokem bylo provedení první transplantace, což se uskutečnilo v roce 1968 v americkém Seattlu lékařským týmem pod vedením profesora dr. E. Donnalla Thomase, jenž byl v roce 1990 oceněn Nobelovou cenou za medicínu, jako projev uznání za své průkopnické práce v oblasti TKD (Vaňásek et al., 1996). Transplantace krvetvorných buněk se postupně stává od začátku 70. let 20. století rutinní záležitostí klinické medicíny. Postupně vznikaly registry dárců kostní dřeně, první vznikl v USA roku 1974. Díky objevu HLA typizace bylo možné provádět i alogenní transplantace kostní dřeně od nepříbuzných dárců, u nichž byla prokázána shoda v HLA systému. Koncem 70. let se zjistilo, že krvetvorné buňky lze získat nejen z kostní dřeně, ale také z periferní krve a o pár let později se tento zdroj hematopoetických buněk standardně používá dodnes, jak uvádí například Penka a Tesařová et al. (2011) nebo Cetkovský et al. (2016).

Zásadní vliv pro rozvoj transplantací krvetvorných buněk mělo objevení nových metod jako například flowcytometrie, znaky CD34+ na krvetvorných buňkách, nová cytostatika, rozvoj podpůrné péče, zavedení léku Cyklosporin A do klinické praxe, dále objevy nových antibiotik, antimykotik, růstových faktorů krvetvorby nebo imunosupresiv. Díky těmto objevům se dnešní oblast transplantací krvetvorných buněk dostala na špičkovou úroveň nejen v zahraničí, ale i u nás v České republice. Úspěchy transplantací u nás přišly poněkud později oproti zahraničí. Čeští lékaři se sice pokusili o první transplantaci roku 1969, opravdový klinický rozvoj transplantací nastal v České republice o pár let později, až roku 1989, kdy došlo ke vzniku moderního transplantačního centra pro dospělé pacienty v Ústavu hematologie a krevní transfuze v Praze (Kavan et al., 1996). Do devadesátých let minulého století se jako hlavní zdroj využívaly buňky z kostní dřeně, avšak začátkem této doby se zjistilo, že pro pacienta i dárce jsou mnohem méně náročné transplantace hematopoetických buněk z periferní krve, proto se tyto buňky staly hlavním zdrojem transplantátů a tento trend se drží i dodnes. Toto tvrzení se shoduje i s mnohými zahraničními autory, například Abraham, Gulley a Allegra (2014), Gratwohl et al. (2010), či Sureda et al. (2015).

Začátkem 90. let 20. století nastal velký transplantační boom, mezi lety 1990 a 1994 se zvýšil počet autologních transplantací u pacientů s lymfomy a karcinomem prsu až

o pětinasobek a využití štěpu krvetvorných buněk z periferní krve stoupl o 75 %, jak uvádí například Penka a Tesařová et al. (2011). Z uvedených informací je patrné, že oblast transplantací krvetvorných buněk prodělala opravdu velký pokrok. Je zřejmé, že se jedná o jednu z léčebných metod využívaných v onkologii, která zvyšuje šanci na vyléčení značné řady pacientů s potřebou onkologické péče. Transplantace krvetvorných buněk představuje v dnešní medicíně jednu ze špičkových vysoce specializovaných metod, která ovšem bývá finančně nákladná a vyžaduje interdisciplinární spolupráci.

Dalším úkolem bylo zjistit odpověď na otázku: *Jaké jsou současné trendy v oblasti transplantace kostní dřeně?* Často jsou kladeny otázky, jak je to s úrovní medicíny u nás a jak je na tom zdravotnictví v zahraničí. Tu samou otázku si lze pokládat i v případě současných trendů týkající se problematiky transplantací krvetvorných buněk. Na základě konzultace s odborníky je možné říci, že úroveň současné české transplantologie se nikterak neodlišuje od úrovně světové. Tento názor byl potvrzen i v průběhu odborné stáže na Interní onkologické a hematologické klinice, kde se řada lékařů shodla na tom, že naše pracoviště poskytující transplantaci krvetvorných buněk jsou na stejné úrovni, jako ty zahraniční. Po konzultaci s odborníky na IHOK FN Brno lze rozdíly nalézt například v jiném typu přístroje používaném k separaci krvetvorných buněk z periferní krve, ale samotná podstata celé transplantace, tedy technika odběru a způsoby podání, jsou stejné. Oblastí současných postupů se zabývala řada autorů, například Adam, Cetkovský, Mayer, Krejčí, Vorlíček, Bureš, Starý a další. Informace o současných postupech se u zahraničních autorů shodovaly, podobné informace uváděly například autoři Abraham, Gulley a Allegra, Broxmeyer, Gratwohl, Marques či Sureda. Krvetvorné buňky lze získat od příbuzného nebo nepříbuzného HLA identického dárce, případně si může pacient darovat buňky krvetvorby sám sobě. V případě nepříbuzenských, tedy alogenních transplantací se volí mezi řadou dobrovolných dárců, jenž jsou registrováni v registrech dárců. V České republice existují celkem dva registry, a to Český národní registr dárců dřeně Plzeň a Český národní registr dárců krvetvorných buněk Praha. V evropských zemích existuje více než 30 registrů, z toho největší jsou v Německu, Itálii a Francii (Vokurka, 2010). Největším registrem světa je americký NMDP – National Marrow Donor Program, pod jehož záštitou proběhla první transplantace v roce 1987.

Krvetvorné buňky od dárce či pacienta lze odebrat nejčastěji dvěma způsoby – z kostní dřeně nebo periferní krve metodou zvanou aferáza. Odběr buněk z kostní dřeně je preferován v případě, kdy je tento typ odběru bezpečnější, nebo v případě alogenních transplantací u dětí. Je nutné brát v potaz i rozhodnutí samotného dárce, který si může

určit, zda preferuje odběr z kostní dřeně či periferní krve. Dle autorů Passweg et al. (2015) se v současnosti více preferují odběry hematopoetických buněk z periferní krve z důvodu rychlejšího obnovení krvetvorby, používají se u 99 % autologních transplantací. Odběry periferních krvetvorných buněk probíhají na speciálních přístrojích, tzv. separátorech. V současné době se používají přístroje COBE Spectra, pacienti mají zajištěný žilní přístup, ve většině případů se jedná o dialyzační dvoucestnou centrální žilní kanylu zavedenou do vena femoralis (viz obr. 14) Pokud má pacient vhodné periferní žíly na horních končetinách, lze je použít pro potřeby odběru, musíme však použít speciální periferní žilní katétry (viz obr. 15) Úlohou sestry je asistovat lékaři při zajištění žilního vstupu, sledovat celkový stav pacienta (dárce) v průběhu separace, snažit se neprodleně odstranit jakoukoliv chybu, kterou hlásí separační přístroj. Pacient (dárce) leží po celou dobu separace na lůžku, nesmí se odpojit, aby nedošlo k delšímu přerušování průběhu separace. Po ukončení separace pacient odchází v doprovodu sanitáře nebo sestry zpět na pokoj, dárce mohou být propuštěni domů, nenastanou-li žádné komplikace. Veškeré soustavy hadic jsou určeny na jedno použití, přístroj se otírá speciální dezinfekcí a je připraven na dalšího dárce či pacienta. Po ukončení odběru vak převezme lékař, provede vizuální kontrolu, vak zváží a odešle jej k dalšímu rozboru odborníkům z tkáňové banky, k odběru vzorků krevního obrazu a CD34+ buněk, jak uvádí například Šváblová a Žmijáková, (2011).

Před podáním krvetvorných buněk pacienti podstupují předtransplantační přípravné režimy, které zahrnují kombinaci vysokodávkované chemoterapie a celotělového ozáření. Hlavním úkolem předtransplantačních režimů je připravit co nejvhodnější podmínky pro přijetí nového krvetvorného štěpu po odstranění původní, nemocné krvetvorby. Transplantát lze podávat čerstvý, tzn. 24-48 hodin po odběru, děje se tak většinou u alogenních transplantací. V případě autologních transplantací se transplantát podává až za delší dobu, proto je nutné jej uchovávat zmrazený. Transplantát se ochladí na teplotu okolo 4 °C a promíchá se s kryoprotektivní látkou, například dimetylsulfoxid (DMSO). Zmrazí se ve speciálním přístroji na teplotu -160 °C, je vložen do terciálního obalu a dále se skladuje ve speciálních kontejnerech při teplotě -196 °C v tekutém dusíku (Penka, Tesařová et al., 2011). Dle zkušeností sester na IHOK FN Brno je transport vaku s transplantátem ve speciálních kontejnerech mnohem bezpečnější. Dříve se používaly speciální tašky, ve kterých bohužel několikrát došlo k poškození vaku, například pádem tašky na zem.

Nezmrazený transplantát se podává intravenózně podobně jako krevní transfuze. Zmrazený transplantát se dodává na oddělení ve speciálních kontejnerech v tekutém dusíku a rozmrazí se těsně před podáním ve vodní lázni s teplotou vody 37 °C. Buněčnou suspenzi aplikuje lékař intravenózně nasáváním transplantátu do stříkačky a pomalou aplikací do oběhu pacienta. Důležité je dbát na přísné dodržení zásad asepse v celém průběhu podávání transplantátu. Po transplantaci je důležité dbát na podpůrnou péči a ochranu pacienta proti infekci. Na základě poznatků, které byly získány v průběhu odborné stáže na IHOK FN Brno lze říci, že současné trendy v oblasti transplantací krvetvorných buněk jsou opravdu na špičkové úrovni. Personál je kvalifikovaný, dbá se na důkladnou podpůrnou péči, sestry mají dostatek potřebných znalostí k tomu, aby zajistily odbornou a pečlivou ošetrovatelskou péči.

Třetí otázka zjišťuje: *Jaká je úloha sestry v ošetrovatelské péči o pacienty před a po transplantaci kostní dřeně?* Autorka Zítková et al. (2016) uvádějí, že nejdůležitější je pečlivá příprava pacienta a ošetrovatelská péče po převodu krvetvorných buněk. Pacienti, u kterých se rozhodlo provést transplantaci hematopoetických buněk z kostní dřeně nebo periferní krve, jsou přijati k hospitalizaci na hematologické oddělení, podstoupí řadu vyšetření, mezi které autoři odborné literatury zařazují fyzikální vyšetření, laboratorní vyšetření, mikrobiologické vyšetření, EKG, echokardiografii, RTG plic, spirometrii a vyšetření krevních plynů ke zjištění zdatnosti plic. Je třeba pamatovat i na zubní vyšetření, u žen také na gynekologické vyšetření. Transplantace je plánovaný výkon, po absolvování všech vyšetření se pacient dostaví na lůžkové oddělení k hospitalizaci, je uložen na speciální typ pokoje, tzv. „life“ nebo na aseptickou jednotku. Příprava na transplantaci probíhá několik dní, pacienti v tomto období dostávají vysokodávkovanou chemoterapii, která ovšem znamená výskyt řady nežádoucích vedlejších účinků, nejčastěji se jedná o nauzeu, zvracení, mukositidu, alopecii, problémy s vyprazdňováním, ztráta chuti k jídlu a ztrátu obranyschopnosti organismu. Na výrazný imunodeficit je při ošetrovatelské péči nutné pamatovat a dodržovat zásady tzv. reverzní neboli ochranné izolace, která chrání pacienta před infekcí. „Life“ pokoje se skládají z předpokojů, kde se nachází veškeré potřebné pomůcky – jednorázové rukavice, ústenky, desinfekce na ruce, pumpy a dávkovače pro podávání infuzí. Na „life“ pokoje vstupuje pouze ošetřující sestra, před vstupem na pokoj provede důkladnou hygienu a desinfekci rukou a použije ústenku. Na pokoj sestra vstupuje pouze v nejnutnějších případech a za dodržení přísných bariérových podmínek. U alogenních transplantací je třeba dbát na přísnější izolační režim, sestra na pokoj vstupuje ve speciální barevně odlišné uniformě, ostatní ošetřující

personál používá sterilní plášť. Návštěvy na pokoj nevstupují, hovoří s pacientem přes okénko nebo skrze telefon.

Na izolačních pokojích se používá speciální HEPA filtrace, která z pokoje odstraní téměř 100 % částic, ve sprše se nachází speciální filtr, který slouží k zachycení legionelové infekce. Pokoje mají své vlastní sociální zařízení, k osobní hygieně pacienti používají speciální desinfekční mýdla. Z pokoje pacienti nevycházejí, pouze v nejnnutnějších případech. Sestra pacienta seznámí s prostředím pokoje, pacient se před vstupem do pokoje svlékne, provede celkovou hygienu a oblékne se do čistého pyžama. Sestra pacienta seznámí s podmínkami izolačního režimu, o návštěvách a o nutnosti konzultovat jakékoliv přinesené potraviny a nápoje od rodiny s ošetřující sestrou.

Několik dní před provedením transplantace pacienti dostávají vysokodávkovanou chemoterapii, na IHOK FN Brno se používá například Alkeran, při jehož průběhu aplikace se doporučuje pacientům cucat ledové kostky, účelem tohoto opatření je prevence mukositivity. V den, kdy se podává transplantace, sestra podá pacientovi premedikaci dle ordinace lékaře, většinou se jedná o antiemetika a hydrataci infuzemi. Další postup se odvíjí od typu transplantátu, zda se podává zmrazený nebo nezmrazený. V případě nezmrazeného transplantátu sestra postupuje obdobně jako při podávání krevní transfuze. Nezmrazený neboli nativní transplantát se používá v případě alogenních transplantací, krvetvorné buňky se aplikují do krevního řečiště pacienta a samy si tak najdou cestu do kostní dřeně. Sestra si před výkonem připraví potřebné pomůcky, lékař převezme vak s transplantátem, který je přinesen na oddělení z TTO ve sterilní roušce v chladicím boxu. Důležitá je kontrola všech údajů na vaku a kontrola identifikačních údajů pacienta. Před podáním sestra změří fyziologické funkce – krevní tlak, pulz, saturaci a tělesnou teplotu. Sestra pod dohledem lékaře asepticky napojí vak na transfuzní set, ověří identitu pacienta a za aseptických podmínek napojí vak do CŽK. Během výkonu sestra změří fyziologické funkce a sleduje celkový stav pacienta, jakékoliv komplikace ihned hlásí lékaři. Po výkonu je opět provedena kontrola fyziologických funkcí, péče o CŽK (proplach, případně uzávěr heparinovou zátkou), úklid pomůcek a záznam do dokumentace.

Zamrazený transplantát se používá v případě autologních transplantací, je kryokonzervován za použití DMSO a dodáván na oddělení ve speciální nádobě s tekutým dusíkem. Krvetvorné buňky se po rozmrazení aplikují lékařem do krevního řečiště pacienta, z kterého se následně transportují do kostní dřeně. Sestra si před výkonem připraví automaticky vyhřívanou vodní lázeň s destilovanou vodou, sterilní stůl se

všemi potřebnými pomůckami. Před výkonem ošetřující sestra podá pacientovi dle ordinace premedikaci, specifíkem pro podávání zmrazeného vaku je podání cucavých pastilek nebo bonbónů jako prevence vzniku komplikací v souvislosti s uvolňováním DMSO z vaku (nejčastěji se jedná o kašel, „škrábání v krku“, nauzeu, zvracení). Úlohou sestry je příprava pomůcek, asistence lékaři, sledování celkového stavu pacienta, měření fyziologických funkcí před výkonem, v průběhu výkonu a po ukončení podání transplantátu. Důležité je upozornit pacienta, aby ihned sdělil jakékoliv potíže v průběhu podávání vaku, i po ukončení transplantace. Mezi nejčastější komplikace patří výše uvedené v souvislosti s uvolňováním DMSO látky z vaku, dále se může objevit zvýšená teplota, alergická reakce, poruchy srdečního rytmu z důvodu aplikace chladnějšího vaku, může nastat zástava dechu – tato komplikace je dle zkušeností sester z IHOK raritní.

Důležitým specifíkem ošetrovatelské péče o pacienty s potřebou transplantace krvetvorných buněk je kromě pečlivého dodržování zásad bariérové péče a aseptických postupů také kontrola identifikačních údajů zejména při podávání chemoterapie a vaku s transplantátem. V praxi to znamená tzv. kontrola „čtyř očí“. Z důvodu těžkého imunodeficitu je potřeba, aby pacienti dodržovali určitá režimová opatření, a to nejen v průběhu hospitalizace, ale zejména v období rekonvalescence. Úlohou sestry je edukace pacienta o dodržování režimových opatření a zajištění konzultace s nutričním terapeutem ohledně výživových a dietních doporučení.



## 7 Závěr

Transplantace krvetvorných buněk je v současné klinické medicíně považována za standardní terapeutický postup. Tento způsob léčby má své kořeny v zahraničí, důležitým průkopníkem byl doktor E. Donnall Thomas, který provedl v USA první transplantaci roku 1968. Do České republiky se umění transplantovat krvetvorné buňky dostalo až o několik let později. V zahraničí začaly v 70. letech minulého století vznikat první registry dárců krvetvorných buněk, které umožnily rozvoj alogenních transplantací, u nás se první registry zakládaly až v 90. letech minulého století. Transplantace krvetvorných buněk je v současnosti na špičkové úrovni, jedná se o oblast s nutností multidisciplinární spolupráce, bývá však poměrně složitá a finančně nákladná.

Hlavním cílem této diplomové práce je poskytnout komplexní pohled na problematiku transplantací krvetvorných buněk, abychom si uvědomili, že je to oblast, která zastává důležitou roli v dnešní moderní medicíně. V průběhu svého vývoje zaznamenala několik důležitých mezníků, na kterých je celá oblast transplantace hematopoetických buněk postavena a vypracovala se na současnou vysoce odbornou úroveň. Práce se zaměřuje na soupis současných postupů a trendů, které uvádí česká i zahraniční literatura. Na základě studia zahraničních zdrojů a konzultací s odborníky IHOK FN Brno je patrné, že současná transplantologie v českých centrech se rovná světové úrovni. Některé poznatky jsou pochyceny také z USA, například zakládání registrů dárců krvetvorných buněk, využití nových metod, jako je flowcytometrie, dále důležitost HLA systému a správné množství CD34+ buněk v periferní krvi, použití nových cytostatik, antibiotik a imunosupresiv v klinické praxi. Dle informací získaných v průběhu odborné stáže na IHOK FN Brno a komunikace s odborníky jsou postupy, jenž se používají u nás, shodné s těmi, které se využívají v jiných evropských zemích. Dle odborníků může být zásadním rozdílem mezi českými i zahraničními centry například používání jiných přístrojů k separaci krvetvorných buněk, nebo jiných druhů léčiv. V dnešní době se nejvíce využívá transplantace krvetvorných buněk získaných z periferní krve. Je to z toho důvodu, že dle zahraničních výzkumů se tento druh transplantace jeví jako lépe tolerovaný pro dárce i pacienta. Dalším možným zdrojem hematopoetických buněk je kostní dřeň nebo pupečnicková krev, která se nejčastěji používá u dětí. Základními druhy transplantace jsou alogenní a autologní, to znamená, že krvetvorné buňky si může pacient darovat sám sobě, nebo je dostává od HLA identického dárce (HLA identický příbuzný, anonymní dárce).

Práce se dále zaměřuje na úlohu sestry v ošetrovatelské péči o pacienta před a po transplantaci krvetvorných buněk, ať už získaných z kostní dřeně nebo periferní krve. V současné době pacienti indikovaní k transplantaci krvetvorných buněk jsou hospitalizováni na hematoonkologických klinikách, jejichž součástí jsou i aseptické jednotky, kam se ukládají pacienti zejména s alogenním typem transplantace. Sestra pracující na hematoonkologické klinice se musí orientovat v oblasti obecné onkologie, musí znát účinky cytostatik, musí mít vědomosti týkající se problematiky transplantací a znát specifika ošetrovatelské péče o transplantované pacienty. Základním specifikem při ošetrovatelské péči je důsledné dodržování bariérové péče, aseptické přístupy při ošetrování žilních vstupů a ochrana pacienta před infekcí. Pacienti jsou vlivem náročného předtransplantačního režimu, který zahrnuje nejčastěji podávání vysokodávkované chemoterapie a celotělového ozáření výrazně imunodeficientní. Daleko snáze může u těchto pacientů propuknout infekce, na první pohled banální, ale pro pacienta s potřebou onkologické péče může mít fatální následky. Proto sestra při ošetrovatelské péči dbá na důslednou hygienu a desinfekci rukou, používá rukavice, ústenku, při ošetrování žilních vstupů a při aplikaci léků postupuje sterilně. Aseptický přístup je nutný dodržovat i v případě podávání transplantátu, ať už zmrazeného nebo nezmrazeného. Je třeba pamatovat, že pacienti vlivem vysokodávkované chemoterapie trpí vedlejšími účinky této náročné léčby (nauzea, zvracení, mukositida). Hlavní úlohou sestry v celkové ošetrovatelské péči je pravidelné hodnocení celkového stavu pacienta, monitorace intenzity výskytu nežádoucích účinků chemoterapie a podniknutí účinných ošetrovatelských úkonů, které pomáhají zmírnit, popřípadě odstranit některé nežádoucí účinky, které výrazně ovlivňují psychický a fyzický stav pacienta. Sestra musí zhodnotit pacienta z celkového pohledu a naplánovat ošetrovatelskou péči s důrazem na respektování individuality pacienta, s cílem uspokojit jeho potřeby a zmírnit potíže.

Dalším specifikem pro pacienty s potřebou transplantace krvetvorných buněk je tzv. reverzní neboli ochranná izolace, která pacienta chrání zejména před vnější infekcí. Pacienti jsou uloženi na speciálních tzv. „life“ pokojích, na tyto pokoje vstupuje pouze ošetrující sestra, a to v těch nejnutnějších případech, pacient pokoj neopouští po celou dobu hospitalizace. Na pokoj sestra vstupuje po řádné desinfekci rukou, v ústence, eventuelně v rukavicích. Izolační pokoje jsou specifické speciální HEPA filtrací, která odstraní téměř 100 % všech částic. Úlohou sestry před transplantací krvetvorných buněk je příprava veškerých potřebných žadanek a dokumentace, pomůcek na sterilní stolek, podání premedikace dle ordinace lékaře, kontrola fyziologických funkcí před, v průběhu

a po ukončení transplantace. V případě nezmrazeného transplantátu sestra postupuje obdobně jako u transfuzí, napojí vak s transplantátem do žilního přístupu pacienta pod dohledem lékaře. Zmrazený transplantát je po rozmrazení aplikován lékařem do krevního řečiště pacienta, sestra asistuje dle potřeby.

Důležité je sledovat výskyt specifických komplikací, mezi nejčastější patří reakce štěpu proti hostiteli, rejekce štěpu nebo infekční komplikace. Sestra musí znát projevy těchto komplikací a poskytnout náležitou ošetrovatelskou péči.

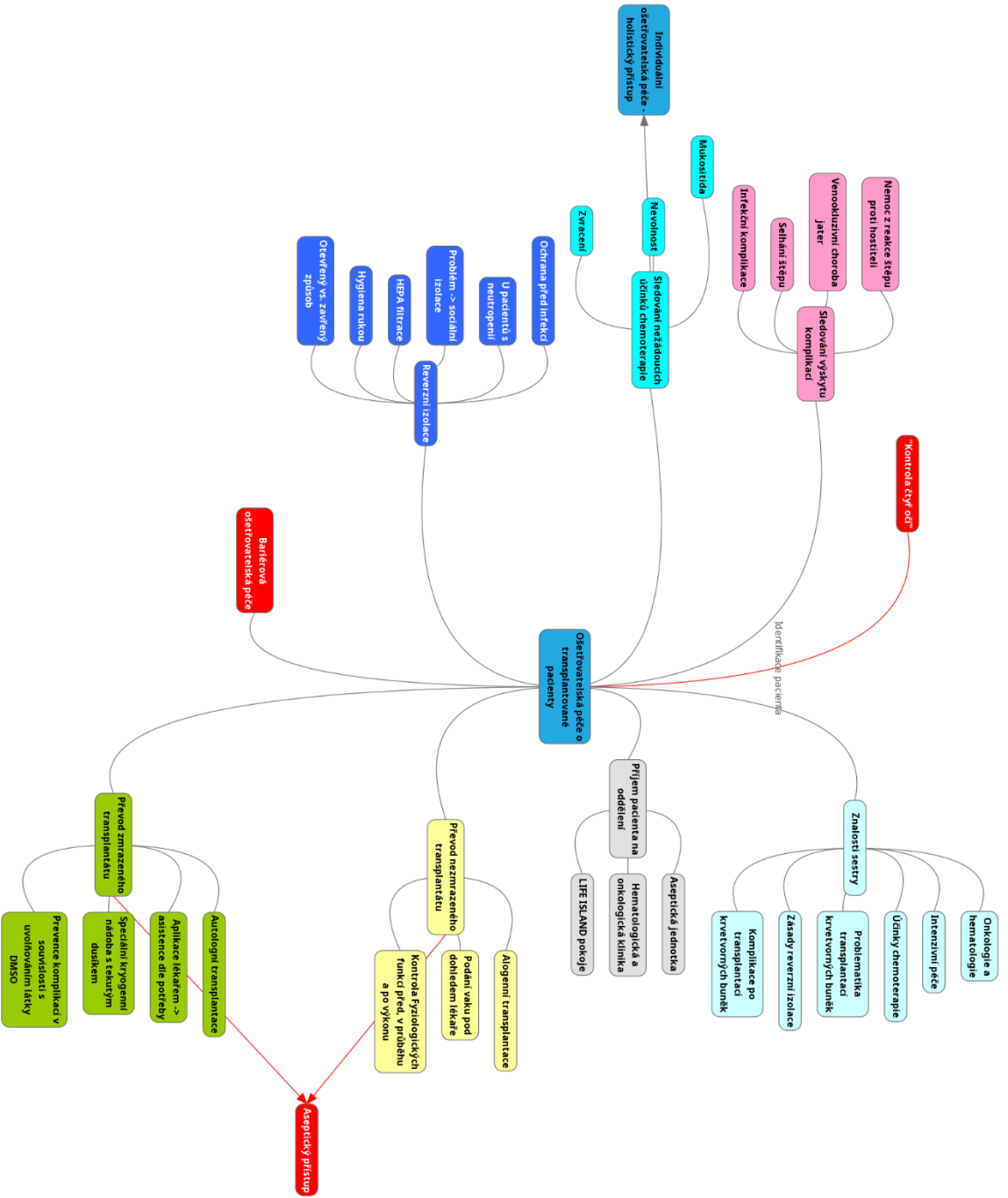
### ***7.1 Využití pro praxi***

Práce předkládá stěžejní problematiku transplantací krvetvorných buněk získaných z kostní dřeně nebo periferní krve, která je pokládána za důležitou. Problematika transplantací buněk krvetvorby je velmi složitá a široká, nelze zahrnout všechny její oblasti. Diplomová práce se zaměřuje na komplexní pohled na celou problematiku, poskytuje základní přehled o současných možnostech a způsobech využití této důležité terapeutické metody. Obsahem předkládané práce jsou současné trendy, které se v oblasti transplantací hematopoetických buněk používají a uvedení stěžejní úlohy sestry při ošetrovatelské péči o pacienty s potřebou transplantace. Výsledky výzkumného šetření poskytují ucelený přehled a stěžejní charakteristiku problematiky transplantací krvetvorných buněk, historický vývoj, současné trendy a hlavní úlohu sestry při ošetrovatelské péči o transplantované pacienty.

V současné době je velmi důležitá existence registrů dárců kostní dřeně, tyto registry evidují dobrovolné dárce, kteří se rozhodli poskytnout pomoc těm, kteří ji potřebují. Díky neustále narůstajícímu počtu dobrovolných dárců lze realizovat život zachraňující transplantaci kostní dřeně či periferních krvetvorných buněk. Kromě registru dárců existují ještě různé nadační fondy, například Nadace pro transplantace kostní dřeně, která podporuje dárcovství a transplantaci krvetvorných buněk.

Výsledky diplomové práce budou použity pro vytvoření orientačního studijního materiálu, který mohou využít studenti zdravotnických oborů nebo pracující všeobecné sestry zajímající se o problematiku transplantací krvetvorných buněk.





## 8 Seznam literatury

1. ABRAHAM, J., GULLEY, L.J., ALLEGRA, J.C., 2014. *The Bethesda Handbook of Clinical Oncology*. Fourth Edition. Philadelphia: Wolters Kluwe. 742 s. ISBN 1451187588.
2. ADAM, Z., KREJČÍ, M., VORLÍČEK, J., et al., 2008. *Hematologie: Přehled maligních hematologických nemocí*. 2. vydání. Praha: Grada. 392 s. ISBN 978-80-247-2502-4.
3. ADAM, Z., KREJČÍ, M., VORLÍČEK, J., et al., 2010. *Speciální onkologie: příznaky, diagnostika a léčba maligních chorob*. Praha: Galén. 417 s. ISBN 978-80-7262-648-9.
4. ADAM, Z., VORLÍČEK, J., VANÍČEK, J., et al., 2004. *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob*. 2. vydání. Praha: Grada. 692 s. ISBN 80-247-0896-5.
5. ALJURF, M., WIESDORF, D., ALFRAIH, F., SZER, J., MÜLLER, C., CONFER, D., HASHMI, S., KRÖGER, N., E.SHAW, B., GREINIX, H., A.KHARFAN-DABAJA, M., FOEKEN, L., SEBER, A., AHMED, S., EL-JAWAHRI, A., AL-AWWAMI, M., ATSUTA, Y., PASQUINI, M., HANBALI, A., ALZAHIRANI, H., OKAMOTO, S., GLUCKMAN, E., MOHTY, M., KODERA, Y., HOROWITZ M., NIEDERWIESER, D., FAKIH, R., 2019. *Worldwide Network for Blood & Marrow Transplantation (WBMT) special article, challenges facing emerging alternate donor registries* [online]. Bone Marrow Transplantation [cit. 2019-04-21]. Dostupné z: <https://www.nature.com/articles/s41409-019-0476-6>.
6. APPERLEY, J., NIEDERWIESER, D., HUANG, X., NAGLER, A., FUCHS, E., SZER, J., KODERA, Y., 2016. Reprint of: Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Global Overview Comparing Asia, the European Union, and the United States. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 22(2016), 15-18, doi: 10.1016/j.bbmt.2016.01.006.
7. BÁRTLOVÁ, S., SADÍLEK, P., TÓTHOVÁ, V., 2008. *Výzkum a ošetrovatelství*. 2. vydání. Brno: Národní centrum ošetrovatelství a nelékařských zdravotnických oborů. 185 s. ISBN 978-80-7013-467-2.
8. BAZARBACHI, A., ZAHREDDINE, A., MASSOUD, R., CHEIKH, J-E., HANNA, C., NASR, F., ABBOUD, M., IBRAHIM, A., 2017. Trends in hematopoietic stem

- cell transplant activity in Lebanon. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*. 10(2017), 315-320, doi: 10.1016/j.hemonc.2017.05.003.
9. *Bone Marrow and cord Blood Donation and Transplantation*, 2017. [online]. Health Resources & Services Administration. [cit. 2019-04-05]. Dostupné z: <https://bloodcell.transplant.hrsa.gov/>
  10. BROXMEYER., H.E, FARAG., S, 2013. Background and Future Considerations for Human Cord Blood Hematopoietic Cell Transplantation, Including Economic Concerns. *Journal List*. 22(1), 103-110, doi: 10.1089/scd.2013.0382.
  11. BUREŠ, J., HORÁČEK, J., MALÝ, J., et al., 2014. *Vnitřní lékařství*. 2. vydání. Praha: Galén. 1215 s. ISBN 978-80-7492-145-2.
  12. CETKOVSKÁ, P., PIZINGER, K., ŠTORK, J., 2010. *Kožní změny u interních onemocnění*. Praha: Grada. 240 s. ISBN 978-80-247-9168-5.
  13. CETKOVSKÝ P., MAYER, J., STARÝ, J., HRIČINOVÁ M., et al., 2016. *Transplantace kostní dřeně a periferních hematopoetických buněk*. Praha: Galén. 460 s. ISBN 978-80-7492-267-1.
  14. CETKOVSKÝ, P., et al., 2004. *Intenzivní péče v hematologii*. Praha: Galén. 572 s. ISBN 80-7262-255-2.
  15. CETKOVSKÝ, P., KOŘÍSTEK, Z., STARÝ, J., ŠTĚRBA, J., ŽÁK, P., 2016. Současnost a budoucnost alternativních zdrojů hematopoetických buněk včetně pupečnickové krve. Perspektivy bank pupečnickové krve. Závěry Panelu expertů. *Transfuze Hematologie dnes*. 22(3), 208-220. ISSN 1805-4587.
  16. CETKOVSKÝ., P, 2007. *Alogenní transplantace kmenových buněk krvetvorby po přípravě s redukovanou intenzitou*. [online]. Zdravotnictví a medicína [cit. 2019-04-05]. Dostupné z: <https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/alogenni-transplantace-kmenovych-bunek-krvetvorby-po-priprave-s--295129>
  17. CETLOVÁ, A., 2013. Reverzní izolace – chrání nebo zatěžuje pacienty po transplantaci kostní dřeně? *Onkologie*. 7(3), 155-158. ISSN 1803-5345.
  18. DADD, G., McMINN, P., MONTEROSSO, L., 2003. Protective Isolation in Hemopoietic Stem Cell Transplants. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*, 20(6), 293–300, doi: 10.1177/1043454203254985.
  19. DUARTE., R.F, SHAW., B.E, MARÍN., P, KOTTARIDIS., P, ORTIZ., M, MORANTE., C, DELGADO., J, GAYOSO., J, GOTERRIZ., R, MARTÍNEZ-CHAMORRO., C, MATEOS-MAZÓN., J.J, RAMÍREZ., C, RUBIA., J, ACHTEREEKTE., H, GANDHI., P.J, DOUGLAS., K.W, RUSSELL., N.H, 2011.

- Plerixafor plus granulocyte CSF can mobilize hematopoietic stem cells from multiple myeloma and lymphoma patients failing previous mobilization attempts: EU compassionate use data. *Bone Marrow Transplant.* 46(1), 52-8, doi: 10.1038/bmt.2010.54.
20. FÍNOVÁ, J., PROCHÁZKOVÁ, E., KOUŘILOVÁ, P., 2017. Informace pro pacienta o pobytu na transplantačním pokoji (autologní transplantace). Brno: Interní hematologická a onkologická klinika. 9 s. Bez ISBN.
21. FÍNOVÁ, J., PROCHÁZKOVÁ, E., KOUŘILOVÁ, P., 2017. Informace pro pacienta o pobytu na transplantačním pokoji (alogenní transplantace). Brno: Interní hematologická a onkologická klinika. 9 s. Bez ISBN.
22. FORMÁNKOVÁ, R., STARÝ, J., 2018. Transplantace hematopoetických kmenových buněk v léčbě nemaligních onemocnění krvetvorby. *Vnitřní lékařství.* 64(5), 530-536. ISSN 0042-773.
23. GALLE, R.P., JUTTNER, CH., HENON, P., 1994. *Blood stem cell transplant.* New York: Cambridge University Press. 181 s. ISBN 978-0-521-11693-0.
24. GRATWOHL, A., BALDOMERO, H., ALJURF, M., PASQUINI, C.M., BOUZAS, F.L., YOSHIMI, A, SZER., J, LIPTON., J, SCHWENDENER., A, GRATWOHL., M, FRAUENDORFER., K, NIEDERWIESER., D, HOROWITZ., M, 2010. Hematopoietic stem cell transplantation A Global Perspective. *Journal List.* 303(16), 1671-1624, doi: 10.1001/jama.2010.491.
25. HALUZÍKOVÁ, J., 2015. Hodnocení dodržování režimových opatření u pacientů po alogenní transplantaci. *Paliativna medicína a liečba bolesti.* 8(1e), e35-e37. ISSN 1337-6896.
26. *Historie ČNRDD*, 2017. [online]. Český národní registr dárců dřeně. [cit. 2019-02-11]. Dostupné z: <http://www.kostnidren.cz/o-registru/historie>
27. *Historie transplantací PK*, 2019. [online]. Banka pupečnickové krve České republiky. [cit. 2019-04-21]. Dostupné z: <http://www.bpk.cz/4/4/historie-transplantaci-pk.html>
28. HOLMES, W., 1990. Preparing the Patient for Bone Marrow Transplantation: Nursing care Issues. *The yale journal of biology and medicine.* 63(5), 487-494. doi: PMC2589372.
29. INDRÁK, K., et al., 2014. *Hematologie a transfuzní lékařství.* Praha: Triton. 612 s. ISBN 978-80-7387-722-4.
30. *Jak se dřeň daruje*, 2017. [online]. Český národní registr dárců dřeně. [cit. 2019-04-21]. Dostupné z: <http://www.kostnidren.cz/darci/jak-se-dren-daruje6>



31. JAKUBÍKOVÁ., K, 2011. Transplantace krvetvorných kmenových buněk. *Sestra+*. 2011(1), 38-39. ISSN 1335-9444.
32. JIANG, Y., ZHEN, Y., XU, Q., HE, D., CHEN, G., CHEN, Y., 2018. Bone Marrow Versus Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Lymphoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Experimental and Clinical Transplantation*. 5(2018), 596-607, doi: 10.6002/ect.2017.0073.
33. JINDRA, P., 2011. Alogenní transplantace u pacientů starších 60 let. *Sestra+*. 2011(12), 36-38. ISSN 1335-9444.
34. KABÁTOVÁ – MAXOVÁ, K., 2017. Informace pro příbuzné a návštěvy pacientů léčených na pokoji s reverzní izolací. Plzeň: Hematologicko-onkologické oddělení AUTO JIP, 2 s. Bez ISBN.
35. KAJABA, V., KOUDELKOVÁ, L., RAIDA, L., LABUDÍKOVÁ, M., TRNKOVÁ, M., 2011. Život po transplantaci krvetvorných buněk. *Sestra+*. 2011(12), 38-40. ISSN 1335-9444.
36. KAVAN, P., KOUTECKÝ, J., STARÝ, J., 1998. *Transplantace kostní dřeně - průvodce pro pacienty i zdravotníky*. Praha: Makropulos. 79 s. ISBN 80-86003-17-5.
37. KOŘÍSTEK, Z., 2010. Mobilizace kmenových krvetvorných buněk. *Remedia*. 20(5), 327-331. ISSN 2336-3541.
38. KOUŘILOVÁ, P., ONDRUŠOVÁ, K., 2018. Dietní doporučení pro nemocné s oslabenou imunitou. In: PROCHÁZKOVÁ, E., Výživa, úprava stravy a dietní omezení u transplantovaného pacienta a pacienta s neutropenií (standardní ošetrovatelský postup). Brno: Interní hematologická a onkologická klinika, 4 s. Bez ISBN.
39. KOZA, V., CETKOVSKÝ, P., FABER, E., et al., 2006. Indikace k alogenním a autologním transplantacím krvetvorných buněk. Doporučení České hematologické společnosti ČLS JEP a České onkologické společnosti ČLS JEP. *Klinická onkologie*. 19(6), 310–316. ISSN 0862-495X.
40. KREJČÍ, M., MAYER, J., 2016. Autologní a alogenní transplantace krvetvorných buněk a přehled jejich indikací v České republice v roce 2016. In: MAYER, J., et al. *Léčebné postupy v hematologii*. Nové Město nad Metují: Česká hematologická společnost České lékařské společnosti J. E. Purkyně, s. 419. ISBN 978-80-260-9718-1.
41. KUBA, A., 2016. Vybrané komplikace související s transplantací krvetvorných kmenových buněk. In: ROHOŇ, P., et al. *Nové možnosti v léčbě vybraných*

- hematologických onemocnění*. Praha: Mladá fronta, s. 201-210. ISBN 978-80-204-4220-8.
42. KUBISZ., P., et al., 2006. *Hematológia a transfuziológia – učebnica*. Bratislava: Grada. 324 s. ISBN 80-8090-000-0.
43. KUNITOMI, A., LIDA, H., KAMIYA, Y., HAYASHI, M., SUWA, T., KANDA, J., SAO, H., 2010. Insomnia and Depression during Protective Isolation in Patients with Hematological Disorders. *Internal Medicine*, 49(1), 17-22, doi: 10.2169/internalmedicine.49.2404.
44. LAZÁRKOVÁ, M., 2013. Nová technika odběru pupečnickové krve. *Sestra+*. 2013(5), 38-39. ISSN 1335-9444.
45. LYSÁK, D., 2016. Chronická nemoc z reakce štěpu proti hostiteli. In: ROHOŇ, P., et al. *Nové možnosti v léčbě vybraných hematologických onemocnění*. Praha: Mladá fronta, s. 211-224. ISBN 978-80-204-4220-8.
46. MALÝ, J., ŽÁK, P., 2017. Komplikace transplantace kostní dřeně. In: ZADÁK, Z., HAVEL, E., et al. *Intenzivní medicína na principech vnitřního lékařství*. 2. vydání. Praha: Grada, s. 448. ISBN 978-80-271-0282-2.
47. MARKOVÁ, M., 2012. Specifické nutriční problémy u hematoonkologických pacientů. *Interní medicína*. 14(6 a 7), 281-284. ISSN 1803-5256.
48. MARQUES, A.C.B., SZCZEPANIK, A.P., MACHADO, C.A.M., SANTOS, P.N.D., GUIMARAES, P.R.B., KALINKE, L.P., 2018. Hematopoietic stem cell transplantaton and quality of life during the first year of treatmet. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*. 26(e3065), 1-10, doi: 10.1590/1518-8345.2474.3065.
49. NAVRÁTIL, L., et al., 2017. *Vnitřní lékařství pro nelékařské zdravotnické obory*. 2. vydání. Praha: Grada. 560 s. ISBN 978-80-271-0210-5.
50. NEUMANN, J., 2017. Nursing challenges caring for bone marrow transplantation patients with graft versus host disease. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*. 10(4), 192 - 194, doi: 10.1016/j.hemonc.2017.06.001.
51. *O registru*, 2019. [online]. Český registr dárců krvetvorných buněk – Praha. [cit. 2019-04-21]. Dostupné z: <http://www.darujzivot.cz/o-nas/o-registru>
52. *Our story*, 2019. [online]. National Marrow Donor Program. [cit. 2019-04-21]. Dostupné z: <https://bethematch.org/about-us/our-story/>
53. PASSWEG, JR., ROWLINGS, PA., ATKINSON, KA., BARRET, AJ., GALE, RP., GRATWOHL, A., JACOBSEN, N., KLEIN, JP., LJUNGMAN, P., RUSSEL, JA., SCHAEFER, UW., SOBOCINSKI, KA., VOSSEN, JM., ZHANG, M-J.,

- HOROWITZ, MM., 1998. Influence of protective isolation on outcome of allogeneic bone marrow transplantation for leukemia. *Bone Marrow Transplantation*, 21(12), 1231–1238, doi: 10.1038/sj.bmt.1701238.
54. PASSWEG., J.R, BALDOMERO., H, BADER., P, BONINI., C, CESARO., S, DREGER., P, DUARTE., R.F, DUFOUR., C, FALKENBURG, J.H.F, FARGE-BANCEL., D, GENNERY., A, KRÖGER., N, LANZA., F, NAGLER., A, SUREDA., A, 2015. Hematopoietic SCT in Europe 2013: recent trends in the use of alternative donors showing more haploidentical donors but fewer cord blood transplants. *Journal List*. 50(4), 476-482, doi: 10.1038/bmt.2014.312.
55. PASSWEG., J.R, BALDOMERO., H, BADER., P, BONINI., C, CESARO., S, DUARTE., R.F, DUFOUR., C, KUBALL., J, FARGE-BANCEL., D, GENNERY., A, KRÖGER., N, LANZA., F, NAGLER., A, SUREDA., A, MOHTY., M, 2016. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. *Journal List*. 51(6), 786-792, doi: 10.1038/bmt.2016.20.
56. PENKA, M., TESAŘOVÁ., E, et al., 2011. *Hematologie a transfuzní lékařství I – Hematologie*. Praha: Grada. 424 s. ISBN 978-80-247-3459-0.
57. PERRIN, M., KIM, T., STAN, R., GIESIE, P., TABOR, J., VERCHE, V-L., JOHNSON, S., PLOMAX, G., AZAIRA, J., 2018. Role of Nursing Competencies for Accelerating Clinical Trials in Stem Cell Clinics. *Stem Cells Translational Medicine*. 7(2018), 6-10, doi: 10.1002/sctm.17-0165.
58. *Poslání a cíl ČNRDD*, 2017. [online]. Český národní registr dárců dřeně. [cit. 2019-02-11]. Dostupné z: <http://www.kostnidren.cz/o-registru/>
59. *Postup odběru pupečnickové krve*, 2019. [online]. Banka pupečnickové krve České republiky. [cit. 2019-04-21]. Dostupné z: <http://www.bpk.cz/3/52/postup-odberu-pupecnikove-krve.html>
60. *Proč se stát dárce dřeně*, 2017. [online]. Český národní registr dárců dřeně. [cit. 2019-02-11]. Dostupné z: <http://www.kostnidren.cz/darci/>
61. PROCHÁZKOVÁ, E., 2018 *Zásady reverzní izolace u pacienta po transplantaci (standardní ošetrovatelský postup)*. Brno: Interní hematologická a onkologická klinika, 3 s. Bez ISBN.
62. PROCHÁZKOVÁ, E., 2018. *Aplikace imunosupresivních léků - úloha všeobecné sestry (standardní ošetrovatelský postup)*. Brno: Interní hematologická a onkologická klinika, 4 s. Bez ISBN.

63. PROCHÁZKOVÁ, E., 2018. Převod zamrazeného transplantátu – úloha všeobecné sestry (standardní ošetrovatelský postup). Brno: Interní hematologická a onkologická klinika, 3 s. Bez ISBN.
64. PROCHÁZKOVÁ, E., 2018. Příprava prostředí pro transplantovaného pacienta (standardní ošetrovatelský postup). Brno: Interní hematologická a onkologická klinika, 3 s. Bez ISBN.
65. PROCHÁZKOVÁ, E., 2018. Výživa, úprava stravy a dietní omezení u transplantovaného pacienta a pacienta s neutropenií (standardní ošetrovatelský postup). Brno: Interní hematologická a onkologická klinika, 4 s. Bez ISBN.
66. PROCHÁZKOVÁ, E., 2019. Ošetrovatelská péče u pacientů léčených transplantací krevetvorných buněk (standardní ošetrovatelský postup). Brno: Interní hematologická a onkologická klinika, 3 s. Bez ISBN.
67. PROCHÁZKOVÁ, E., 2019. Sledování nevolnosti a zvracení (standardní ošetrovatelský postup). Brno: Interní hematologická a onkologická klinika, 3 s. Bez ISBN.
68. RAIDA, L., 2007. Nemyeloablativní alogenní transplantace krevetvorných kmenových buněk v léčbě hematologických malignit. *Interní medicína*. 9(7-8), 331-333. ISSN 1803-5256.
69. ROZSYPAL, H., HOLUB, M., KOSÁKOVÁ, M., 2013. *Infekční nemoci ve standardní a intenzivní péči*. Praha: Univerzita Karlova. 386 s. ISBN 978-80-246-2197-5.
70. RUSIŇÁKOVÁ, Z., 2016. Venookluzivní choroba jater. In: ROHOŇ, P., et al. *Nové možnosti v léčbě vybraných hematologických onemocnění*. Praha: Mladá fronta, s. 224-228. ISBN 978-80-204-4220-8.
71. ŘEHÁČEK, V., MASOPUST, J., et al., 2013. *Transfuzní lékařství*. Praha: Grada. 240 s. ISBN 978-80-247-4534-3.
72. SEDLÁČEK, P., 2016. *HCT se zdrojem hematopoetických buněk z pupečnickové krve*. In: CETKOVSKÝ, P., MAYER, J., STARÝ, J., HRIČINOVÁ, M., Transplantace kostní dřeně a periferních hematopoetických buněk. Praha: Galén, s. 335-337. ISBN 978-80-7492-267-1.
73. SEDLÁČEK, P., 2017. Průběh transplantace [online]. Šance dětem [cit. 2019-04-05]. Dostupné z: <https://www.sancedetem.cz/cs/hledam-pomoc/deti-se-zdravotnim-postizenim/deti-s-jinym-zavaznym-zdravotnim-znevyhodnenim/onemocneni-krve/prubeh-transplantace.shtml>

74. SLOVÁČEK, L., 2008. *Transplantace krvetvorných buněk a kvalita života*. Praha: Triton. 130 s. ISBN 978-80-7387-109-3.
75. STARNOVSKÁ, T., PAVLÍČKOVÁ, J., HRBKOVÁ, D., 2010. *Výživa při nádorovém onemocnění. Praktická příručka pro pacienty*. Praha: Nutricia. 29 s. ISBN 978-80-239-9055-3.
76. STELLJES, M., BIEZEN, A., SLAVIN, S., OLAVARRIA, E., CLARK, RE., NAGLER, A., KOZA, V., KIENAST, J., NIEDERWIESER, D., WITTE, T., TUUTU, T., 2008. The harvest and use of autologous back-up grafts for graft failure or severe GVHD after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a survey of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 42(2008), 739-742, doi: 10.1038/bmt.2008.254.
77. SUREDA., A, BADER., P, CESARO., S, DREGER., P, DUARTE., R.F, DUFOUR., C, FALKENBURG., J.H, FARGE-BENCEL., D, GENNERY., A, KRÖGER., N, LANZA., F, MARSCH., J.C, NAGLER., A, PETERS., C, VELARDI., A, MOHTY., M, MADRIGAL., A, 2015. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant*. 50(8), 1037-56, doi: 10.1038.bmt/2015.6.
78. ŠPAČKOVÁ, J., KALODOVÁ - HADAČOVÁ., J, 2018. Algoritmus příjmu pacienta na standardní lůžkové oddělení IHOK (standardní ošetrovatelský postup). Brno: Interní hematologická a onkologická klinika, 2 s. Bez ISBN.
79. ŠVÁBOVÁ, H., ŽMIJÁKOVÁ, A., 2011. Separace krevních buněk. *Sestra+*. 2011(12), 33-36. ISSN 1335-9444.
80. ŠVOJGROVÁ, M., KOZA, V., HAMPLOVÁ, A., 2011. *Transplantace kostní dřeně - průvodce Vaší léčbou*. 2. vydání. Plzeň: APEXART. 126 s. ISBN 978-80-903560-6-1.
81. TOMÍŠKA, M., 2009. Nutriční podpora nemocných s transplantací krvetvorných buněk. *Onkologie*. 3(3), 170-175. ISSN 1803-5345.
82. TOMÍŠKA, M., MAYER, J., 2016. Předtransplantační přípravné režimy. In: CETKOVSKÝ, P., MAYER, J., STARÝ, J., HRIČINOVÁ, M., *Transplantace kostní dřeně a periferních hematopoetických buněk*. Praha: Galén, s. 19-23. ISBN 978-80-7492-267-1.
83. *Transplant Activity Survey*, 2018. [online]. European Society for Blood and Marrow Transplantation. [cit. 2019-04-21]. Dostupné z: <https://www.ebmt.org/registry/transplant-activity-survey>

84. *Transplantace pupečnickové krve*, 2011. [online]. Cord blood center. [cit. 2019-04-21]. Dostupné z: <https://www.cordbloodcenter.cz/pro-odborniky/pro-odborniky/odborne-clanky/33-transplantace-pupecnikove-krve>
85. TUČEK, Š., ANDRÁŠKOVÁ, V., 2016. *Doporučení výživy pro nemocné s potlačenou imunitou* [online]. Brno: Masarykův onkologický ústav [cit. 2019-04-21]. Dostupné z: <https://www.mou.cz/vyziva/t2542>
86. VAŇÁSEK, J., STARÝ, J., KAVAN, P., VAŇÁSEK, J jr., 1996. *Transplantace kostní dřeně*. Praha: Galén. 191 s. ISBN 80-85824-35-3.
87. VOKURKA, S., et al., 2005. *Ošetrovatelské problémy a základy hemoterapie*. Praha: Galén. 140 s. ISBN 80-7262-299-4.
88. VOKURKA., S, 2010. *Dárcovství štěpů kmenových buněk krvetvorby – zdroje, výhody, rizika, trendy* [online]. Zdravotnictví a medicína [cit. 2019-04-05]. Dostupné z: <https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/darcovstvi-stepu-kmenovych-bunek-krvetvorby-zdroje-vyhody-rizika-trendy-452343>
89. VORLÍČEK, J., ABRAHÁMOVÁ, J., VORLÍČKOVÁ, H., et al., 2012. *Klinická onkologie pro sestry*. 2. vydání. Praha: Grada. 448 s. ISBN 978-80-247-3742-3.
90. *Výroční zpráva*, 2017. [online]. Český registr dárců krvetvorných buněk – Praha. [cit. 2019-04-21]. Dostupné z: <http://www.darujzivot.cz/uploads/media/files/vyrocn%C3%AD%20zprava%202017.pdf>
91. VYTEJČKOVÁ, R., SEDLÁŘOVÁ, P., WIRTHOVÁ, V., OTRADOVCOVÁ, I., KUBÁTOVÁ, L., 2015. *Ošetrovatelské postupy v péči o nemocné III., speciální část*. Praha: Grada. 308 s. ISBN 978-80-247-3421-7.
92. *Využití kmenových buněk z pupečnickové krve*, 2011. [online]. Cord blood center. [cit. 2019-04-21]. Dostupné z: <https://www.cordbloodcenter.cz/pro-rodice/pro-rodice/vyuziti-pupecnikove-krve>
93. *Who we are*, 2019. [online]. World Marrow Donor Association. [cit. 2019-04-21]. Dostupné z: <https://www.wmda.info/about-us/who-we-are/>
94. *WMDA global trend report*, 2017. [online]. World Marrow Donor Association. [cit. 2019-04-21]. Dostupné z: <https://www.wmda.info/wp-content/uploads/2018/06/20180531-GTR-Graphs-2017-Summary.pdf>
95. Zákon č. 285/2002 Sb., o darování, odběrech a transplantacích tkání a orgánů a o změně některých zákonů (transplantační zákon), 2002. [online]. [cit. 2019-04-05]. Dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2002-285>

96. ZÍTKOVÁ, M., et al., 2016. *Ošetřovatelství v hematoonkologii*. Brno: Masarykova univerzita, Lékařská fakulta. 108 s. ISBN 978-80-210-8264-9.
97. *Způsoby odběru*, 2019. Český registr dárců krevtovorných buněk – Praha. [cit. 2019-04-21]. Dostupné z: <http://www.darujzivot.cz/pro-darce/zpusoby-odberu>

## **9 Seznam příloh a obrázků**

Příloha 1: Žádost o sběr dat/poskytnutí informace pro studijní účely

Příloha 2: Akutní nemoc z reakce štěpu proti hostiteli, stupně postižení kůže (staging)

Obr.1 Prostředí oddělení IHOK FN Brno

Obr. 2 Separátor krevních buněk

Obr. 3 Separátor krevních buněk

Obr. 4 Separátor krevních buněk

Obr. 5 Dialyzační kanyla zavedená do v. femoralis

Obr. 6 Vak s krvetvornými buňkami po separaci

Obr. 7 LIFE pokoj na IHOK FN Brno

Obr. 8 Předpokoj s pomůckami na IHOK FN Brno

Obr. 9 Automaticky vyhřívaná vodní lázeň

Obr. 10 Pomůcky pro podání zmrazeného transplantátu

Obr. 11 Kryogenní nádoba s tekutým dusíkem na vak s transplantátem

Obr. 12 LIFE pokoj na aseptické jednotce IHOK FN Brno

Obr. 13 LIFE pokoj na aseptické jednotce IHOK FN Brno

Obr. 14 Dialyzační dvoucestná kanyla

Obr. 15 Periferní žilní katetr pro separaci krevních buněk



## 10 Seznam zkratek

aGvHD	Akutní reakce štěpu proti hostiteli
ATG	Antithymocytární globulin
BMDW	Bone Marrow Donors Worldwide
BuCy	Busulfan a Cyklofosfamid
BuFlu	Busulfan a Fludaralin
CB	Cord blood - pupečnicková krev
CFU	Colony forming cells
CIBMTR	Center for International Blood and Marrow Transplant Research
CSA	Cyklosporin
CyTBI	Cyklofosfamid a celotělové ozáření
CŽK	Centrální žilní katétr
ČNRDD	Český národní registr dárců dřeně
DMSO	Dimetylsulfoxid
DNA	Deoxyribonukleová kyselina
EBMT	European Blood and Marrow Transplant Group
EMDIS	European Marrow Donor Information System
FN	Febrilní neutropenie
FW	Sedimentace
G-CSF	Růstový faktor pro granulocyty
GvHD	Graft versus host disease - nemoc z reakce štěpu proti hostiteli
GvL	Graft versus Leukemia
GvT	Graft versus Tmor - reakce štěpu proti tumoru
HC	Hepatopoietic cells
HCT	Hematopoietic cell transplantation
HLA	Humac leucocyte antigen
HSCT	Hematopoietic stem cell transplantation
HvG	Host versus Graft - reakce hostiteli proti štěpu
IHOK	Interní hematologická a onkologická klinika
ICHS	Ischemická choroba srdeční
IKEM	Institut Klinické a Experimentální Medicíny
KPR	Kardiopulmonální resuscitace
LF UK	Lékařská fakulta Univerzity Karlovy

MPA	Kyselina mykofenolová
MTX	Methotrexat
NMDP	National Marrow Donor Program
PBSC	Peripheral blood stem cells - periferní buňky krvetvorby
RIC	Reduced intensity conditioning
SOS	Sinusoidal obstruction syndrome - jaterní sinusoidální obstrukční syndrom
TBI	Total body irradiation
TKB	Transplantace krvetvorných buněk
TTO	Tkáňové a transfuzní oddělení
UCB	Umbilical cord blood - buňky pupečnickové krve
VOD	Veno-occlusive disease - venookluzivní choroba jater
WBMT	Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation

## Přílohy

### Příloha 1: Žádost o sběr dat/poskytnutí informace pro studijní účely



FAKULTNÍ NEMOCNICE BRNO

Jihlavská 20, 625 00 Brno  
tel: 532 231 111

ODBOR ORGANIZAČNÍCH, PRÁVNÍCH  
VĚCÍ A PERSONALISTIKY (OOPVP)

Vedoucí útvaru:  
JUDr. Alena Tobiašová, MBA  
tel.: 532 232 108, fax: 532 232 293  
e-mail: tobiasova.alena@fnbrno.cz

#### ŽÁDOST O SBĚR DAT/POSKYTNUTÍ INFORMACE PRO STUDIJNÍ ÚČELY v souvislosti se závěrečnou diplomovou (odbornou) prací studentů škol

##### Vyplňuje žadatel:

Jméno a příjmení žadatele: ..... Eva Cimbáliková .....  
Datum narození: 27. 3. 1995..... Telefon: ...+420 739433465..... E-mail: cimbalnikova.e@seznam.cz.....  
Adresa trvalého bydliště: Zakřany 231 .....  
Přesný název školy/fakulty: Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, Zdravotně sociální fakulta.....  
Obor studia: Ošetřovatelství ve vybraných klinických oborech - navazující magisterské studium, modul chirurgie.....  
Forma studia:  prezenční  kombinovaná

**Téma závěrečné práce:** Transplantace kostní dřeně, její historický vývoj a současné trendy. ....

##### Účel žádosti:

- sběr dat/zjišťování informací pro zpracování diplomové/bakalářské práce  
 sběr dat/zjišťování informací pro zpracování seminární/odborné práce  
 sběr dat/zjišťování informací pro jiný účel: (uveďte): .....

##### Žadatel je zaměstnancem/rodinným příslušníkem zaměstnance FN Brno:

ANO Pracoviště/Jméno zaměstnance FN Brno: .....  NE  
(informace slouží k posouzení žádosti v případě dotazníkové akce – benefit pro zaměstnance FN Brno a rodinné příslušníky)

##### Požadavek na (zaškrtněte):

V případě, že žadatel potřebuje získat informaci o počtech vyšetření/ošetření a **předem má souhlas konkrétního pracoviště**, že tato data mu budou poskytnuta vedením tohoto pracoviště bez nutnosti jeho nahlížení do zdravotnické dokumentace pacientů, **vyplní oddíl „Ostatní – statistická data“**. Jinak vyplní oddíl „Nahlížení do zdr. dokumentace“.

**Dotazníková akce**  pro pacienty FN Brno  pro zaměstnance FN Brno

Počet respondentů, kteří budou vyplňovat dotazník:.....

Termín, kdy proběhne vyplnění dotazníků: od:.....do:.....

Pracoviště, kde bude dotazníková akce probíhat: .....

**K vyplněné žádosti je nutno doložit vzor vašeho dotazníku!**

**Nahlížení do zdravotnické dokumentace**

Předpokládaný počet kusů zdravotnické dokumentace, do které bude žadatel nahlížet: .....

Termín, ve kterém bude žadatel nahlížet do zdravotnické dokumentace: od ..... do .....

Pracoviště, ze kterého/kterých bude zdravotnická dokumentace pacientů:.....

Přesná specifikace co bude žadatel vyhledávat ve zdravotnické dokumentaci: .....

**Ostatní**

kazuistika – počet: .....

vedení rozhovoru s pacientem FN Brno – počet pacientů: ..... z kterého pracoviště:.....

vedení rozhovoru se zaměstnancem FN Brno – počet zaměstnanců: ..... povolání: .....

z kterého pracoviště:.....

**K vyplněné žádosti je nutno doložit vzor rozhovoru (orientační okruh otázek)!**

statistická data – informace o počtech např. zdravotnických výkonů, vyšetření, určité agendy (např. porodnost), přístrojích

jiné (specifikujte): Exkurze na vybrané pracoviště, získání teoretických poznatků o dané problematice, které se věnuji ve své diplomové práci, pořízení vlastní fotodokumentace.....

Za které období budou data zjišťována: .....

Kdy proběhne sběr dat žadatelem: od: 1. 3. 2019.....do: 31. 3. 2019.....

Pracoviště, kde bude sběr dat probíhat: Interní hematologická a onkologická klinika .....

Přesná specifikace co bude žadatel zjišťovat: Způsob provedení transplantace kostní dřeně, současné trendy, pomůcky, úloha sestry při transplantaci, ošetrovatelská péče o pacienta po transplantaci, pořízení vlastní fotodokumentace pomůček.....

Budete FN Brno uvádět jako „zdroj dat“ ve své práci?:  ANO  NE

**Poučení:** Žadatel bere na vědomí, získaná data mohou být použita pouze pro účel uvedený v této žádosti. Další nakládání s daty bez souhlasu FN Brno pro jiný účel je považováno za neoprávněné.

Žadatel souhlasí se zpracováním jeho osobních údajů dle zásad GDPR pro účely evidence této žádosti. Zavazuje se zachovat mlčenlivost o skutečnostech, o nichž se dozví v souvislosti s prováděným výzkumem a sběrem dat/informací. V případě, že žadatel uvádí FN Brno jako „zdroj informací“, je jeho povinností předložit zpracované výsledky ke schválení příslušnému vedoucímu zaměstnanci přímo podřízenému řediteli FN Brno, který žádost o sběr dat/poskytnutí informace ve FN Brno povolil. Prezentace výsledků s uvedením jména Fakultní nemocnice Brno je možná pouze s jeho souhlasem.

**Vyplněnou žádost odešlete do FN Brno:**

a) **elektronicky** (bez vašeho podpisu, který je nahrazen tím, že odesíláte žádost ze své e-mailové adresy) na adresu: Kostovova.Jarmila@fnbrno.cz

b) nebo v **listinné formě** (s vaším podpisem na žádosti) na adresu:

Fakultní nemocnice Brno  
Oddělení organizace řízení – Jarmila Kostovová  
Jihlavská 20,  
625 00 Brno

Datum: 10. 2. 2019.....

Podpis:.....

**Vyplňuje a potvrzuje FN Brno:**

**Odbor organizačních, právních věcí a personalistiky - Oddělení organizace řízení:**

Zaevidováno na OOR dne: ..... 1. 1. -02- 2019..... pod číslem: ..... 2019/23422/FN BRNO-1658

Vyjádření vedoucího zaměstnance příslušného útvaru, kde bude probíhat sběr dat/informací:

souhlas/nesouhlas - útvar: ..... IHOK.....

Vedoucími zaměstnanci v přímé podřízenosti ředitele FN Brno postoupeno dne ..... 2 1 -02- 2019.....

Žadatel je zaměstnancem FN Brno od: ..... útvaru: ..... na pozici: .....

Žadatel je rodinným příslušníkem zaměstnance FN Brno: ..... Fakultní nemocnice Brno

Jihlavská 20, 625 00 Brno

V Brně dne ..... 2 1 -02- 2019.....

referent/vedoucí OOR

**Odbor organizačních, právních věcí a personalistiky - Oddělení organizace řízení:**

V případě placené služby dle Ceníku EO č. 45/2013-09.5:

souhlas žadatele s placenou službou  nesouhlas žadatele s placenou službou, požadavek na storno žádosti ze strany žadatele

Způsob platby:  na pokladně FN Brno  fakturou na účet FN Brno

Částka ..... 2 520,- Kč..... připsána na účet FN Brno dne: .....

Žádost uzavřena dne: ..... 2 5 -02- 2019..... Fakultní nemocnice Brno

Jihlavská 20, 625 00 Brno

podpis vedoucího/referenta OOR

5-292/18/7

Zdroj: IHOK FN Brno, 2019

Příloha 2: Akutní nemoc z reakce štěpu proti hostiteli, stupně postižení kůže (staging)

Stupeň	
0	žádné kožní změny
1	makulopapulózní exantém na méně než 25 % kožního povrchu
2	makulopapulózní exantém nebo erytém s pruritem na 25–50 % kožního povrchu
3	erythrodermie nebo exantém na více než 50 % kožního povrchu
4	erythrodermie s tvorbou puchýřů až toxická epidermální nekrolýza
<b>GvHD</b>	
0 – žádná	0
I – mírná	1–2, bez postižení jater a GIT
II – střední	1–3, mírné laboratorní postižení jater, GIT
III – těžká	2–3, postižení jater i GIT
IV – život ohrožující	2–4, závažné postižení jaterních funkcí a GIT

Zdroj: Cetkovská, Pizinger a Štork, 2010

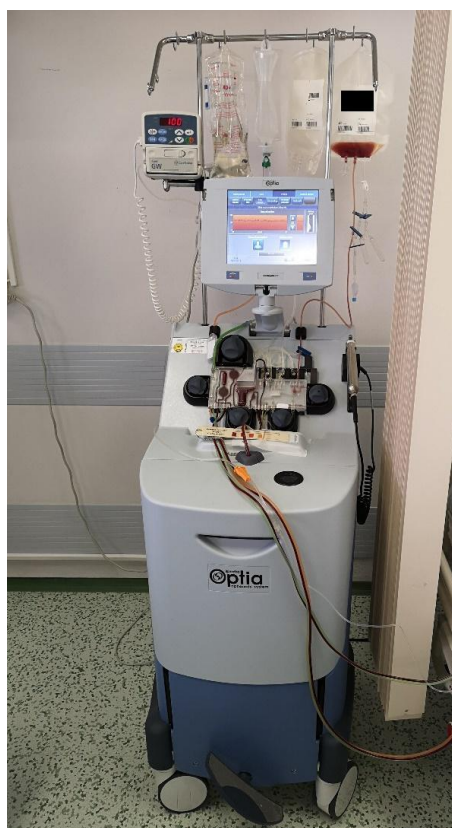
## Obrázky

*Obr. 1 Prostředí oddělení IHOK FN Brno*



*Zdroj: vlastní*

*Obr. 2 Separátor krevních buněk*



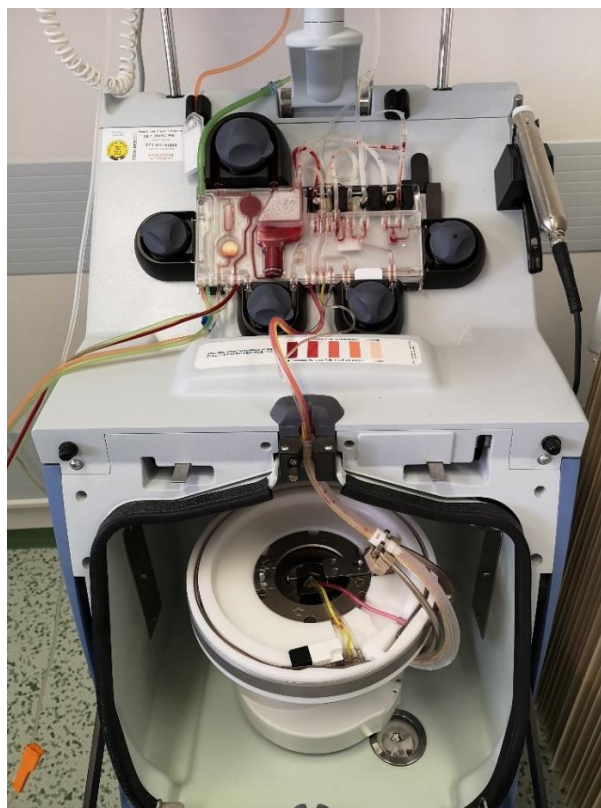
*Zdroj: vlastní*

*Obr. 3 Separátor krevních buněk*



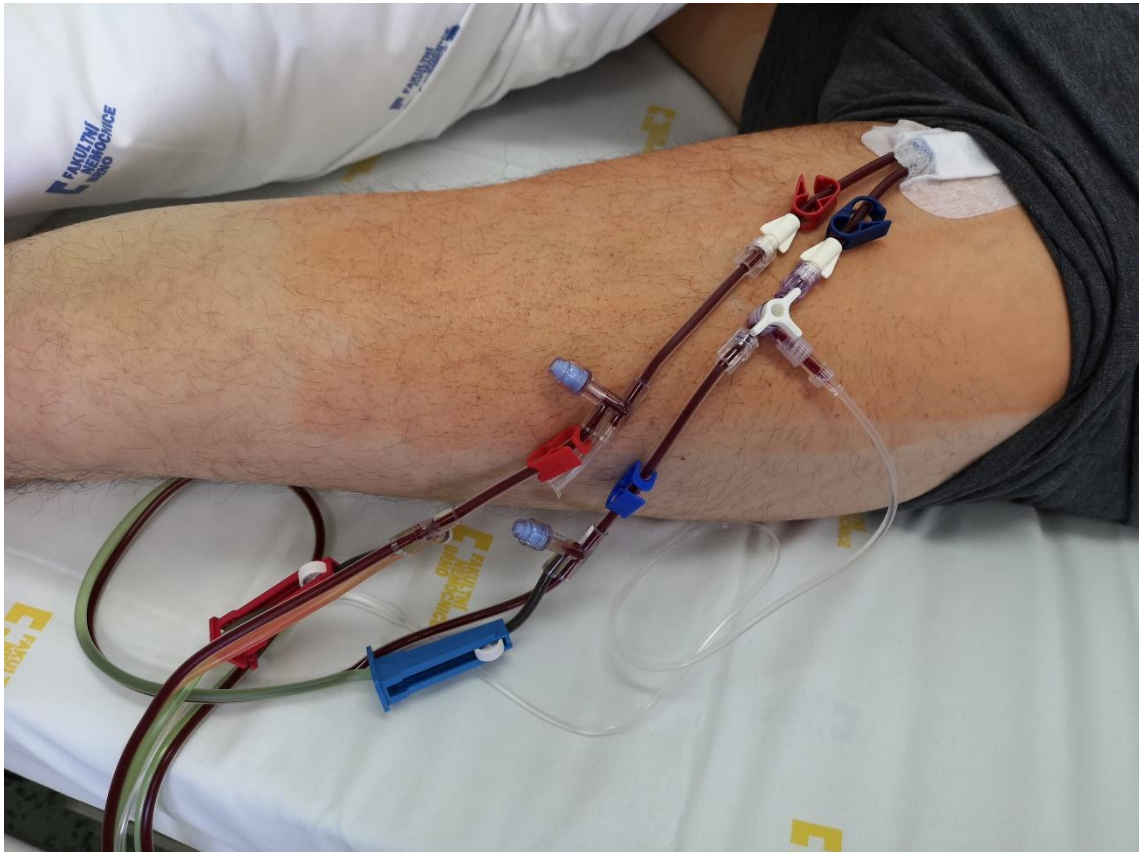
*Zdroj: vlastní*

*Obr. 4 Separátor krevních buněk – centrifuga*



*Zdroj: vlastní*

*Obr. 5 Dialyzační kanyla zavedená do v. femoralis*



*Zdroj vlastní*

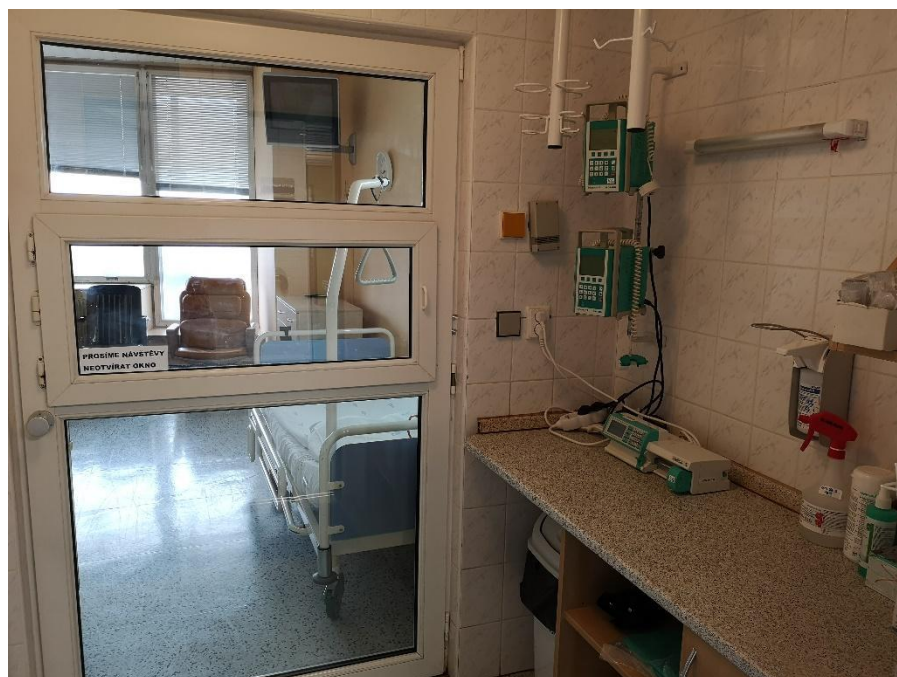
*Obr. 6 Vak s krvetvornými buňkami po separaci*



*Zdroj vlastní*



*Obr. 7 LIFE pokoj na IHOK FN Brno*



*Zdroj: vlastní*

*Obr. 8 Předpokoj s pomůckami na IHOK FN Brno*



*Zdroj: vlastní*

*Obr. 9 Automaticky vyhřívaná vodní lázeň*



*Zdroj: vlastní*

*Obr. 10 Pomůcky pro podání zmrazeného transplantátu*



*Zdroj: vlastní*

*Obr. 11 Kryogenní nádoba s tekutým dusíkem na vak s transplantátem*



*Zdroj: vlastní*

*Obr. 12 LIFE pokoj na aseptické jednotce IHOK FN Brno*



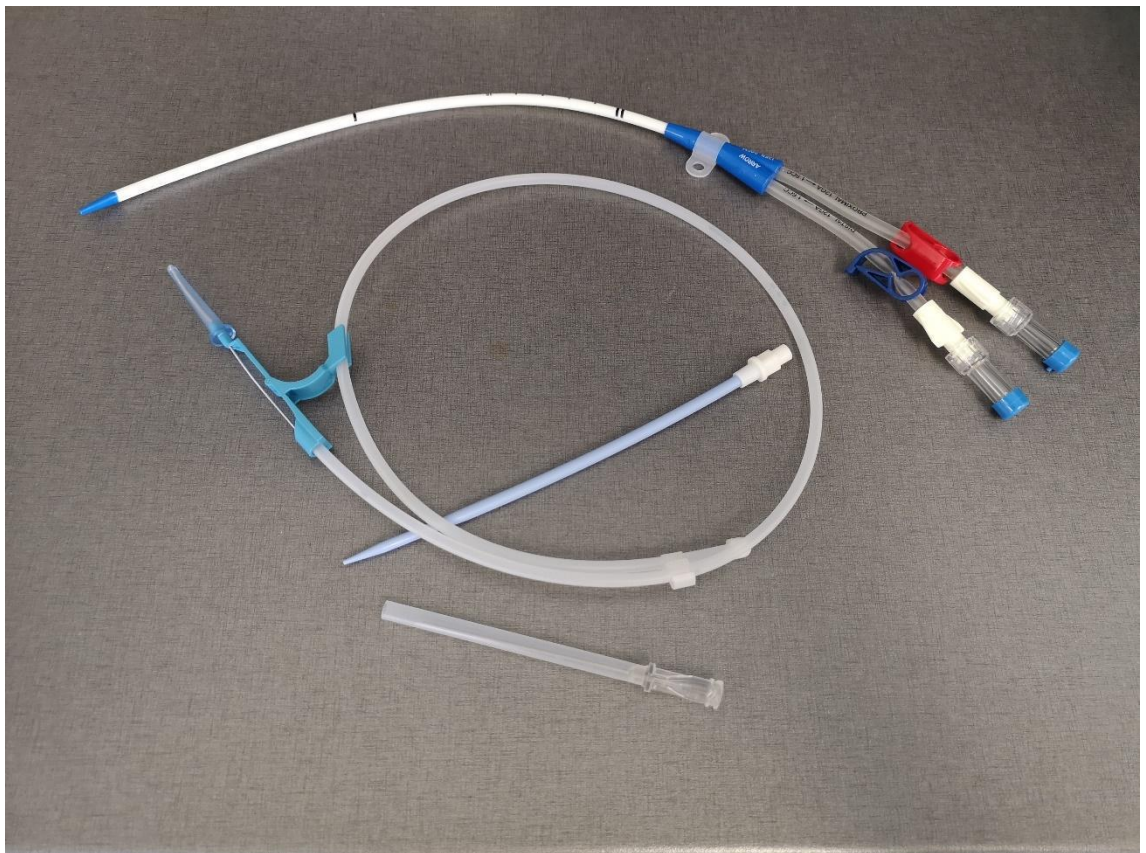
*Zdroj: vlastní*

*Obr. 13 LIFE pokoj na aseptické jednotce IHOK FN Brno*



*Zdroj: vlastní*

*Obr. 14 Dialyzační dvoucestná kanyla*



*Zdroj vlastní*

*Obr. 15 Periferní žilní katetr pro separaci krevních buněk*



*Zdroj: vlastní*