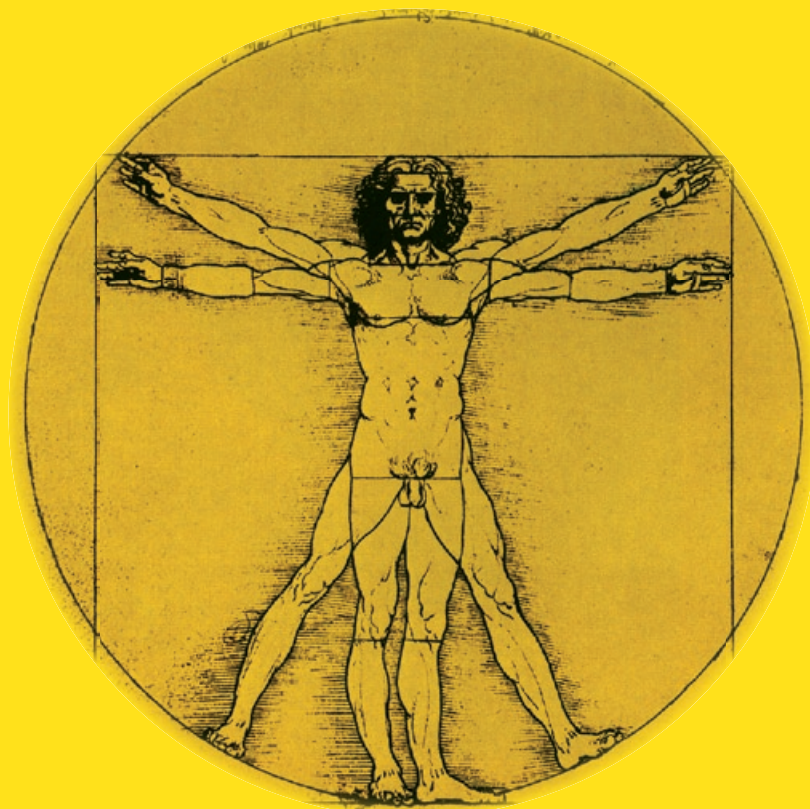


RECENZOVANÝ, POSTGRADUÁLNE ZAMERANÝ ODBORNÝ LEKÁRSKY ČASOPIS

# INTERNÁ MEDICÍNA



SUPLEMENT

## VII. BRATISLAVSKÉ HEMATOLOGICKÉ A TRANSFUZIOLOGICKÉ DNI

s medzinárodnou účasťou

15. - 17. október 2014, Bratislava

• ABSTRAKTY PREDNÁŠOK •

ISSN 1335-8359

[www.samedi.sk](http://www.samedi.sk)

Časopis je indexovaný

v Slovenskej národnej bibliografii

**S**

Ročník 14/2014

---

GENERÁLNY SPONZOR

---



---

HLAVNÝ SPONZOR

---



---

VYSTAVOVATELIA

---

4LIFE PHARM    HOSPIRA  
ALEXION PHARMA SWITZERLAND    IMUNA PHARM  
AMGEN SLOVAKIA    MERCK SHARP & DOHME  
AOP ORPHAN PHARMACEUTICALS    MUNDIPHARMA  
AXON LAB    OCTAPHARMA AG  
BECKMAN COULTER    SANOFI-AVENTIS  
BIOHEM    SIEMENS  
CSL BEHRING    TAKEDA PHARMACEUTICALS SLOVAKIA  
GILEAD SCIENCES    TEVA PHARMACEUTICALS SLOVAKIA  
GRIFOLS

Organizátori konferencie ďakujú za podporu všetkým zúčastneným spoločnostiam

Slovenská hematologická a transfuziologická spoločnosť SLS  
Klinika hematológie a transfuziológie LF UK, SZU a UN Bratislava  
Nemocnica sv. Cyrila a Metoda

poriadajú

## VII. BRATISLAVSKÉ HEMATOLOGICKÉ A TRANSFUZIOLOGICKÉ DNI

s medzinárodnou účasťou

15.-17. október 2014  
Hotel Holiday Inn, Bratislava

### TÉMY KONFERENCIE

**Hlavná téma: Aktuality v hematológii**

Akútne a chronické leukémie  
Chronické myeloproliferatívne ochorenia  
Myelodysplastický syndróm  
Mnohopočetný myelóm  
Malígne lymfoproliferácie  
Transplantácie krvotvorných buniek  
Anémie  
Imunitné cytopénie  
Trombofilné a krvácavé stavy  
Transfuziológia  
Ošetrovateľstvo

### ROKOVACÍ JAZYK

slovenský, český, anglický

doc. MUDr. Tomáš Lipšic, CSc.  
predseda SHTS SLS

doc. MUDr. Angelika Bátorová, PhD.  
prezident konferencie

MUDr. Marcela Skráková  
predseda Organizačného výboru

doc. MUDr. Martin Mistrík, PhD.  
predseda Vedeckého výboru

Podujatie bolo akreditované v zmysle podmienok akreditácie kontinuálneho  
medicínskeho vzdelávania

***Vitajte na konferencii, vitajte v Bratislave!***

*Je pre nás veľká česť, že ste si spomedzi celého radu odborných podujatí vybrali naše, a pozvanie prijali. Bez Vás by VII. BHaT dni jednoducho neboli. Vaša účasť dokumentuje Váš aktívny záujem o výmenu skúseností, o nové poznatky v diagnostike a liečbe hematologických ochorení v zahraničí i na Slovensku. Chcem vyzdvihnúť, aj vzhľadom na súčasnú zložitú situáciu v zdravotníctve, Vašu pracovnú a osobnú angažovanosť. Tú ste prejavili a prejavujete okrem iného aj účasťou na rade odborných podujatí doma i v zahraničí. Veľmi si vážime všetkých aktívnych účastníkov našej konferencie, vďaka ktorým sa podarilo zostaviť zaujímavý program, naznačujúci novšie trendy v klinickej a laboratórnej hematológii i v transfuziológii. Rovnako patrí ocenenie všetkým zúčastneným, ktorí svojou prítomnosťou dokazujú stály záujem o situáciu a pokroky v odbore s cieľom preniesť ich do praxe a tým prispieť k zlepšeniu nádeje našich pacientov na kvalitnú úroveň liečby. Tešíme sa nielen na výmenu odborných skúseností, ale aj na vzájomné priateľské stretnutia a diskusie.*

*Zároveň si Vás dovoľujeme privítať v Bratislave, ktorá zažíva veľký rozmach a rýchlo sa mení. Tam, kde kedysi boli ošarpané staré stavby nájdete moderné budovy.*

*Záverom Vám úprimne želáme príjemne strávené dni v Bratislave a aby sa prinajmenej aspoň čiastočne splnili Vaše očakávania od tohto podujatia. Nech naša konferencia prispeje k Vašej neutíchajúcej aktivite a k ďalšiemu zlepšovaniu vzájomnej komunikácie.*

*Angelika Bátorová  
prezidentka VII. BHaT dní*

*Bratislava 1. 10. 2014*

VII. BRATISLAVSKÉ HEMATOLOGICKÉ  
A TRANSFUZIOLOGICKÉ DNI  
s medzinárodnou účasťou

ABSTRAKTY PREDNÁŠOK

Ďakujeme všetkým autorom, ktorí odovzdali svoje abstrakty.  
Abstrakty neprešli recenziou a jazykovou úpravou.  
Za obsah abstraktov zodpovedajú autori.

## HRUBIŠKOVA PREDNÁŠKA

## TERAPEUTICKÁ ANGIOGENEZA

J. Hudeček

Klinika hematológie a transfuziológie JLF UK a UNM, Martin

Kmenové bunky definuje ich schopnosť sebeobnovy vlastnej populácie a multilineárny diferenciálny potenciál. Fenotypový potenciál (plasticita) týchto buniek im umožňuje zastupovať špecifické bunky iných tkanív a orgánov a je využívaný v celulórní terapii. Terapeutická angiogenéza je jednou z oblastí tejto regeneratívnej medicíny. Stimuluje rúst nových kapilár z preexistujúcej cievnej siete a pomáha riešiť problém kardiovaskulárnych ochorení podmiňovaných čiastočným alebo úplným uzáverom ciev v postihnutých orgánoch. Kritická ischemie dolných končatín (CLI) je terminálnym štádiom choroby periférnych tepien, kedy bola prekonaná prirodzená angiogénna odpoveď organizmu limitovaná vekom alebo komorbiditou. Vedľa arteriogenézy je angiogenéza ďalším fyziologickým mechanizmom umožňujúcim postnatálnu novotvorbu ciev. Je to vícestupňový proces iniciovaný hypoxií tkaní, pričom pri ktorom novotvorba ciev dochádza pučením kapilár existujúcej cievnej siete. Účastní sa na ňom progenitorové bunky endotelii ako rezidentní v tkanivách a cievnej sústave, tak progenitory z kostnej drene. Terapeutická angiogenéza využíva gény proangiogénnych rústových faktorov ako sú VEGF, FGF alebo HGF aplikované nemocným napr. vo forme plasmidovej DNA, má dosiaľ kontroverzné výsledky. Klinicky ověřeno je terapeutická angiogenéza založená na podávaní autologných kmenových buniek. Ichým zdrojom je najčastejšie kostná dreň predstavujúca heterogénnu populáciu kmenových a progenitorových buniek. Kmenové bunky môžu byť nemocným aplikované intramuskulárne, intraarteriálne i kombinované (i.m. + i.a.). Působení kmenových buniek v procese terapeutického angiogenézy (neovaskularizácie) je komplexný. Dominantná je lokálna parakrinná aktivita kmenových buniek (sekrece bioaktívnych cytokínov, trofických faktorov a protizánčlivých molekúl) ovplyvňujúca nábor a aktiváciu endogénnych progenitorov i činnosť buniek imunitného systému. Nenahraditeľná je však i ich transdiferenciačná a dlhodobá príhoda v mieste novotvorby kapilár a priamy mezibuněčný kontakt. Proces neovaskularizácie probíha zpravidla 4 – 8 týždňov v závislosti od stupňa ischemie a hypoxie tkaní. Dlhodobý pozitívny efekt tejto liečby v smysle zlepšenia kvality života a záchrany končatiny pred „veľkou amputáciou“ (amputácia končatiny pod alebo nad koleno) je evidovaný u viac ako 60% nemocných s CLI. Terapeutická angiogenéza je bezpečná a nadějná alternatíva pre nemocných s CLI, ktorí nie sú kandidátmi konvenčných terapeutických postupov.

### 1. HAPLOIDETICKÉ TRANSPLANTACE HEMATOPOETICKÝCH BUNĚK V LÉČBĚ HEMATOLOGICKÝCH MALIGNIT

P. Cetkovský

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha ČR

**Úvod:** Najít vhodného dárcu je důležitou podmínkou pro úspěch transplantace hematopoetických buněk (HCT). Protože šance najít vhodného dárcu jak v rodině, tak v registrech dobrovolných dárců je rozličná (u některých minorit je šance menší než 10%), tak je třeba alternativních štěpů: získaných z pupečnickové krve či od haploidického (haplo) příbuzného (rodiče, děti či haplo sourozence má téměř každý; šance na provedení HCT se zvyšuje až na 95%).

**Principy:** Pro úspěch haplo-HCT je třeba zvládnout reakci hostitelových i transplantovaných T-lymfocytů na alogenní HLA molekuly (nezvládnutá reakce vyústí ve zvýšený výskyt selhání

štěpu, GvHD a další elevaci NRM /non-relapse mortality/). Optimálním výsledkem je zklidnění reakce jak hostitele proti štěpu, tak i GvHD; to vše při současném zachování imunitní odpovědi jak proti infekci, tak proti hostitelové malignitě. K dosažení tohoto cíle lze použít 2 strategie:

1. deplece T lymfocytů ze štěpu s následnou suplementací patogen specifickými T lymfocyty či lymfocyty, jejichž aloreaktivitu lze kontrolovat

2. eliminace aloreaktivních T lymfocytů selektivně ze štěpu obsahujícího T-lymfocyty (včetně podání cyklofosfamidu po HCT).

**Závěr:** Výsledky haplo-HCT se v poslední dekádě tak výrazně zlepšily, že bude zapotřebí provést studie k usnadnění rozhodnutí o výběru nejvhodnějšího štěpu u nemocného bez vhodného sourozence jako dárcu: tedy zda provést haplo-HCT, či jako štěp použít buňky získané od nepříbuzných dobrovolníků z registrů či pupečnickové krve.

### 2. VPLYV HLA ZHODY MEDZI DARCOM A PRÍJEMCOM NA VÝSLEDKY ALOGÉNNEJ NEPRÍBUZENSKEJ TRANSPLANTÁCIE KRVOTVORNÝCH BUNIEK

E. Bojtárová, B. Žiaková, F. Al Sabty, L. Sopko, M. Kušíková, D. Stenická, M. Mistrík, A. Bátorová

Klinika hematológie a transfuziológie LF UK, SZU a UN Bratislava

**Úvod:** Transplantácia krvotvorných buniek (TKB) od nepříbuzných dárcov môže vyliečiť pacientov s malignými a nemalignými hematologickými ochoreniami, ktorým chýba vhodný súrodenecký darca. K zlepšeniu výsledkov alogénnych TKB prispeli vedomosti o systéme ľudských leukocytových antigénov (HLA) a vývoj techník pre rýchlu a presnú tkaninovú typizáciu. HLA zhoda medzi darcom a príjemcom je kľúčová, ale pre mnohých pacientov nie je dostupný ideálny darca so zhodou 10/10 (HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1). TKB od alternatívneho, nie úplne zhodného dárcu s jednou antigénovou /alelovou nezhodou (9/10) môže byť úspešná podobne ako TKB od úplne zhodného dárcu najmä u mladých pacientov. Cieľom analýzy bolo vyhodnotiť, či stupeň HLA zhody ovplyvňuje výsledky nepríbuzenských TKB na našom pracovisku.

**Materiál a metódy:** Retrospektívne sme analyzovali výsledky u 138 pacientov po TKB od nepríbuzného dárcu v období od februára 1999 do mája 2014 a porovnali stupeň HLA zhody medzi darcom a príjemcom s výsledkami TKB ku 31. 8. 2014. 88 pacientov malo úplnú zhodu s darcom (zhoda 10/10), 50 pacientov dostalo štep od nie úplne zhodného dárcu: 41 s HLA zhodou 9/10 (tj. 1 antigénovou /alelovou nezhodou) a 9 so zhodou 8/10 (tj. 2 nezhodami). Skupiny pacientov s HLA zhodou 10/10, 9/10 a 8/10 boli porovnateľné vo veku, v zastúpení primárnej diagnózy a v použití periférnej krvi ako zdroja krvotvorných buniek u väčšiny pacientov. Medián veku pacientov v celom súbore bol 37 rokov (18-68). AML/ALL bola indikáciou pre TKB u 84 pacientov, CML/MPN u 17 pacientov, MDS u 18 pacientov, SAA/PNH u 9 pacientov, MM/CLL/lymfóm u 10 pacientov. Medián sledovania pacientov bol 12, 11, resp. 8 mesiacov po zhode 10/10, 9/10, resp. 8/10.

**Výsledky:** Medián času do príhody štěpu (Neu nad 0,5 G/l) bol 18 (11-51) dní pri HLA zhode 10/10, 16 (13-32) dní pri zhode 9/10 a 20 (14-21) dní pri 8/10. Štep neprihojilo 8 vs 0 vs 2 pacienti po zhode 10/10 vs 9/10 vs 8/10. Akútna GvHD stupňa II-IV sa vyskytla u 32% pri zhode 10/10 vs 54% (pri 9/10) vs 75% (pri 8/10) pacientov (p=0,01), chronická GvHD u 26% vs 41% vs 43% (p=0,2). Relaps ochorenia bol u 24/83 (29%) hodnotiteľných pacientov s HLA zhodou 10/10, u 7/39 (18%) hodnotiteľných pacientov so zhodou 9/10 a u 2/8 (25%) hodnotiteľných pacientov

so zhodou 8/10 ( $p=0,41$ ). K 31.8.2014 žije 49/88 (56%) pacientov po TKB od darcu s HLA zhodou 10/10, 18/41 (44%) po transplantácii od darcu s 1 nezhodou a 4/9 (44%) od darcu s 2 nezhodami v HLA. Pravdepodobnosť 5-ročného prežívania (podľa Kaplan-Meiera) pacientov s HLA zhodou s darcom 10/10, 9/10 a 8/10 je 50%, 40% a 44% ( $p=0,254$ ). Záver: 1 alebo 2 antigénové / alelové nezhody medzi darcom a príjemcom signifikantne zvyšujú výskyt akútnej GvHD, nesignifikantne zvyšujú výskyt chronickej GvHD, ale nemajú nepriaznivý vplyv na prihojenie štepu, incidenciu relapsu ochorenia a prežívanie pacientov po alogénnej nepríbuzenskej TKB.

### 3. OPTIMÁLNE POUŽITIE RASTOVÉHO FAKTORA GRANULOPOÉZY (G-CSF) PO AUTOLÓGNEJ TRANSPLANTÁCII KRVOTVORNÝCH BUNIEK

*F. Al Sabty, M. Mistrík, M. Hrubíško, E. Bojtárová, J. Martinka, A. Bátorová*

Klinika hematológie a transfuziológie, LF UK, SZU a UN Bratislava, Nemocnica sv. Cyrila a Metoda

**Úvod:** G-CSF po autológnej transplantácii krvotvorných buniek (autoTKB) skráti dobu neutropénie a zrýchli prihojenie štepu, čo má za následok zníženie morbidita a mortality súvisiacej s dlhodobou neutropéniou. Neutropénia >7 dní zvyšuje riziko mykotických infekcií a je indikáciou na použitie antimykotickej profylaxie. Do teraz neexistuje žiadny konsenzus na optimálne použitie G-CSF po autoTKB, väčšina štúdií boli vykonané na malom počte pacientov a významne sa líšili v demografických údajoch pacientov, G-CSF režime, dávkovaní a v ďalších faktoroch.

**Cieľ:** retrospektívna štúdia na zhodnotenie účinnosti skoré verzus oneskorené aplikácie G-CSF po autoTKB u pacientov s lymfoidnými malignitami.

**Pacienti a metódy:** Súbor našich pacientov tvorí 117 pacientov s lymfoidnými malignitami, ktorí podstúpili autoTKB na Klinike hematológie a transfuziológie v Bratislave v období od januára 2009 do júla 2014. 43 pacienti dostali G-CSF (filgrastím, 5 µg/kg s.c.) neskôr (6.-8. deň) po autoTKB a 74 pacienti dostali G-CSF (filgrastím, 5 µg/kg s.c.) skôr (3.-4. deň) po autoTKB. Všetci pacienti dostali štandardný prípravny režim pre dane ochorenie a štandardnú podpornú liečbu vrátane liečby febrilnej neutropénie. Štatistická analýza bola vykonaná pomocou štatistického softveru IBM SPSS v. 20.

**Výsledky:** Ťažká neutropénia ( $ANC < 0,5 \times 10^9$ ) a veľmi ťažká neutropénia ( $ANC < 0,1 \times 10^9$ ) viac ako 7 dní bola zaznamenaná u 34 (81%) a 25 (61%) pacientov ktorí dostali G-CSF neskôr ( $RR = 4,8$ ; 95%  $CI = 2,7 - 8,4$ ), a u 11 (17%) a 2 (4%) pacientov ktorí dostali G-CSF skôr ( $RR = 15$ , 95%  $CI = 3,9 - 63$ ). Medián čas do vzostupu leukocytov nad  $1 \times 10^9/l$ , granulocytov nad  $0,5$  a  $0,1 \times 10^9/l$  bol 6, 5 a 4 dni u pacientov ktorí dostali G-CSF skôr a 7, 7 a 5 dni u pacientov ktorí dostali G-CSF neskôr ( $P < 0,001$ ). Medián trvania hospitalizácie bol 19 (15-28) dní v prvej skupine (neskorá aplikácia G-CSF) a 16 (11-23) dní v druhej skupine (skorá aplikácia G-CSF),  $P = 0,001$ ; 95%  $CI = 2,02 - 4,17$ . Výskyt febrilnej neutropénie bol rovnaký v oboch skupinách ( $p = 0,53$ ), ale výskyt mykotickej infekcie a realizácie HRCT vyšetrenia pľúc bol vyšší v skupine pacientov, ktorí dostali oneskorené G-CSF ako v skupine pacientov, ktorí dostali G-CSF skôr (19% vs. 3%,  $p = 0,005$ ) a (23% vs. 6%,  $p = 0,007$ ).

**Záver:** Včasná aplikácia G-CSF (3.-4. deň) po autoTKB zrýchľuje prihojenie štepu, skráti dobu neutropénie, znižuje riziko infekčných komplikácií a hlavne mykotickej infekcie, skráti dobu hospitalizácie a znižuje celkove náklady na liečbu.

### 4. KOMPLIKÁCIE U PACIENTOV S AKÚTNOU LYMFLOBLASTOVOU LEUKÉMIOU SPOJENÉ S PODÁVANÍM INDUKČNEJ CHEMOTERAPIE PODĽA PROTOKOLU GMALL

*L. Sopko, M. Mistrík, A. Bátorová*

Klinika hematológie a transfuziológie LF UK, SZU a UN Bratislava

**Úvod:** Navodenie remisie u pacientov s akútnou lymfoblastovou leukémiou (ALL) je náročný terapeutický proces pozostávajúci z opakovaného podania kombinovanej chemoterapie a rádioterapie. Aj keď komplikácie sa môžu objaviť v ktorejkoľvek liečebnej fáze, obdobie podávania indukčnej chemoterapie (ICHT) je zaťažené vysokým výskytom komplikácií súvisiacich s pancytopeniou a s podávanou liečbou.

**Pacienti a metódy:** V našej retrospektívnej štúdií sme vyhodnotili výskyt komplikácií u pacientov s ALL ( $n = 32$ ) pri podávaní fázy I. ICHT podľa protokolu vypracovaného Nemeckou pracovnou skupinou pre liečbu ALL (GMALL).

Od 1.5.2008 do 31.7.2014 bolo na našom pracovisku liečených 32 pacientov s ALL vo veku od 18 do 60 rokov (medián 32). Liečebná schéma pozostávala z predfázy v zložení dexametazón (DXM) v dávke  $10 \text{ mg/m}^2$  (D1-3) a cyklofosfamid ( $200 \text{ mg/m}^2$  D3-5). Samotná fáza indukcie I. bola v zložení: DXM ( $10 \text{ mg/m}^2$  D6-4 a D13-16), vincristín 2 mg (D6,13,20) daunorubicín ( $45 \text{ mg/m}^2$  D6+7 a 13+14), asparagináza (ASP) v dávke  $5000 \text{ IU/m}^2$  (D13-26). G-CSF sme podávali od dňa +6. V prípade bcr-abl pozitIVITY bola podávaná sprievodná liečba imatinibom v dávke 600 mg od D+6. Rituximab v dávke  $375 \text{ mg/m}^2$  bol podaný pri expresii CD20 v deň 6. U pacientov nad 55 rokov boli dávky CHT redukované podľa odporúčanií.

**Výsledky:** U 2 pacientov (6,2%) bolo podanie ICHT sprevádzané len koagulopatiou pri podávaní ASP. U 11 pacientov (34,3%) sa vyskytli menej závažné komplikácie, ktoré nevyžadovali prerušenie ICHT. U 15 pacientov (35,7%) sa vyskytli komplikácie, kedy bolo nutné CHT ukončiť a u 4 pacientov sa vyskytli (12,5%) fatálne komplikácie.

K výskytu závažných komplikácií dochádzalo vždy súbežne s podávaním ASP (medián 19 deň, 13-25 deň). Najčastejším dôvodom prerušenia liečby bol septický šok  $n = 12$  (37,5%). Príčinou úmrtí bolo v 2 prípadoch respiračné zlyhanie pri ťažkej pneumónii, v jednom prípade ťažká sepsa a v jednom prípade fatálne krvácanie do GIT.

Menej závažnou komplikáciou bola febrilná neutropénia  $n = 8$  (25%), flegmóna  $n = 1$  (3,1%), hypercholesterolémia  $n = 1$  (3,1%) a subileus  $n = 1$  (3,1%).

**Záver:** Podávanie ICHT podľa protokolu GMALL u pacientov s ALL je často spojené s komplikáciami, ktoré nezriedka končia fatálne.

### 5. PROGRAM TRANSPLANTÁCIÍ KRVOTVORNÝCH BUNIEK NA KHAT V BRATISLAVE

*M. Mistrík, E. Bojtárová, F. Al Sabty, D. Horváthová, M. Hrubíško, E. Demečková, M. Zwiewka, B. Czako, M. Bánoczká, D. Stenická, M. Kušíková, L. Sopko, J. Martinka, A. Bátorová*

Klinika hematológie a transfuziológie LF UK, SZU a UN Bratislava

**Cieľ práce:** predstavenie transplantáčnej činnosti Kliniky hematológie a transfuziológie v Bratislave (KHAT).

**Metódy:** Analýza transplantácií uskutočnených v rokoch 1989 - 2014 na KHAT v Bratislave.

**Výsledky:** Uskutočnených bolo 330 autológnych, 324 príbuzenských (2 haplo identické transplantácie) a 153 nepríbuzenských transplantácií spolu 807 transplantácií krvotvorných buniek. Najkratší medián času od diagnózy do transplantácie bol v prípade aplastických anémii (AA) (79 dní), najdlhší v prípade chronickej lymfocytovej leukémie (CLL) (1721). Regenerácia hemogramu a s tým súvisiaca dĺžka hospitalizácie po transplantácii je najkratšia v prípade MM (13 dní), najdlhšia v prípade paroxyzmálnej nočnej hemoglobínúrie (PNH) (35 dní). Náročnosť na podávanie transfúzií je najnižšia v prípade MM, najvyššia v prípade AA a PNH. Pacienti sú po transplantácii sledovaní v dvoch transplantáčnych a dvoch „myelómových“ ambulanciách. Z analyzovaných príčin úmrtia je na prvom mieste pre autológny transplant relaps ochorenia, pre alogénny sú v popredí infekčné komplikácie a akútna GvHD.

**Záver:** Po všetkých stránkach sa ako najmenej komplikované javia autológne transplantácie pacientov s MM (peritransplantačná mortalita 2%). Z hľadiska suportívnej potransplantačnej liečby patria medzi najnáročnejšie ochorenia CLL, AA, MDS, PNH a OMF.

## 6. TRANSPLANTÁCIA KRVOTVORNÝCH BUNIEK NA KHAT BRATISLAVA

V. Jarolíková

<sup>1</sup>Klinika hematológie a transfúziológie LF UK, SZU a UN Bratislava, Nemocnica sv. Cyrila & Metoda

Transplantácia krvotvorných buniek/TKB je vysoko špecializovaná liečebná metóda, pri ktorej sa narušená alebo zničená krvotvorba nahrádza zdravou krvotvorbou darcu. Táto liečebná metóda sa využíva u stále väčšieho počtu chorých s onkohematologickými malignitami, takisto pri liečbe vrodených ochorení krvotvorby, metabolizmu a imunity. Transplantácie môžeme rozdeliť na alogénne, autológne a syngénne. Zdrojom buniek môže byť kostná dreň, periférne krvotvorné bunky a pupečníková krv. Transplantácia je veľmi náročný medicínsky výkon, prináša so sebou zvýšenú záťaž pre pacienta a väčšie nároky na zdravotnícky personál. Jej 3 fázy (predtransplantačná, peritransplantačná a potransplantačná) majú svoje špecifiká, môžu byť spojené s rôznymi komplikáciami a dyskomfortom. Počas hospitalizácie v Transplantačnom centre pacient absolvuje okrem samotnej transplantácie aj intenzívnu chemo-, hemo- a antimikrobiálnu terapiu. Na prevenciu vzniku GvHD sa podávajú imunosupresíva. Nezastupiteľné miesto v liečbe transplantovaných (imunokompromitovaných) pacientov má podávanie intravenózných imunoglobulínov (IVIG). Počas prvých 3 mesiacov po transplantácii sa vnútrožilové imunoglobulíny podávajú v pravidelných 7-10 dňových intervaloch v odporúčanej dávke 0,5 g/kg váhy pacienta. Liečba je náročná etapa v živote chorého, ktorá je spojená s dlhotrvajúcou rekonvalescenciou a obmedzeniami pre samotného pacienta.

Personál KHaT LF UK, SZU, UNB sa snaží pacientom čo najviac spríjemniť ich liečebný pobyt na klinike. Staráme sa o prostredie v ktorom trávia veľa času, snažíme sa im vychádzať v ústrety v sociálnej oblasti, pri kontakte s rodinou a úradmi. Veľkým prínosom pri modernizácii KHaT predstavuje Nadácia Leukémie. Len vďaka prispievateľom do nadácie si Transplantačné centrum, JIS a celý ambulatný úsek drží svoj vysoký štandard.

Práca približuje priebeh transplantácie ako aj prostredie transplantáčného centra KHaT.

*Podporené z edukačného grantu spoločnosti Baxter Slovakia s.r.o.*

## 7. CAMELIA ČESKÁ REPUBLIKA A SLOVENSKO V PROJEKTU: THE EUROPEAN TREATMENT OUTCOME STUDY (EUTOS) PRO CML

K. Indrák<sup>1</sup>, Z. Sninská<sup>2</sup>, E. Faber<sup>1</sup>, M. Karas<sup>3</sup>, J. Voglová<sup>4</sup>, L. Demitrovičová<sup>5</sup>, J. Chudej<sup>6</sup>, I. Markuliak<sup>7</sup>, E. Cmunť<sup>8</sup>, S. Palášthy<sup>9</sup>, N. Štecová<sup>10</sup>, E. Tóthová<sup>11</sup>, M. Jarošová<sup>1</sup>, K. Steinerová<sup>3</sup>, L. Copáková<sup>5</sup>, I. Skoumalová<sup>1</sup>, P. Rohoň<sup>1</sup>, E. Mikušková<sup>5</sup>, A. Kašková<sup>11</sup>, P. Jindra<sup>3</sup>, I. Marešová<sup>1</sup>, T. Pavlík<sup>12</sup>, Z. Zbožínková<sup>12</sup>, L. Dušek<sup>12</sup>, J. Mužík<sup>12</sup>

Kliniky hematologie Fakultních nemocnic: Olomouc<sup>1</sup>, Plzeň<sup>3</sup>, Hradec Králové<sup>4</sup>, VFN Praha<sup>8</sup>, Institut biostatistiky a analýz, MU Brno<sup>12</sup> – ČR, Oddelenia hematológie Fakultných nemocnic: Bratislava<sup>2</sup>, Národný onkologický ústav Bratislava<sup>5</sup>, Martin<sup>6</sup>, Ban. Bystrica<sup>7</sup>, Prešov<sup>9</sup>, Klinika hematológie Košice<sup>10</sup>, HEMKO s.r.o., Košice<sup>11</sup> – SR

Projekt CAMELIA (Chronická Myeloidní Leukemia) byl zahájen v roce 2005. Do konce roku 2013 byla shromážděna data 1,344 nemocných. CAMELIA participuje v rámci projektu EUTOS Evropské leukemické sítě (ELN) na dvou významných studiích.

Pro získání prvních panevropských dat o epidemiologii, léčbě a výsledcích léčby CML inicioval EUTOS prospektivní populační studii nově diagnostikovaných dospělých nemocných v Evropě. Data byla sbírána od ledna 2008 do prosince 2012. Na studii se podílelo 22 skupin z 20 Evropských zemí. Data 2,957 nemocných ve věku  $\geq 20$  roků byla získána z oblastí s populací 92,5 milionů obyvatel. Analýza ukázala medián věku 56 roků a 54 % sestavy tvořili muži. Průměrná incidence výskytu CML byla 1,0/100 000 obyvatel a rok (0,89 u žen a 1,12 u mužů). V České republice byla incidence CML 1,21/100 000 a na Slovensku 1,06/100 000. Incidence onemocnění stoupala s věkem. Do 30 let věku byla 0,5/100 000 obyvatel a ve věku nad 70 roků se více než ztrojnásobila. 94,3 % nemocných bylo diagnostikováno v chronické fázi, 3,6 % v akcelerované fázi a 2,2 % v blastickém zvratu. 40 % nemocných bylo starších 60ti let, 46 % mělo při diagnóze CML hmatnou splenomegálii, u 15 % přesahovala slezina 10 cm pod levý oblouk žeberní. Vysoké riziko mělo dle EUTOS skóre 11,6 % nemocných a různý stupeň komorbidit 26,6 % nemocných.

Cílem druhé velké studie – „Out-Study registry EUTOS“ bylo zjistit, jak se liší struktura a výsledky léčby imatinibem v první linii u nemocných nezařazených do klinických studií (registrovaných v letech 2002-2006) od nemocných zařazených do klinických studií. Studie se účastnilo 8 zemí. Bylo do ní zařazeno 1290 nemocných. 93 % bylo v chronické fázi CML. 217 (16,8 %) nemocných bylo z České republiky a 99 (7,7 %) bylo ze Slovenska. V první fázi byly srovnány základní klinické a laboratorní údaje a výsledky cytogenetiky. Poměr mužů a žen byl 52:48; medián věku 49 let (18-85); počet leukocytů  $90 \times 10^9/l$  (3-960); počet trombocytů  $382 \times 10^9/l$  (13-5600); hemoglobin 120 g/l (40-180); průměrný počet blastů 1 %, eozinofilů 2 % a basofilů 3 %. Vysoké riziko dle EUTOS skóre mělo 10-17 % nemocných (v ČR 17 % a na Slovensku 15 %). Větší rozdíly mezi jednotlivými zeměmi byly zjištěny při analýze cytogenetických vyšetření.



## 8. PROGNOSTICKÉ INDEXY U CHRONICKÉ MYELOIDNÍ LEUKEMIE - HISTORIE A SOUČASNOST

E. Faber<sup>1</sup>, J. Fürstová<sup>2</sup>, T. Fürst<sup>3</sup>, P. Rohoň<sup>1</sup>, I. Skoumalová<sup>1</sup>,  
A. Kuba<sup>1</sup>, M. Divoká<sup>1</sup>, M. Jarošová<sup>1</sup>, K. Indrák<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hemato-onkologická klinika FN a LF UP v Olomouci

<sup>2</sup>1. LF UK Praha

<sup>3</sup>Katedra matematické analýzy a aplikací matematiky PřF UP v Olomouci, ČR

První pokusy o odhad prognózy nemocných s chronickou myeloidní leukémií (CML) se datují do počátku 80. let, kdy své analýzy publikovali Tura a Cervantes. Jejich indexy, podobné jako Kantarjianův, se však příliš neosvědčily. V roce 1984 publikoval mezinárodní tým vedený Sokalem multivariační analýzu 813 pacientů, jejímž výsledkem bylo poměrně složité vypočítávané skóre odvozené z fyzikálního vyšetření sleziny a několika parametrů krevního obrazu. Na rozdíl od předešlých je Sokalův index i po 30 letech stále jedním z nejlepších způsobů, jak při diagnóze odhadnout prognózu nemocných s CML, ať už jsou léčeni chemoterapií, interferonem nebo inhibitory tyrosinové kinázy. Následně se Hasford pokusil vytvořit 2 skórovací systémy, které měly pomoci lépe odhadnout prognózu nemocných léčených interferonem, nicméně se sporným výsledkem. Snaha evropských statistiků sdružených v European Leukemia Net vyústila v roce 2011 v publikaci skóre EUTOS, vycházejícího z analýzy 2060 pacientů léčených inhibitory tyrosinové kinázy. EUTOS skóre používá velmi jednoduchého výpočtu z procenta periferních basofilů a velikosti sleziny, aby rozdělilo pacienty na dvě skupiny podle pravděpodobnosti dosažení kompletní cytogenetické odpovědi po roce léčby. Index, který poměrně špatně identifikuje pacienty se zlou prognózou a není také optimální pro odhad jejich přežití, vyvolal kritickou odezvu v anglosaských zemích. Jak si nedávno správně všimli korejsí autoři, pacient může být podle různých systémů zařazen do různých rizikových skupin. O tento fakt se opírá naše analýza 194 netransplantovaných pacientů s CML léčených v Olomouci inhibitory tyrosinové kinázy. 117 mužů a 77 žen s mediánem věku 53 let (věkové rozpětí 17-88 let) bylo léčeno po dobu 90 měsíců (medián). 74 (38 %) pacientů bylo předléčeno interferonem. Námi navržené skóre, které kombinuje hodnoty Sokalova, Hasfordova a EUTOS skóre, odděluje s vysokou statistickou významností 3 skupiny pacientů s různou pravděpodobností celkového přežití (OS log-rank test  $p=0,0005$ ) a přežití bez události (EFS log-rank test  $p<0,0001$ ). V obou případech (OS i EFS) je predikční síla námi navrženého skóre lepší než u všech dosavadních prognostických skóre. Je třeba zdůraznit, že nové skóre neobsahuje žádné parametry, jejichž kritické hodnoty („cut-off“) by byly přizpůsobeny („nařizovány“) naší skupině pacientů. Nyní plánujeme náš skórovací systém validovat na databázi CAMELIA.

Podpořeno grantem IGA MZ ČR NT12218-4/2011.

## 9. LIEČBA NILOTINIBOM V 1. A ĎALŠÍCH LÍNIÁCH LIEČBY U PACIENTOV S CML - VÝSLEDKY Z REGISTRA CAMELIA

Z. Sninská<sup>1</sup>, L. Demitrovičová<sup>2</sup>, E. Mikušková<sup>2</sup>, N. Štecová<sup>3</sup>,  
E. Tóthová<sup>4</sup>, J. Chudej<sup>5</sup>, I. Markuljak<sup>6</sup>, S. Palášthy<sup>7</sup>, K. Indrák<sup>8</sup>,  
E. Faber<sup>8</sup>, M. Jarošová<sup>8</sup>, J. Voglová<sup>9</sup>, K. Steinerová<sup>10</sup>, M. Karas<sup>10</sup>,  
E. Cmunt<sup>11</sup>, L. Dušek<sup>12</sup>, Z. Zbožínková<sup>12</sup>, J. Mužík<sup>12</sup>, M. Mistrík<sup>1</sup>,  
A. Bátorová<sup>1</sup>

Kliniky hematologie a transfuziologie UN: Bratislava<sup>1</sup>, Košice<sup>3</sup>,  
Martin<sup>5</sup>, Národný onkologický ústav Bratislava<sup>2</sup>, HEMKO s.r.o.  
Košice<sup>4</sup>, Hematologické oddelenie FNŠP Banská Bystrica<sup>6</sup>,  
Oddelenie klinickej hematológie FNŠP Prešov<sup>7</sup> - Slovensko; Kliniky  
hematologie Fakultních nemocnic: Olomouc<sup>8</sup>, Hradec Králové<sup>9</sup>,  
Plzeň<sup>10</sup>, VFN Praha<sup>11</sup>, Ústav biostatistiky a analýz, MU Brno<sup>12</sup>  
- ČR

Projekt CAMELIA (Chronická Myeloidná Leukémia) bol zahájený v roku 2005. V práci sa venujeme pacientom liečeným nilotinibom v 1. a ďalších líniách liečby. Údaje sme zozbierali z registra Camelia s participujúcimi 7 slovenskými a 3 českými centrami. Analyzovali sme pacientov liečených nilotinibom v prvej (76 pacientov) a druhej línií (180 pacientov).

76 pacientov liečených nilotinibom v prvej línií bolo vo veku 20-80 rokov (medián 50), 58 % bolo mužov. Vyše 97 % pac. bolo v chronickej fáze. Podľa Sokalovho, resp. Hasfordovho indexu bolo 26,3, resp. 39,5 % nízko, 35,5, resp. 39,5 % stredne a 38,2, resp. 21,1 % vysoko rizikových. Podľa EUTOS indexu bolo 82,9 % pacientov v nízkom a 17,1 % vo vysokom riziku. Liečba nilotinibom trvala 0,1-70 mesiacov (medián 12,4). Optimálnu odpoveď dosiahol po 3 mesiacoch 58 % pacientov, po 6 mesiacoch 77,4 % a po 12 mesiacoch 47 %. V liečbe nilotinibom ďalej pokračuje 81,6 % pacientov. Najčastejšími dôvodmi ukončenia liečby boli nežiaduce účinky a molekulárna alebo genetická progresia. Zomreli 4 pacienti, z nich len 1 z dôvodu progresie ochorenia.

180 pacientov liečených nilotinibom v 2. a ďalších líniách bolo vo veku 15-80 rokov (medián 52), 55 % bolo mužov. V čase diagnózy bolo 94,4 % pac. v chronickej fáze, 3,9 % v akcelerovanej a 1,7 % v blastovej fáze. Podľa Sokalovho, resp. Hasfordovho indexu bolo 30,6, resp. 35,6 % nízko, 33,9, resp. 40,6 % stredne a 30,6, resp. 18,9 % vysoko rizikových. Podľa EUTOS indexu bolo 78,9 % pacientov v nízkom a 16,1 % vo vysokom riziku. Pred zahájením liečby nilotinibom bola väčšina pacientov liečených imatinibom, niektorí aj dasatinibom. Medzi najčastejšie dôvody zmeny liečby na nilotinib patrili molekulová alebo cytogenetická progresia, nežiaduce účinky a progresia do akcelerovanej alebo blastovej fázy. Liečba nilotinibom trvala celkovo 0,3-89,1 mesiacov (medián 19,7). Optimálnu odpoveď dosiahol po 3 mesiacoch 48 % pacientov, po 6 mesiacoch 2 % a po 12 mesiacoch 52 %. V liečbe nilotinibom ďalej pokračuje 58 % pacientov. Najčastejšími dôvodmi ukončenia liečby boli nežiaduce účinky, molekulárna alebo genetická progresia a progresia do akcelerovanej alebo blastovej fázy. Zomrelo 24 pacientov, z nich 16 z dôvodu progresie základného ochorenia.

Register CAMELIA má veľký význam v hodnotení liečby a liečebných odpovedí u pacientov s CML.

## 10. METABOLOMICKÉ PROFILOVÁNÍ LEUKOCYTŮ A PLAZMY U PACIENTŮ S CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKÉMIÍ

R. Karlíková<sup>1</sup>, E. Faber<sup>2</sup>, K. Mičová<sup>1</sup>, M. Galoczková<sup>1</sup>, H. Janečková<sup>1</sup>, J. Šíroková<sup>1</sup>, A. Kalivodová<sup>1</sup>, D. Friedecký<sup>1</sup>, T. Adam<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratoř metaboliky, Ústav molekulární a translační medicíny, Lékařská fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci

<sup>2</sup>Hemato-onkologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc

**Úvod:** Metabolomika poskytuje jedinečný přístup pro interpretaci komplexních hmotnostně spektrometrických analýz s cílem porozumět změnám v metabolických drahách. Práce je zaměřena na sledování vlivu tyrosinkinázových inhibitorů na leukocyty a plasmu u pacientů s CML.

**Metody:** Pro studii byly vybrány kontrolní leukocyty a plazmy zdravých jedinců (N=10), pacientů před léčbou (N=9), pacientů léčených hydroxyureou (n=5), pacientů léčených imatinibem (n=24), dasatinibem (n=8) a nilotinibem (n=10). Leukocyty byly izolovány z plné krve a metabolity byly extrahovány směsí chloroform / metanol / voda. Plazma byla před analýzou deproteinována metanolem. Byla provedena cílená metabolická analýza 400 metabolitů za použití vysokoúčinné kapalinové chromatografie ve spojení s tandemovou hmotnostní spektrometrií a necílená metabolická analýza za použití hmotnostního spektrometru Orbitrap. Metabolity byly detekovány v módu vícenásobného reakčního monitoringu, kvantifikovány v software MultiQuant a statisticky vyhodnoceny metabolickým postupem v R programovacím jazyku se statistickými a metabolickými balíčky.

**Výsledky:** Ve vzorcích plazem a leukocytů bylo nalezeno cílenou metabolickou analýzou celkem 150/130 metabolitů, které byly identifikovány u všech vzorků. Studované skupiny kontrol a pacientů byly odděleny jak nesupervizovanými tak i supervizovanými statistickými metodami (PCA, PLS-DA, OPLS-DA, analýza klastrů). Na základě těchto statistických přístupů byly popsány a interpretovány signifikantní změny v metabolických drahách (metabolismus purinů, pyrimidinů, aminokyselin a dalších).

**Závěr:** V této studii byl definován metabolom leukocytů a plazem a byly sledovány změny v metabolismu u všech studovaných skupin pacientů ve srovnání se zdravými kontrolami.

*Poděkování: IGA MZ ČR NT12218, CZ.1.05/2.1.00/01.0030, CZ.1.07/2.3.00/30.0004*

## 11. SÚČASNÁ DIAGNOSTIKA A LIEČBA ESENCIÁLNEJ TROMBOCYTÉMIE NA SLOVENSKU

M. Hrubíško

Klinika hematológie a transfuziológie, LF UK, SZU a UN Bratislava

Esenciálna trombocytémia (ET) je myeloproliferatívna neoplázia (MPN), ktorej diagnostika a liečba sa v posledných 10 rokoch výrazne mení. Od diagnózy (dg.) *per exclusionem*, po vylúčenie iných príčin trombocytózy a po vylúčení iných MPN, pokiaľ boli trombocyty (Tr) extrémne vysoké > 1000 G/l (*Dameshek*), sa dg. postupne spresňovala a táto hranica klesala, najprv na 600 G/l (*podľa Polycytemia vera study group*) až na v súčasných 450 G/l (*WHO klasifikácia*). Ďalším spresnením dg. MPN bolo rutinné vyšetrovanie mutácie génu *bcr/abl*, typického pre chronickú myelocytovú leukémiu (CML). MPN sa tak rozdelili na 2 skupiny – Ph pozitívne (CML) a Ph negatívne MPN. Druhá skupina tak zostala „zberným košom“ pre všetky MPN iné ako CML (t.j. polycytemia vera – PV, primárna myelofibróza – PMF a ET). Objav mutácie Janusovej kinázy Jak2 V617F *Královicsom & al.*

v r. 2005 pomohol pri dg. PV – až 99 % pacientov s PV má túto mutáciu. Pre spresnenie dg. ET a PMF však nebola doposiaľ táto mutácia rozhodujúca, keďže pre cca 50 % chorých, ktorí ju nemali, zostali ET a PMF stále dg. *per exclusionem*. Neprítomnosť konkrétnej génovej prestavby však neznamená žiadnu, ale neznámu mutáciu. Po zistení, že časť pacientov (asi 5 %) má mutáciu v MPL géne, nedal na seba dlho čakať ani objav mutácie v exóne 9 génu pre calretikulín (CALR) (*Klampfl 2013*), ktorá je prítomná asi u 25 % pacientov s ET a 40 % pacientov s PMF. V oboch dg. ide o prognosticky najpriaznivejšiu mutáciu.

Aj liečba ET zaznamenala výrazný pokrok. Po mutagénnych alkylačných látkach sa novým cytostatikom v liečbe ET stal antimetabolit hydroxyurea, o ktorej sa dlho myslelo, že nemá mutagénne účinky. Avšak dlhodobé sledovanie ukázalo zhruba 15 % prípadov prechodu do akútnej leukémie po 15 rokoch a 20 % po 20 rokoch. Vyšší je aj výskyt solidných, najmä kožných nádorov (*Kissová & al., 2014*). Určité nádeje sa vkladali do interferónu (IFN), ktorý u časti chorých dokázal navodiť dlhodobé remisie, u niektorých dokonca pretrvávajúce aj po vysadení. Ide však o „*off label*“ liečbu a problémom je neznášanlivosť u niektorých pacientov. Zavedenie anagrelidu do liečby ET znamenalo prelom, keďže ide o necytostatickú, nemutagénnu, selektívne antitrombocytovú látku, ktorá nemá vplyv na ostatné krvinky. To by malo zmeniť konzervatívne algoritmy liečby ET, keďže z opatrnosti pred použitím mutagénnych látok sa nízkorizikóvi pacienti kedysi neliečili až do prvej cievej príhody. Teraz však máme po ruke nemutagénny liek, takže nie je potrebné liečbu odkladať. Naopak, výsledky ukazujú, že vysoké hodnoty Tr ako aj trombóza pred liečbou sú rizikovými faktormi trombózy aj v priebehu liečby, takže váhanie so včasnou redukciou počtu trombocytov nie je namieste. V tomto sa stredo európsky prístup odlišuje od západoeurópskeho, ktorý lipne na neskorej liečbe ET, a to mutagénnou hydroxyureou. Po skončení klinických štúdií bude pravdepodobne obohatením liečebných možností pri ET aj pegylovaný IFN, od ktorého si môžeme sľubovať lepší znášanlivosť.

## 12. POLYCYTÉMIA VERA - VIEME JU SPRÁVNE LIEČIŤ?

A. Hatalová, A. Bátorová

Klinika hematológie a transfuziológie LF UK, SZU a UN Bratislava

Polycytemia vera (PV) – je klonálne ochorenie pluripotentnej krvotvornej kmeňovej bunky, pri ktorom sa v cirkulácii akumuluje fenotypicky normálne erytrocyty, granulocyty a trombocyty. PV je najčastejšia Ph negatívna chronická myeloproliferatívna neoplázia (MPN) s ročnou incidenciou asi 2 prípady/100 000. Ide o ochorenie dospelého veku, jedinci do 40 rokov však tvoria len 5 %. PV sa spája s vyššou mortalitou, medián prežívania je 10 až do 20 rokov. Etiológia PV známa nie je, v patogenéze majú význam dva aspekty – klonalita a nezávislosť od endogénneho erytropoetínu. Z genetických abnormalít pri PV má význam získaná bodová mutácia JAK2V617F, zisťovaná až u 98 % pacientov. 20 % pacientov s pravou polycytemiou nemá v čase diagnózy žiadne príznaky. Ak sa choroba manifestuje, do popredia sa dostávajú symptómy z hyperviskozity, zvýšeného metabolizmu, uvoľňovania histamínu a mikrovaskulárnej vazomotorickej instability. Trombózu vyvinie v 20 – 40 % pacientov, krvácanie 5 – 10 % pacientov. Klinicky závažné sú hlboké žilové trombózy v lokalizácii: trombózy mozgových sínusov a trombózy v splachnickej oblasti (SVT) – trombóza portálnej vény (PVT), trombóza hepatických vén (Budd – Chiariho syndróm) a mezenterálne trombózy. Z hemoragických komplikácií sú pri pravej polycytemii najčastejšie epistaxa (15 – 20 %). Liečebné opatrenia musia byť účinné v prevencii týchto komplikácií.

Flebotómia ako jediné liečebné opatrenie nemôže eliminovať trombotické udalosti. Z myelosupresívnej liečby disponujeme hydroxyureou, ktorej dlhodobé užívanie zvyšuje riziko sekundárnych malignít a riziko transformácie PV do AL. Interferón (IFN)  $\alpha$  v liečbe PV dokazuje efektívnosť už viac než 20 rokov. Liečba IFN- $\alpha$  je nelekemogénna, redukuje veľkosť klonu s možnou a cytogenetickou remisiou. Toxicita, sa pri rešpektovaní nízkych dávok redukuje na 15%. Pegylovaná forma IFN je efektívnejšia pri navodení kompletnej hematologickej a molekulej odpovede s nižším toxickým potenciálom. JAK1/2 inhibitory sú dnes rutinnou súčasťou liečby myelofibrózy, no aj v liečbe PV majú svoje miesto pri redukcii splenomegálie a ovplyvnení príznakov z hypekatabolizmu. Kombinácia IFN a JAK1/2 inhibítora sa overuje v klinických štúdiách, výsledky sú sľubné. Literárne údaje v práci dopĺňame klinickými a laboratórnymi nálezmi z pozorovania priebehu ochorenia u 33 pacientov diagnostikovaných podľa WHO kritérií z roku 2008.

Hlavnými príčinami morbidít a mortality pacientov s PV sú trombohemoragické komplikácie, myelofibróza a transformácia do akútnej leukémie. Manažment PV nesmie zvyšovať riziko obávaných komplikácií, a má zabezpečiť pacientovi bezpečné dlhodobé prežitie.

### 13. VÝVOJ TRANSFUZNÍ SLUŽBY V ČESKÉ REPUBLICE 1989-2013

*P. Turek*

Thomayerova nemocnice Praha, ČR

Transfuzní službu v ČR zajišťujú dva principiálne odlišné typy zariadení. Väčšina zariadení transfuzní služby (ZTS) produkujúcich transfuzní prípravky a také plazmu pro průmyslové zpracování je součástí nemocnic anebo je na nemocnice nepřímou napojena. Počet zariadení, ktorá odebírajú krv a její složky pro transfuzní účely se v průběhu času výrazněji nemění, roste však počet zariadení, která odebranou krv sama nezpracovávají a odesílají ji k vyšetření a dalšímu zpracování do jiného/většího ZTS. Krevní banky, které dodávají transfuzní přípravky klinickým oddělením, jsou buď součástí nemocničních ZTS, nebo jsou umístěny ve větších nemocnicích, které vlastní transfuzní oddělení nemají. Druhou složku transfuzní služby tvoří v současnosti samostatná plazmaferetická centra, která dodávají odebranou plazmu výlučně k průmyslovému zpracování. Krev a její složky jsou odebírány od dobrovolných neplacených dárců, plazmaferetická centra obvykle poskytují dárcům finanční kompenzaci. Dárcovská populace je stabilizovaná a relativně bezpečná, ale kádr dárců nemocničních ZTS se postupně zmenšuje. Záchyt infekčních markerů (vyšetřují se serologickými technikami) je nízký, navíc v případě HBV i HCV trvale klesá. U nemocničních ZTS je záchyt infekcí (zejm. HCV) zřetelně nižší, než u dárců samostatných plazmaferetických center. Produkce erytrocytů mezi r. 1989-2013 mírně stoupla, ale v posledních letech je stabilní, k dispozici kolem 40 jednotek erytrocytů na 1000 obyvatel. Popularní je program předoperačních autologních odběrů, i když v posledních letech dochází ke zřetelnému poklesu. Ve sledovaném období se významně změnilo spektrum vyráběných erytrocytových přípravků s přechodem na přípravky resuspendované, bez buffy-coatu event. deleukotizované. Produkce trombocytů ve sledovaném období prakticky trvale stoupá, většinu přípravků představují deleukotizované přípravky z aferézy, ale v poslední době roste produkce směsných deleukotizovaných přípravků vyrobených z odběrů plné krve. K dispozici je kolem 3 – 3,5 terapeutických dávek trombocytů ( $2 \times 10^{11}$  trombocytů) na 1000 obyvatel. Dostupnost a spotřeba klinické plazmy prudce stouply v polovině 90. let. Nárůst spotřeby, která několikanásobně převyšuje spo-

třebu obvyklou ve vyspělých zemích Evropy, se podařilo zastavit až v posledních letech. K dispozici je kolem 40 tis. litrů karantenzované plazmy ročně. ČR je, a po celé období 1989-2013 byla, v produkci transfuzních přípravků soběstačná. I před r. 2008 bývalo odesíláno k průmyslovému zpracování 100-120 tisíc litrů plazmy z nemocničních ZTS, tedy množství dostatečné k výrobě krevních derivátů potřebných v ČR. Se zahájením činnosti samostatných plazmaferetických center stoupla produkce plazmy pro průmyslové zpracování na více než trojnásobek. Transfuzní politika v jednotlivých nemocnicích se zřetelně liší i přesto, že byly odborníky vypracovány doporučené postupy. Závažné nežádoucí reakce a udalosti jsou průběžně sledovány a povinně hlášeny, naštěstí jsou relativně vzácné.

### 14. ČINNOST SPRACOVATELSKÉHO CENTRA NTS SR V BANSKEJ BYSTRICI Z POHLEDU JEDNÉHO ROKA

*M. Peprný, G. Černáková*

NTS SR Spracovateľské centrum Banská Bystrica

Spracovateľské centrum (SC) NTS SR v Banskej Bystrici začalo svoju činnosť 16.02.2013 v rámci Národného projektu „Dobudovanie infraštruktúry NTS SR“. Cieľom projektu bola a je centralizácia spracovania krvi do 3 spracovateľských centier NTS SR, a to v Bratislave, Banskej Bystrici a Košiciach, najmä za účelom zefektívnenia pracovného procesu, zvyšovania kvality, bezpečnosti transfúzných liekov (TL) a dosiahnutia optimalizácie v ich zásobovaní v rámci SR. SC v B. Bystrici je jediné na Slovensku, ktoré nerealizuje žiadnu odberovú aktivitu, t. j. len spracováva krv a zložky krvi odoberaté na odberových centrách (OC) NTS SR, a to v Martine, Žiline, Trenčíne a v B. Bystrici (iná lokalita), resp. na HTO v Myjave.

SC za obdobie 1 roka (1.6.2013 – 30.5.2014) spracovalo celú krv získanú z 55 730 bežných odberov a zložky krvi získané z 1 605 odberov formou aferézy (1 493 odberov trombocytov, 68 odberov plazmy, 41 kombinovaných odberov trombocytov a plazmy, 3 odbery erytrocytov).

Za to isté obdobie SC pripravilo 53 362 TU erytrocytov (11 119 TU ERB, 42 243 TU ERD), 54 860 TU PČZ, 414 TU TK, 2 060 TU TKBD POOL a 2 998 TU TAD.

V tomto ročnom intervale SC expedovalo 53 049 TU erytrocytov (10 388 TU ERB, 42 661 TU ERD), 15 635 TU PČZ, 298 TU TK, 1 936 TU TKBD POOL a 2 973 TU TAD.

Zo vzoriek krvi všetkých odberov boli vykonané virologické vyšetrenia, z ktorých 314-krát bola zistená opakovaná reaktivita (HIV 13, HBsAg 24, a-HCV 51, a-HBc 106, syfilis 60), čo si vyžiadalo 91-krát realizovať Hlásenie „look back“ voči spracovateľovi plazmy. Túto oznamovaciu povinnosť zabezpečuje SC, ktoré v tejto činnosti musí úzko spolupracovať s OC vzhľadom na existenciu rôznych predchádzajúcich IS na týchto pracoviskách.

Ďalšie činnosti spracovateľského centra – imuno hematologické a virologické vyšetrenia, kontrola kvality TL, diferencované skladovanie TL, zabezpečenie karanténovania plazmy, príprava plazmy pre zahraničného spracovateľa plazmy, uchovávanie arbitrážnych vzoriek zo všetkých odberov, preprava odobratej krvi a zložiek krvi z OC, distribúcia transfúzných liekov do partnerských OC a vykonávanie auditov v partnerských OC.

Všetky činnosti SC a partnerských OC sú zabezpečené jednotným informačným systémom (IS), ktorý umožňuje získať informácie o darcoch krvi na všetkých pracoviskách a krv odoberatú na ľubovoľnom OC spracovať v ľubovoľnom SC.

Centralizovanie činností v transfúznej službe (TS) je celosvetovým trendom a výsledky činnosti SC z pohľadu 1 roka sú len toho dôkazom. SC v B. Bystrici zatiaľ spracováva niečo cez 25 % odberov vykonaných za 1 rok v SR a je predpoklad, že toto per-

cento bude v budúcnosti narastať. Zvýši sa tým efektívnosť, racionalita vo všetkých činnostiach TS v rámci SR.

### 15. ODBERY KRVOTVORNÝCH KMEŇOVÝCH BUNIEK Z PERIFÉRNEJ KRVI ZA ÚČELOM AUTOLÓGNEJ I ALOGÉNNEJ TRANSPLANTÁCIE NA KRVINKOVOM SEPARÁTORE SPECTRA OPTIA - PRVÉ SKÚSENOSTI

J. Martinka<sup>1</sup>, M. Mistrík<sup>1</sup>, A. Bátorová<sup>1</sup>, M. Skraková<sup>1</sup>, E. Kaiserová<sup>2</sup>, J. Horáková<sup>2</sup>

<sup>1</sup>KHaT LF UK, SZU a UN Bratislava

<sup>2</sup>Detská hematologická klinika DFNsP, LF UK Bratislava

**Úvod:** Odbery krvotvorných kmeňových buniek z periférnej krvi sme vykonávali na Klinike hematológie a transfuziológie v Bratislave od roku 1995 na krvinkových separátoroch Cobe Spectra, Baxter CS 3000Plus, Amicus. Od decembra roku 2012 vykonávame tieto odbery už aj na novom krvinkovom separátore Spectra Optia u pacientov, ale aj u darcov.

**Metodika:** Odbery krvotvorných kmeňových buniek na separátore Spectra Optia vykonávajú v aferetickej jednotke KHaT Bratislava a na Detskom onkologickom oddelení Detskej hematologickéj kliniky v Detskej fakultnej nemocnici v Bratislave.

**Indikácie:** Od decembra 2012 do júla 2014 sme vykonali 45 odberov krvotvorných kmeňových buniek na krvinkovom separátore Spectra Optia u 30 dospelých a u 7 detí. Z týchto 41 odberov bolo 26 pre autológnu a 19 pre alogénnu transplantáciu krvotvorných kmeňových buniek. Šesť odberov u 3 detí sme vykonali na detskom hematologickom a onkologickom oddelení Detskej hematologickéj kliniky DFNsP.

**Výsledky:** Medián výťažnosti CD 34+ buniek bol  $3,4 \times 10^6$ /kg hmotnosti pacientov.

**Záver:** Výsledky odberov krvotvorných kmeňových buniek na krvinkovom separátore Spectra Optia sú plne porovnateľné s výsledkami odberov na staršom type krvinkového separátora Cobe Spectra. Krvinkový separátor Spectra Optia je plne automatizovaný, jednoducho ovladateľný, má vyššiu efektívnosť odberu s nižším hematokritom konečného produktu. Jeho najväčšou výhodou je jeho transportovateľnosť: možnosť vykonávať aferézy aj mimo Univerzitnej nemocnice u pacientov neschopných transportu do našej aferetickej jednotky.

### 16. IMUNOHEMATOLOGICKÉ NÁLEZY U TEHOTNEJ PACIENTKY S ANTI-LAN PROTILÁTKOU

M. Kučeráková<sup>1</sup>, M. Laurincová<sup>2</sup>, L. Ceizelová<sup>3</sup>, M. Lubyšková<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Oddelenie hematológie a krvnej banky FNsP Žilina

<sup>2</sup>NTS SR prac. Žilina

<sup>3</sup>Oddelenie klinickej hematológie UN Bratislava

<sup>4</sup>Pôrodnicko-gynekologická klinika FNsP Olomouc

Antigén Lan patrí medzi antigény s vysokou frekvenciou výskytu v populácii. Protilátka anti-Lan vzniká imunizáciou po transfúznej liečbe alebo v súvislosti s graviditou a patrí ku klinicky významným – môže spôsobiť hemolytickú potransfúznú reakciu ťažkú formu hemolytickej choroby plodu a novorodenca. Z laboratórneho hľadiska je to tepelná protilátka triedy IgG, obvykle podtriedy IgG1 a IgG3, zriedkavejšie IgG2 alebo IgG4. Skúsenosť s manažmentom tehotenstva pri náleze tejto anti-HFA je veľmi málo, kritická hodnota titra nie je známa. Predikcia biologickej významnosti je teda problematická a je viazaná na spoluprácu imunohematológa a gynekológa. V prednáške uvádzam teoretické možnosti diagnostiky a terapeutického zásahu a reálnu kazuistiku našej 32-ročnej tehotnej pacientky s touto protilátkou. Titer anti-Lan vyšetrený stĺpcovou aglutináciou NAT od začiatku

gravidity vo vysokých hodnotách 1:128. V 20. t.g. zaznamenaný vzostup titra na 1:1024, pri ktorom súčasne switch z non-IgG1 a IgG3 podtriedy protilátky na IgG1. Vyšetrený „selektívny“ titer s AGH anti-IgG1, ktorý 1:16 (stopa pri 1:32). Prietoky MCA-PSV sledované gynekológom zodpovedali gestačnému veku fétu až do 35. t.g., kedy dosiahol hraničné hodnoty. V 35. t.g. pre nedostupnosť vhodného darcu krvi v Slovenskej a Českej republike realizovaný autotransfúzný odber po príprave i.v. ferropreparátmi a vitamínoterapii. V 36. t.g. zaznamenané zhoršené prietoky u plodu, laboratórne okrem anti-Lan detegovaná susp. anti-E aloprotilátka, preto pôrod S.C. Novorodenec s pôrodnou hmotnosťou 3250/49 cm, s rozvojom RDS, mal laboratórne PAT pozitívny ++++ /IgG + C3d/, s voľnou anti-Lan v titri 1:4 a susp. anti-E. Podaný IVG v dávke  $2 \times 1$  g/kg. Napriek poklesu hladiny Hb u novorodenca zo 121 g/l pri narodení na 95 g/l nebola nutná hemoterapia ani výmenná transfúzia a celkový bilirubín dosiahol u neho najvyššiu hodnotu 95  $\mu$ mol/l.

### 17. REKONŠTITUOVANÁ CELÁ KRV PRE VÝMENNÚ TRANSFÚZIU U NOVORODENCOV

Z. Jankaničová, J. Palkó Farkaš, D. Terifajová

Národná transfúzna služba SR, pracovisko Košice

V prezentácii špecifikujeme transfúzný liek- rekonštituovaná celá krv. Zameriavame sa na pracovný postup pri príprave rekonštituovanej celej krvi pre výmennú transfúziu u novorodencov, na indikácie výmennej transfúzie a definujeme obmedzenia a špecifikácie na prípravu daného transfúzneho lieku. Cieľom nášho pracoviska je dosiahnuť čo najlepšie výsledky v oblasti prípravy rekonštituovanej celej krvi a tým zabezpečiť kvalitné transfúzne lieky na výmennú transfúziu u novorodencov.

### 18. SLABÉ KRVNÉ SKUPINY V NAŠOM IMUNOHEMATOLOGICKOM MATERIÁLI

A. Bobáková<sup>1</sup>, D. Čupániková<sup>1</sup>, M. Písačka<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Národná transfúzna služba Bratislava, SR

<sup>2</sup>ÚHKT Praha, ČR

**Úvod:** Účelom prezentácie je poukázať na imunohepatologický nález, s ktorým sa môžeme stretnúť pri vyšetrení krvnej skupiny AB0 v predtransfúznom imunohepatologickom sledovaní. Nie vždy je možné vlastnosť AB0 jednoznačne určiť bežnými vyšetrovacími metódami, najmä pri podozrení na slabú krvnú skupinu (weak blood group).

**Metodika:** Vlastnosť AB0 krvnej skupiny erytrocytov vyšetríme v našom imunohepatologickom laboratóriu štandardnými metódami: priamou aglutináciou v tekutom prostredí v skúmavke, alebo na mikrotitračnej platni a metódou stĺpcovej aglutinácie. Ak ide o nejednoznačný nález, použijeme adsorpčno – elučný test, ktorý doplníme vyšetrením slín na vylučovateľstvo skupinových vlastností u sekrétorov.

**Výsledky:** V prípade diskrepancie nálezu aglutinogénov s aglutinínmi v sére jedinca, sme pokračovali v dôkaze vlastnosti ABH na erytrocytoch nepriamym spôsobom, použitím adsorpčno – elučného testu, a ak bol pacient sekrétor, vyšetrili sme krvnú vlastnosť AB0(H) glykoproteínovej povahy aj v slinách. V období r. 1999-2014 sme na 2 bratislavských pracoviskách – KHaT (Partizánska ul.) a NTS Ružinov diagnostikovali spolu 24 slabých krvných skupín. Tento súbor tvorili nasledujúce podtypy: krvnú skupinu A<sub>m</sub> sme zistili u 7 pacientov, B<sub>m</sub> u 2 pacientov, typ A<sub>3</sub> sme potvrdili u 3 pacientov, vlastnosť B<sub>1</sub> jednému pacientovi, slabú krvnú skupinu A<sub>x</sub> sme zaznamenali 5x, krvnú skupinu A<sub>y</sub> 3x. U jedného pacienta sme potvrdili na erytrocytoch vlastnosť A<sub>x</sub>B.

Zo súboru 24 slabých krvných skupín sme u 2 pacientov realizovali aj DNA vyšetrenie. U týchto 2 pacientov sa slabé krvné skupiny sérologicky javili ako slabá krvná skupina A, avšak až molekulovo – genetickým vyšetrením, realizovaným v Národnom referenčnom laboratóriu pre imunohematológiu ÚHK v Prahe (ČR) a v Lunde (Švédsko) sa podarilo správne určiť typ krvnej skupiny. V oboch prípadoch išlo o krvnú skupinu 0 bez prirodzeného aglutinínu anti-A. Príčinu jeho neprítomnosti sa nám nepodarilo objasniť.

**Záver:** Vyšetrenie ABO krvnoskupinového systému erytrocytov patrí k základným imunohematologickým predtransfúznym vyšetreniam. Vzhľadom k tomu, že gén ABO sa vyznačuje obrovskou variabilitou, v mnohých prípadoch na to, aby sme jednoznačne mohli určiť typ krvnej skupiny, je potrebné sérotypizáciu doplniť genotypizáciou.

Správne určená krvná skupina zaručí pacientovi bezpečnú hemoterapiu, resp. úspešnú transplantáciu, nakoľko ABO antigény sú exprimované nielen na krvných bunkách, ale sú široko distribuované v organizme, pretože ABO systém patrí medzi „histo-blood-group“ systémy.

## 19. DVT A JEJÍ LÉČBA

M. Penka

OKH a Centrum pro trombózu a hemostázu FN Brno

Hluboká žilná trombóza (deepvenousthrombosis – DVT) je onemocnění ve vyspělém světě velmi rozšířená, a i když se dělá k jejímu odhalení a odpovídající léčbě stále více, dá se říci, že výskyt tohoto fenoménu se posledních 25 let zásadně nemění. DVT se vyskytuje v četnosti asi 1 případu na 1000 osob ročně, má mnohočetnou etiopatogenezu a málo varovných známek. Asi 70 % VTE vzniká v nemocnici, 78 % nemocných nese více jak jeden rizikový protrombotický faktor, 20 % nemocných nese více jak tři rizikové faktory. Závažnými komplikacemi DVT jsou především plicní embolizace a z dlouhodobého hlediska posttrombotický syndrom. Samotná plicní embolie je příčinou smrti u 10 % hospitalizovaných nemocných a ze tří čtvrtin se jedná o nechirurgické nemocné<sup>(1)</sup>.

K rizikovým faktorům patří specifické trombofilní dispozice, většinou hereditárního původu – defekty inhibitorů krevní srážení – antitrombinu, proteínu C a proteínu S a trombofilní mutace – faktor V Leiden a mutace protrombinu – PT20210A, dále některé dysfibrinogenémie, zvýšení faktoru VIII a hyperhomocystenémie získané dispozice jako jsou antifosfolipidový syndrom, BMI > 30, malignita nebo některé druhy protinádorové léčby, kardiovaskulární faktory – hypertenze, hyperlipidemie, diabetes mellitus a kouření, heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT), imobilizace, cestovní syndrom, zavedení centrální žilní katétr nebo implantovaný pacemaker, střední zánětlivá onemocnění, interní nemoci (srdeční selhání, chronická obstrukční plicní nemoc), myeloproliferativní choroby, těhotenství, orální kontraceptiva, hormonální léčba, kavální filtr, anamneza epizody VTE, chirurgické výkony apod. I přesto, že je doporučena profylaxe, které je dána především vysokou prevalencí DVT a závažností jejich komplikací, není stále dosaženo zásadního omezení výskytu DVT ani v rizikových skupinách nemocných. Jak prokázala studie ENDORSE, pak z chirurgických nemocných, kteří mají indikovanou profylaxi, ji mají zavedenou cca tři čtvrtiny, ale na interních lůžkách pouze cca 40 %<sup>(2)</sup>. Navíc profylaxe nemusí být dostatečná nebo dostatečně dlouhá, aby zabránila vzniku či recidivám DVT.

Léčba, která je u DVT k dispozici, sestává z následujících možností:

- Hepariny (LMWH, UFH)

- Nepřímé inhibitory Xa
- Kumariny (warfarin)
- Nová antikoagulantia (NOAC)
- Trombolýza
- Mechanická opatření/chirurgické intervence.

Z heparinů jsou preferovány dnes LMWH před UFH a jejich denní dávka dosahuje cca 200 IU/kg tělesné hmotnosti. Zejména u nemocných s renální insuficiencí provádíme kontrola nastavení pomocí koncepce anti-Xa aktivity, která se může nastavovat v rozmezí mezi 0,5 – 1,0 IU/ml. Preparátů je celá řada a volíme je především v závislosti na výsledcích studií, kde byly ty které preparáty použity a také samozřejmě dle SPC<sup>(3)</sup>. Nefrakcionované hepariny podáváme dle rozličných schémat, ale se zaměřením na dosažení doporučeného prodloužení APTT, ev. anti-Xa aktivity<sup>(4)</sup>. Častěji se rovněž využívají pentasacharidy, jako pokračovatelů LMWH, ale zatím s ohledem na reálné možnosti spíše v podobě profylaxe, než léčby, k níž by se rovněž hodily<sup>(5)</sup>.

Nejčastějším lékem DVT, resp. VTE je stále warfarin. Nevýhodou jeho podávání je variabilita účinku limitovaná jednak výskytem četných mutací, které mohou *a priori* ovlivňovat účinnost léku vlivem na jeho metabolismus, úzké terapeutické okno a značná míra možné interakce se souběžně podávanými léky nebo potravinovými doplňky<sup>(6,7)</sup>. Pokrokem v nastavení léčby je počítačové zpracování dat laboratorní kontrola v závislosti na dávkování léku a její úprava.

V posledních dvou letech máme rovněž k dispozici nová antitrombotika. Je jich celá řada, k léčbě DVT je registrován rivaroxaban a od letošního roku i dabigatranetexilát. Jedná se o zástupce dvou základních skupin selektivního účinku nových antitrombotik – tedy látek namířených buď proti aktivitě faktoru Xa nebo faktoru IIa (trombinu). Jedná se o perorální léky bez nutnosti laboratorního monitoringu. Liší se způsobem účinku a eliminace. V léčbě DVT mohou být použity od počátku nebo po předchozí heparinizaci. Ukazuje se, že mají především velmi nízký výskyt závažných krvácení, která jsou vždy hrozbou antikoagulační terapie. To, že se nemusejí monitorovat, neznamená, že bychom neměli již běžně dostupné koncepce testování a rovněž v souvislosti s krvácivými projevy lze velmi účinně vzdor dosud chybějícím specifickým antidotům nalozit<sup>(8,9)</sup>.

V dnešní době – a umožňuje to zejména zjednodušení vedení terapie – můžeme léčit většinu pacientů v domácím režimu<sup>(10)</sup>. Naopak v případech závažnějších máme stále k dispozici agresivnější možnosti léčby – trombolýza, kterou používáme u mladších a nekomplikovaných nemocných<sup>(11)</sup> nebo chirurgické možnosti léčby – trombektomie, většinou tehdy, kdy není jiné alternativy léčby<sup>(12)</sup>. Kavální filtry jsou ponechávány pro případy komplikované prevence a léčbě plicní embolie<sup>(13)</sup>. Zcela výjimečným výkonem může být také embolektomie, provázený relativně vysokou mortalitou<sup>(15,15)</sup>; k řešení chronické tromboembolické plicní hypertenze (CTPH) jsou vypracovávány chirurgické postupy. Stále účinnou pomůckou zůstávají uvážlivě používané kompresivní obvazy či punčochy<sup>(16)</sup>.

Délka léčby DVT závisí na řadě faktorů a je dána především rizikem rekurence DVT, které se zvyšuje za následujících okolností:

- Mužské pohlaví
- Vyšší věk
- Narůstající BMI
- Neurologické onemocnění (paresy končetin)
- Malignita
- Antifosfolipidový syndrom
- Idiopatická VTE
- Pozitivní rodinná anamnéza

- Trombofilní dispozice (defekty inhibitorů, trombofilní mutace
- Přetrvávající zvýšení D-dimerů
- Permanentní IVC filtr
- DVT z vyprovokované přechodné příčiny 3 měsíce, v jiných případech „long-term“.

K zajištění účinné profylaxe a léčby vycházíme ze závěrů a doporučení ACCP konsenzuálních konferencí – z nichž poslední 9. byla v roce 2012 a předkládá stran léčby DVT následující návrhy:

Léčbu DVT nebo PE doporučeno zahájit parenterální anti-koagulační terapií (*stupeň 1B*) nebo antikoagulační léčbou rivaroxabanem. Navrhujeme zde použít nízkomolekulární heparin (LMWH) nebo fondaparinux proti použití nefrakcionovaného heparinu i.v. (*stupeň 2C*) nebo nefrakcionovaného heparinu s.c. (*stupeň 2B*).

Pro léčbu PE s hypotenzí navrhujeme trombolytickou terapii (*stupeň 2C*).

K léčbě VTE doporučujeme použít antagonisty vitamínu K nebo LMWH před dabigatranem nebo rivaroxabanem (*stupeň 2B*).

K léčbě rozsáhlé povrchové žilní trombózy doporučujeme profylaktické dávky fondaparinuxu nebo LMWH proti žádné antikoagulaci (*stupeň 2B*) fondaparinux zde navrhujeme spíše než LMWH (*stupeň 2C*)<sup>(3)</sup>.

Pokud by se dala doporučení k léčbě DVT jednoduše stručně shrnout, pak lze říci, že:

- LMWH jsou preferovány před UFH
- Je možná a v indikovaných případech preferována domácí léčba
- Kompresní punčochy snižují posttrombotický syndrom
- Pro těhotné platí zvláštní doporučení
- Antikoagulační léčba má trvat 3 – 6 měsíců je-li vyvolána přechodnou příhodou, 12 měsíců u rekurentní příhody. Extendovaná léčba je u idiopatických příhod a trvalého trombofilního rizika
- Dlouhodobé podávání LMWH je bezpečné a je preferováno u malignit

#### Seznam literatury

1. Geerts W. Prevention of venous thromboembolism: a key patient safety priority. *JTH* 2009; Suppl. 1: 1-8.
2. Cohen TC, Tapson VF, Bergmann J-F, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008; 371: 387-394.
3. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9<sup>th</sup> ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl): e419S-494S.
4. Akl EA, Labeledi N, Barba M, et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (6): CD006650.
5. GlaxoSmithKline: Prescribing information, Arixtra (fondaparinux sodium) injection. Available [http://us.gsk.com/products/assets/us\\_arixtra.pdf](http://us.gsk.com/products/assets/us_arixtra.pdf) (accessed October 26, 2012).
6. Schulman S, Parpia S, Stewart C, et al. Warfarin dose assessment every 4 weeks versus every 12 weeks in patients with stable international normalized ratios: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011; 155: 653-659.
7. Schwarz UI, Ritchie MD, Bradford Y, et al. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med* 2008; 358(10): 999-1008.
8. Connolly SJ, Esekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Walentin L. Newly Identified Events in the RE-LY Trial. *NEJM* 2010; 363: 1875-1876.
9. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al, for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *NEJM* 2011; 365: 981-92.
10. Othieno R, AbuAffan M, Okpo E. Home versus in-patient treatment for deep vein thrombosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD003076.
11. Vedantham S. Interventional approaches to deep vein thrombosis. *American Journal of Hematology* 2012; 87(1): 113-118.
12. Meissner MH, Gloviczki P, Comerota AJ, et al. Early thrombus removal strategies for acute deep venous thrombosis: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg* 2012; 55(5): 1449-1462.

13. Angel LF, Tapson V, Galgon RE, et al. Systematic review of the use of retrievable inferior-venacava filters. *J Vasc Interv Radiol* 2011; 22(11): 1522-1530.

14. Stein PD, Alnas M, Beemath A, Patel NR. Outcome of pulmonary embolectomy. *Am J Cardiol* 2007; 99(3): 1.

15. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al, and the ROCKET AF steering Committee for the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *NEJM* 2011; 365: 883-891.

16. Snow V, Qaseem A, Barry P, et al. Management of venous thromboembolism: A clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med* 2007; 146(3): 204-210.

## 20. JAK 2 ATYPICKÉ MYELOPROLIFERATÍVNE NEOPLÁZIE PREZENTUJÚCE SA SPLANCHNICKOU A ATYPICKOU TROMBÓZOU

A. Hatalová, D. Jankovičová, A. Bátorová

Klinika hematológie a transfuziológie LF UK, SZU a UN Bratislava

Myeloproliferatívne neoplázie (MPN) sú známe vysokým výskytom trombózy alebo hemoragických komplikácií, ktoré zásadným spôsobom ovplyvňujú priebeh ochorenia. Trombotické komplikácie môžu prebiehať samotnú diagnostiku MPN o 1 až 2 roky. Takéto prípady sú v literatúre označované ako latentná, alebo atypická MPN, t.j. MPN prezentujúca sa bez charakteristických zmien v periférnom krvnom obraze. Obávanou komplikáciou atypicky prebiehajúcej MPN je trombóza splachnických žíl (SVT). Pojem SVT zahŕňa Budd- Chiari syndróm (BCS) a portálnu žilovú trombózu (PVT).

MPN sa považujú za hlavnú príčinu trombózy v splachnickej oblasti a diagnostikujú sa u jednej tretiny až polovice pacientov so splachnickou trombózou. Diagnostiku MPN v teréne splachnickej trombózy často sťažuje preexistujúca portálna hypertenzia, ktorá vedie k hypersplenizmu, hemodilúcii, a k deficitu Fe. Tieto zmeny maskujú vznik charakteristického periférneho krvného obrazu. V prípade atypických nálezov je JAK 2 mutácia považovaná za najspoľahlivejší neinvazívny diagnostický molekulárny marker. Vysoká prevalencia JAK 2 mutácie u pacientov so SVT, približne 40-50% prípadov, potvrdzuje tento jedinečný etiologický vzťah.

V práci referujeme o našich skúsenosti s atypickým priebehom MPN u 5 pacientov, prezentujúcich sa vznikom trombózy v atypických lokalitách – predominantne v splachnickej oblasti. Vo všetkých prípadoch trombotická komplikácia predchádzala diagnostike MPN. Naš súbor tvoria mladí pacienti, v prípade polycytémie vera je jednoznačná predominancia mladých žien s normálnymi krvnými parametrami v čase diagnostiky.

Diagnostika a manažment latentnej MPN sú náročné. Skríning JAK 2 mutácie dnes predstavuje rutinný diagnostický nástroj a má byť prevedený ako prvý diagnostický test u SVT asociovanej s MPN. Liečebná stratégia MPN asociovanej s SVT však zostáva problematickou. Okrem antikoagulačnej liečby by mala zahŕňať aj liečbu hematologického ochorenia. Antikoagulačná liečba v prípade Budd Chiari syndrómu je nevyhnutná. Oplyvniť prebiehajúce hematologického ochorenie je mimoriadne náročné. Multidisciplinárny rozmer manažmentu MPN asociovanej s SVT je nespochybniteľný.

## 21. HEPARINEM INDUKOVANÁ TROMBOCYTOPENIE: ÚSKALÍ DIAGNOSTIKY

J. Gumulec<sup>1</sup>, M. Kašćák<sup>1</sup>, K. Lichá<sup>2</sup>, V. Hanzelková<sup>2</sup>, I. Lochman<sup>3</sup>, P. Loučka<sup>3</sup>, P. Vrublová<sup>1</sup>, H. Svěchová<sup>1</sup>, L. Recová<sup>2</sup>, P. Plíšková<sup>2</sup>, L. Neměthová<sup>2</sup>, M. Matuška<sup>2</sup>, R. Hájek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika hematooonkologie FN Ostrava

<sup>2</sup>Oddělení klinické hematologie Ústavu laboratorní diagnostiky FN Ostrava

<sup>3</sup>Spadia Lab a.s.

Heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT) je závažný nežádoucí účinek léčby hepariny navozený aktivací destiček, monocytů a endotelu protilátkami proti komplexu destičkového faktoru 4 s heparinem (anti-PF4/H) nebo jiným glykosaminoglykanem<sup>(4)</sup>. Pacienti s HIT jsou ohroženi rozvojem žilní a/nebo tepenné trombózy. Včasná diagnóza a náležitá léčba alternativním antikoagulans může zabránit vzniku dalších komplikací. Nespolehlivá diagnostika sebou nese řadu úskalí. Pokračování v antikoagulaci heparinem na základě falešně negativního diagnostického výsledku představuje riziko progresu tohoto život ohrožujícího syndromu a nadbytečná léčba alternativním antikoagulans při falešně pozitivním výsledku diagnostiky vede k neadekvátnímu nárůstu rizika hemoragických komplikací a ekonomických nákladů.

Podle všeobecně akceptovaných doporučení má diagnostika HIT probíhat ve třech navazujících krocích. 1) Vyšetření začíná zhodnocením klinických (trombotická příhoda, lokální a/nebo systémová reakce) a laboratorních (trombocytopenie) projevů vznikajících v době aplikace heparinů. Tento krok je užitečně standardizovat využitím dostupných skórovacích systémů (např. 4T's). 2) Provedení imunoanalytických testů prokazujících anti-PF4/H v séru nebo plazmě pacienta je na místě trvá-li po klinickém hodnocení důvodné podezření na HIT. 3) V případě průkazu anti-PF4/H imunoanalytickými testy je nezbytné funkčními testy prokázat schopnost těchto protilátek aktivovat krevní destičky. Imunoanalytické testy totiž zachycují i klinicky nevýznamné anti-PF4/H a neprovedení funkčních testů představuje riziko falešně pozitivního výsledku<sup>(4,6,13,15)</sup>.

**Úskalí klinické diagnostiky:** Laboratorní testování nemá být paušálním skrínováním všech nemocných s poklesem počtu destiček nebo s trombózou diagnostikovanou v době terapie hepariny. Podrobné laboratorní vyšetření je na místě jsou-li přítomny klinické nebo laboratorní projevy HIT. Pravděpodobnost HIT lze objektivněji stanovit použitím skórovacích systémů<sup>(3,6,9,13)</sup>. Problémem klinické praxe je, že se tyto skórovací systémy rutinně nevyužívají. Podhodnocení pravděpodobnosti HIT a neprovedení další laboratorní diagnostiky může vést k falešně negativnímu výsledku a k nebezpečnému pokračování v terapii hepariny. Kromě toho se lékař ochuzuje o možnost komplexního pohledu na výsledky klinického hodnocení a provedených laboratorních testů jak to někteří autoři navrhuje<sup>(7)</sup>. Na druhou stranu jistě platí, že dostupné skórovací systémy nejsou dokonalé a bez dostatečného klinického dat, bez zkušenosti s používaným systémem, bez dostatečné klinické zkušenosti a bez adekvátního nadhledu nelze zcela využít jejich potenciálu. Např. je třeba velmi obezřetně posuzovat další příčiny trombocytopenie což bývá komplikované ve skupině kriticky nemocných pacientů a v kardiocirurgii zase třeba pozorně hodnotit specifické načasování poklesu počtu destiček<sup>(3,6,9)</sup>.

**Úskalí dostupných imunoanalytických metod.** Význam imunoanalytických metod v diagnostice tzv. HIT protilátek spočívá v jejich průkazu v patientském séru nebo plazmě. Protože HIT protilátky mají transientní charakter a po čase (medián 50 dní) ztratí schopnost aktivovat destičky a později (medián 85 dní) ne-

bývají detekovatelné vůbec<sup>(16)</sup>, je nezbytné laboratorní diagnostiku provést ve fázi akutní HIT (v době trombocytopenie resp. významného poklesu počtu destiček)<sup>(13)</sup>. Senzitivita dostupných imunoanalytických metod je velmi vysoká, v případě enzymoimunoesejí (EIA) přibližně 99 %<sup>(1,13)</sup>. Specifita je podstatně nižší vzhledem ke skutečnosti, že všechny imunoanalytické metody zachycují z pohledu HIT i klinicky nevýznamné protilátky proti komplexu PF4/H neschopné aktivace destiček<sup>(9,17)</sup> a také protože mnohé zachycují kromě pro HIT patognomické IgG třídy i imunoglobuliny IgA a IgM<sup>(4,8,9)</sup>. Největší výhodou EIA jejich vysoká negativní prediktivní hodnota umožňující vyloučit HIT a nepokračovat v testování v případě jejich negativního výsledku<sup>(13)</sup>. V současnosti je dostupné několik rychlých, vyhledávacích imunoanalytických metod rovněž s vysokou senzitivitou a negativní prediktivní hodnotou. Nejdéle je na trhu test pracující na principu gelové filtrace ID-PaGIA Heparin/PF4 antibody test (DiaMed) detekující anti-PF4/H protilátky třídy IgG, A a M. Nevýhodou je kromě polyspecificity (stanovuje všechny imunoglobulinové třídy HIT protilátek), rizika subjektivního hodnocení výsledku, přibližně 5 % pravděpodobnosti falešně negativního výsledku<sup>(2,11)</sup> i závislost na dostupnosti speciální centrifugy. Klinicky užitečné a při klinickém hodnocení ověřené je současně použití PaGIA spolu s klinickým skórovacím systémem 4T's<sup>(7)</sup>. Další rychlá imunoanalytická metoda STic Expert<sup>®</sup> HIT (Stago) detekuje anti-PF4/H třídy IgG. Výhodou je kromě rychlosti, nezávislosti na dalším vybavení i vysoká negativní prediktivní hodnota (až 100 %)<sup>(10)</sup> a vyšší specifita daná zaměřením pouze na patognomickou IgG třídu stanovovaných HIT protilátek. Nevýhodou je riziko chyby při subjektivním hodnocení výsledku.

Pravděpodobně nejnovější metodou je plně automatizovaná chemiluminiscenční technologie HemosIL<sup>®</sup> AcuStar HIT-IgG (PF4-H) stanovující s vysokou senzitivitou (100 %) a specificitou (85 %) protilátky proti komplexu PF4/H třídy IgG<sup>(12)</sup>. Určitou nevýhodou je závislost na dostupnosti analyzátoru.

Výhodou monospecifických (stanovujících anti-PF4/H pouze třídy IgG) EIA proti PaGIA Heparin/F4 antibody test (DiaMed) a STic Expert<sup>®</sup> HIT (Stago) je možnost kvantitativního stanovení pomocí optické denzity (OD) korelující s přítomností protilátek schopných aktivovat destičky<sup>(8,19)</sup> resp. s rizikem trombózy<sup>(21)</sup>. Navíc opakování testu po přidání heparinu (100IU/ml) významně zvyšuje specificitu testu<sup>(20)</sup>. Taková informace je nesmírně užitečná v situaci ztížené dostupnosti adekvátně sensitivních funkčních testů (serotonin release assay – SRA resp. heparinem indukovaná aktivace destiček – HIPA), kdy se klinik musí relativně rychle rozhodnout o přerušení léčby hepariny a zahájení terapie alternativními antikoagulanci. Problémem je, že EIA různé provenience mají výrobce stanovené různé rozmezí silné a střední pozitivivity resp. práh pozitivity což komplikuje interpretaci hladiny OD a její inhibici přidaným heparinem. Navíc výrobci některých reagentů s krokem s přidaným heparinem vůbec nepočítají. Je otázka nakolik se tomuto vyrovná kvantitativní stanovení metodou HemosIL<sup>®</sup> AcuStar HIT-IgG (PF4-H).

**Úskalí dostupných funkčních testů:** Doplnění sensitivních funkčních testů u vzorků s pozitivitou EIA výrazně zvyšuje přesnost laboratorní diagnostiky. Specifita těchto testů, především SRA a HIPA je nesrovnatelně vyšší<sup>(4,9,17,18)</sup>. Obě uvedené metody jsou ale nesmírně pracné a obecně hůře dostupné. Kromě toho je výsledek závislý na dostupnosti destiček vhodných dárců citlivých na HIT protilátky<sup>(14)</sup>. Funkční testy na bázi plazmy bohaté na destičky (heparinem indukovaná agregace destiček – optická agregometrie) nebo plně krve (heparinem indukovaná agregace destiček – impendanční agregometrie) jsou méně senzitivní což sebou nese riziko falešně negativity testu<sup>(5)</sup>. I tyto testy jsou závislé na dostupnosti dárců vhodných „citlivých“ destiček<sup>(5)</sup> a navíc podle našich informací existuje více modifikací původně

publikované metódy (rozdíly vo výslednej koncentrácii heparínu, ktorá má ve smesi s pacientským sérum obsahujúcim anti-PF4/H indukovať agregáciu darcovských destičiek, pacientské sérum nebýva ošetrované zahriatím na 56 °C po dobu 30 minút s cieľom inaktivovať reziduálny trombin, ktorý je v prípade HIT generovaný v obrovské miere a ktorý môže indukovať agregáciu destičiek sám veľmi ľahko, nepravidelne je rešpektovaná ABO kompatibilita darcovských destičiek a pacientova séra resp. nebýva vybraný darca s krvnou skupinou 0 Rh(D) negatívni). Bohužel len málo pracovišť má možnosť rutinne využívať sérum alebo plazmu pacientů s prokázanými destičkami aktivujúcimi HIT protilátkami z vlastného archívu ako pozitívnu kontrolu ověřujúcu potrebnou senzitivitu darcovských destičiek pri aktuálnom testovaní.

**Záver:** Z uvedeného je zrejme, že bez dobre znalosti úskali diagnostického postupu u HIT nemôže klinik spolu s kolegami z laboratórií dospieť ke spoľahlivým výsledkom. Řešením môže byť síť dobre spolupracujúcich laboratórií a fungujúcej biobanky vzorků pacientů s ověřenou HIT.

#### Literatura

- Amiral, J., F. Bridey, M. Dreyfus, et al. Platelet factor 4 complexed to heparin is the target for antibodies generated in heparin-induced thrombocytopenia. *Thrombosis and haemostasis*, 1992; 68(1): 95-96.
- Bakchoul, T., A. Giptner, A. Najajoui, et al. Prospective evaluation of PF4/heparin immunoassays for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Journal of thrombosis and haemostasis*: JTH, 2009; 7(8): 1260-1265.
- Cuker, A., G. Arepally, M. A. Crowther, et al. The HIT Expert Probability (HEP) Score: a novel pre-test probability model for heparin-induced thrombocytopenia based on broad expert opinion. *Journal of thrombosis and haemostasis*: JTH, 2010; 8(12): 2642-2650.
- Greinacher, A., D. Juhl, U. Strobel, et al. Heparin-induced thrombocytopenia: a prospective study on the incidence, platelet-activating capacity and clinical significance of antiplatelet factor 4/heparin antibodies of the IgG, IgM, and IgA classes. *Journal of thrombosis and haemostasis*: JTH, 2007; 5(8): 1666-1673.
- Chong, B. H., J. Burgess, F. Ismail. The clinical usefulness of the platelet aggregation test for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Thrombosis and haemostasis*, 1993; 69(4): 344-350.
- Lo, G. K., D. Juhl, T. E. Warkentin, et al. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *Journal of thrombosis and haemostasis*: JTH, 2006; 4(4): 759-765.
- Pouplard, C., P. Gueret, M. Fouassier, et al. Prospective evaluation of the '4Ts' score and particle gel immunoassay specific to heparin/PF4 for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Journal of thrombosis and haemostasis*: JTH, 2007; 5(7): 1373-1379.
- Pouplard, C., D. Leroux, S. Regina, et al. Effectiveness of a new immunoassay for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia and improved specificity when detecting IgG antibodies. *Thrombosis and haemostasis*, 2010; 103(1): 145-150.
- Pouplard, C., M. A. May, S. Regina, et al. Changes in platelet count after cardiac surgery can effectively predict the development of pathogenic heparin-dependent antibodies. *British journal of haematology*, 2005; 128(6): 837-841.
- Sachs, U. J., J. von Hesberg, S. Santoso, et al. Evaluation of a new nanoparticle-based lateral-flow immunoassay for the exclusion of heparin-induced thrombocytopenia (HIT). *Thrombosis and haemostasis*, 2011; 106(6): 1197-1202.
- Schneider, S., G. Colucci, I. Sulzer, et al. Variability of anti-PF4/heparin antibody results obtained by the rapid testing system ID-H/PF4-PaGIA. *Journal of thrombosis and haemostasis*: JTH, 2009; 7(10): 1649-1655.
- Van Hoescke, F., K. Devreese. Evaluation of two new automated chemiluminescent assays (HemosIL(R) AcuStar HIT-IgG and HemosIL(R) AcuStar HIT-Ab) for the detection of heparin-induced antibodies in the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *International journal of laboratory hematology*, 2012; 34(4): 410-416.
- Warkentin, T. E., A. Greinacher, Y. Gruel, et al. Laboratory testing for heparin-induced thrombocytopenia: a conceptual framework and implications for diagnosis. *Journal of thrombosis and haemostasis*: JTH 2011; 9(12): 2498-2500.
- Warkentin, T. E., C. P. Hayward, C. A. Smith, et al. Determinants of donor platelet variability when testing for heparin-induced thrombocytopenia. *The Journal of laboratory and clinical medicine* 1992; 120(3): 371-379.
- Warkentin, T. E., B. H. Chong, A. Greinacher. Heparin-induced thrombocytopenia: towards consensus. *Thrombosis and haemostasis*, 1998; 79(1): 1-7.
- Warkentin, T. E., J. G. Kelton. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *The New England journal of medicine*, 2001; 344(17): 1286-1292.
- Warkentin, T. E., J. A. Sheppard, P. Horsewood, et al. Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*, 2000; 96(5): 1703-1708.
- Warkentin, T. E., J. A. Sheppard, J. C. Moore, et al. Studies of the immune response in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*, 2009; 113(20): 4963-4969.
- Warkentin, T. E., J. I. Sheppard, J. C. Moore, et al. Quantitative interpretation of optical density measurements using PF4-dependent enzyme-immunoassays. *Journal of thrombosis and haemostasis*: JTH, 2008; 6(8): 1304-1312.
- Whitlatch, N. L., D. F. Kong, A. D. Metjian, et al. Validation of the high-dose heparin confirmatory step for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*, 2010; 116(10): 1761-1766.
- Zwicker, J. I., L. Uhl, W. Y. Huang, et al. Thrombosis and ELISA optical density values in hospitalized patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Journal of thrombosis and haemostasis*: JTH, 2004; 2(12): 2133-2137.

## 22. INHIBÍTORE - NAJZÁVAŽNEJŠÍ PROBLÉM LIEČBY HEMOFÍLIE. MOŽNOSTI ZNÍŽENIA INCIDENCIE A ZVÝŠENIA EFEKTIVITY ERADIKÁCIE INHIBÍTOROV

A. Bátorová, A. Morongová

Národné hemofilické centrum, Klinika hematológie a transfuziológie Lekárskej fakulty UK, SZU, Univerzitná nemocnica Bratislava

Inhibitory faktorov VIII a IX v súčasnosti patria k najzávažnejším komplikáciami liečby hemofílie. U jedincov s ťažkým stupňom hemofílie A dnes výskyt inhibitorov dosahuje úroveň až 20-38%<sup>(1,2)</sup>. Problém inhibitorov FIX, napriek podstatne nižšej incidencii (3-5%) spočíva predovšetkým v náročnosti a menšej pravdepodobnosti úspešnej eradikácie oproti hemofílii A. Keďže inhibitory FVIII/IX vznikajú predovšetkým vo včasných fázach liečby hemofílie s maximom výskytu do 2. roka života, je našim cieľom preniesť malých pacientov cez toto kritické obdobie liečby. Naše možnosti sú však obmedzené, keďže otázky príčiny vzniku inhibitorov ostávajú ešte stále nezodpovedanými. Intenzívne štúdium posledných rokov, ktoré sa opiera o početné retrospektívne a najnovšie aj o limitované prospektívne štúdie ukázalo, že riziko inhibitorov sa významne zvyšuje pri ťažkom stupni hemofílie, veľkých génových defektoch a výskyte inhibitora v rodine - tieto faktory sa označujú ako „s pacientom“ súvisiace riziká. Úlohu môžu zohrávať aj gény imunologickej odpovede a HLA systému<sup>(3)</sup>. Druhú skupinu rizikových faktorov, označovaných ako „s liečbou súvisiace faktory“ predstavujú skorý vek v čase prvej liečby, intenzita prvej liečby koncentrátom, využitie profylaxie alebo liečba na demand a pravdepodobne aj typ koncentráta (plazmatický FVIII - pdFVIII verzus rekombinantný FVIII - rFVIII)<sup>(3-6)</sup>. Stále viac sa hovorí aj o konkomitantnej úlohe a význame tzv. „nebezpečných signálov“ v čase podávania koncentráta FVIII ako sú infekcia, operácia, veľké krvácanie, prípadne vakcinácia<sup>(7)</sup>.

Súčasný stav vedomostí o vzniku inhibitorov nás vedie k postupom a taktike liečby hemofílie, zameranej na minimalizáciu rizika. S pacientom súvisiace rizikové faktory nie je možné ovplyvniť a preto sa označujú ako „nemodifikovateľné“. Našu pozornosť zameriavame najmä na tzv. „modifikovateľné“, s liečbou súvisiace rizikové faktory. Pokiaľ je to len možné, treba sa vyhýbať častej a intenzívnej substituenej liečbe pred 1. rokom života (zodpovedne zvažovať každú indikáciu k liečbe, plánované operácie oddialiť), nepodávať substituennú liečbu dlhšie ako 3-5 dní. Podľa výsledkov CANAL štúdie 5-dňová liečba krvácavej epizódy zvyšuje riziko inhibitora 2,7 krát, liečba ≥ 10 dní až 5,5 krát, pričom riziko sa zvyšuje aj vtedy, ak je dôvodom liečby veľké krvácanie<sup>(4,5)</sup>. Dávky FVIII v tomto časovom období liečby nemajú presahovať 40-50 IU/kg. Stále nejasným je možný vplyv preventívnej aplikácie FVIII v čase očkovania na vakcináciou stimulovaný imunitný systém, preto sa preferujú subskutánne formy očkovania bez potreby podania FVIII. Viaceré štúdie demonštrovali protektívny vplyv včasnej profylaxie na výskyt inhibitora<sup>(8-10)</sup>. *Auerswald a spol.* na základe priaznivých výsledkov prospektívnej štúdie odporúčajú začať profylaxiu okolo 10. mesiaca života jednou dávkou FVIII týždenne mimo krvácajúcich epizód, pričom prvých 50 aplikácií FVIII v dávke 25-35 IU/kg predstavuje fázou navodenia tolerancie FVIII. Tento režim umožňuje vyhnúť sa podávaniu FVIII v prítomnosti „nebezpečných signálov“ po



čas prvých 30-50 dávok, ktoré predstavujú najvyššie riziko pre vznik inhibítora.

Dosiaľ však neexistuje konsenzus na veľmi včasné začatie profylaxie a v súčasnosti sa predbežné výsledky overujú ďalšími prospektívnymi štúdiami.

Stále otvorenou je otázka správnej voľby koncentráta koagulačného faktora. Výsledky univariačných a multivariačných analýz výskytu inhibítora u predtým neliečených pacientov (PUPs) pri používaní koncentrátov pdFVIII a rFVIII nie sú jednoznačné<sup>(5,11-13)</sup>. Predpokladá sa však menšia imunogenita koncentráta FVIII obsahujúceho aj von Willebrandov faktor (FVIII/vWF), keďže väzba vWF na FVIII prekrýva antigénne epitopy na doméne A3 a C2 molekuly FVIII<sup>(6)</sup>. Pozorovanie vyššieho výskytu inhibítora u pacientov s častejšou zmenou koncentrátov viedlo k odporúčeniu udržiavania kontinuity liečby jedným typom koncentráta<sup>(14)</sup>.

U pacientov s novovzniknutým inhibítorm je indikovaná imunotolerančná liečba (ITT) s cieľom eradikácie inhibítora a navodenia opätovnej tolerovateľnosti FVIII, ktorá umožní opätovnú špecifickú liečbu a prevenciu krvácaní koncentrátom FVIII. Kritériom úspešnosti liečby je negatívita inhibítora a normalizácia farmakokinetických parametrov ako sú *in vivo* recovery ( $\geq 66\%$ ) a hodnota T1/2 FVIII  $\geq 7$  hodín<sup>(15)</sup>. Úspech ITT závisí od podmienok pred začatím ITT (nízky vek pacienta pri začatí liečby, historický titer inhibítora  $< 200$  BU/ml, titer pred liečbou  $< 10$  BU/ml, interval medzi diagnózou inhibítora a začiatkom ITT  $< 5$  r). Výsledok ITT môžu negatívne ovplyvniť viaceré faktory v priebehu liečby, ako sú vysoký pík titra inhibítora počas liečby, vysoká frekvencia krvácaní, chirurgický výkon, zápaly, prerušenie liečby a pripúšťa sa aj negatívny vplyv veľkých mutácií F8 génu. Nakoniec, výsledok liečby môžu ovplyvniť aj zvolený liečebný režim (nízko a vysoko dávkované protokoly ITT) a typ produktu s ohľadom na obsah vWF (pdFVIII, pdFVIII/vWF alebo rekombinantný FVIII). Výsledky medzinárodnej multicentrickej štúdie potvrdili rýchlejšie dosiahnutie tolerancie a menší výskyt krvácaní počas ITT pri použití vysoko dávkovaného Bonnského protokolu<sup>(15,16)</sup>. Súčasná odporúčania pre ITT nepreferujú žiaden koncentrát (pdFVIII, rFVIII), možno pokračovať koncentrátom ako pred vznikom inhibítora. Viacerí autori však demonštrovali vyššiu efektívnosť pdFVIII s obsahom vWF<sup>(6,17)</sup> a odporúčajú FVIII/vWF už v prvej línii ITT. FVIII/vWF sa používa v druhej línii ITT ak sa nedosiahla eradikácia inhibítora s použitím rFVIII<sup>(15,17,18)</sup>. Na našom pracovisku sme potvrdili dobrý efekt ITT s použitím koncentráta FVIII/vWF u pacientov s nízkym titrom inhibítora ako aj u high-responderov<sup>(19)</sup>. U pacienta s hemofiliou B a inhibítorm sme úspešne eradikovali inhibítor vysokými dávkami koncentráta FIX. Pri hemofilii B s inhibítorm pri podávaní FIX často vznikajú anafylaktické reakcie, nám sa podarilo tieto nežiaduce účinky eliminovať adjuvantnou imunosupresívnou liečbou v kombinácii dexametazon, IvIgG a rituximab<sup>(20)</sup>.

**Záver:** Problém inhibítora u pacientov s hemofiliou, jeho prevencia a najmä náročná liečba krvácaní a ITT si vyžadujú komplexný prístup. Imunotolerančná liečba musí byť riadená hemofilickými centrami komplexnej starostlivosti s dostatočnou erudíciou a skúsenosťami s dostatočným počtom pacientov. Neodmysliteľnou podmienkou úspešnej liečby je však aj compliance pacienta a jeho rodiny, na ktorej treba systematicky pracovať. Jednou z dôležitých podmienok úspešnosti ITT je totiž neprerušenie už raz začatú liečbu na eradikáciu inhibítora.

#### Literatúra

1. Astermark J. Prevention and prediction of inhibitor risk. *Haemophilia* 2012; 18(Suppl. 4): 38-42.
2. Gouw S, van den Bom JG, Ljung R, et al. Factor VIII Products and Inhibitor Development in Severe Hemophilia A. *N Engl J Med* 2013; 368(3): 231-239.
3. Astermark J, Altisent C, Batorova A, et al. Non-genetic risk factors and the development of inhibitors in haemophilia: a comprehensive review and consensus report. *Haemophilia*

- 2010; 16(5): 747-766.
4. Gouw SC, van den Bom JG, van den Berg MH. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* 2007; 109(11): 4648-4654.
5. Gouw S, van den Berg HM, Fischer K, et al. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. *Blood* 2013; 121(20): 4046-4055.
6. Ettingshausen CE, Kreuz W. Recombinant vs. plasma-derived products, especially those with intact VWF, regarding inhibitor development. *Haemophilia* 2006; 12(Suppl 6): 102-106.
7. Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family. *Annu Rev Immunol* 1994; 12: 991-1045.
8. Mancuso ME, Graca L, Auerswald G, et al. Haemophilia care in children – benefits of early prophylaxis for inhibitor prevention. *Haemophilia* 2009; 15(Suppl 1): 8-14.
9. Kurnik K, Bidlingmaier C, Engl W, et al. New early prophylaxis regimen that avoids immunological danger signals can reduce FVIII inhibitor development. *Haemophilia* 2010; 16: 256-262.
10. Auerswald G, Bidlingmaier C, Kurnik K. Early prophylaxis/FVIII tolerization regimen that avoids immunological danger signals is still effective in minimizing FVIII inhibitor developments in previously untreated patients – long-term follow-up and continuing experience *Haemophilia* 2012; 18(1): e18-20.
11. Iorio et al. Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2010; 6: 1256-1265.
12. Mancuso ME, et al. Source and purity of factor VIII products as risk factors for inhibitor development in patients with hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2012; 10(5): 781-790.
13. Gouw SC, van den Bom JG, van den Berg MH. Factor VIII Products and Inhibitor Development in Severe Hemophilia A. *N Engl J Med* 2013; 368(3): 231-239.
14. Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia* 2003; 9: 418-435.
15. Collins PW, Chalmers E, Hart DP, et al. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4<sup>th</sup> edition). UK Haemophilia Centre Doctors Organization. *Br J Haematol* 2013; 160: 153-170.
16. Hay C, et al. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood* 2012; 119(6): 1335-1344.
17. Santagostino E. More than a decade of international experience with a pdFVIII/VWF concentrate in immune tolerance. *Haemophilia* 2013; 19(Suppl. 1): 8-11.
18. Astermark J, Morado M, Rocino A, et al. EHTSB. Current European practice in immune tolerance induction therapy in patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* 2006; 12(4): 363-371.
19. Bátorová A, Jankovičová D, Morongová A, a spol. Inhibitory FVIII na Slovensku. 40 ročné skúsenosti a výsledky liečby inhibítora v NHC Bratislava. VI. Hemofilické dni, 3.-4. apríl 2014. Abstrakty: 11-12.
20. Batorova A, Morongova A, Tagariello G, et al. Challenges of the management of hemophilia B with inhibitor. *Semin Thromb Hemost* 2013; 39(7): 767-771.

## 23. SOUČASNÉ NÁZORY NA LÉČBU STARŠÍCH NEMOCNÝCH S POKROČILÝM MDS

J. Čermák

Ústav hematologie a krevní transfúze, Praha ČR

Časná transplantace krvetvorných buněk (SCT) je jediným efektívnym prístupom k léčbě nemocných s pokročilými formami myelodysplastického syndromu (MDS) s  $> 10\%$  blastů v kostní dřeni a může vést k dlouhodobému přežití u cca 40% nemocných. Obecně jsou k SCT indikováni nemocní mladší 60 let, u nemocných starších 60 let byla léčba v minulosti problematická a přínos znamenalo až zavedení hypometylačních látek. Tyto léky mají efekt cca u 50% nemocných, nicméně 3 roky přežívá i na této léčbě jen 15-20% nemocných. Současné studie ukazují na to, že věk sám o sobě není nepříznivým prognostickým faktorem pro výsledek SCT, významným faktorem je počet a závažnost komorbidit. Tyto poznatky vedly k indikaci SCT i u nemocných s MDS ve věku 60-70 let. U většiny těchto nemocných je však nutno před SCT užít redukováný přípravný režim, což významně zvyšuje incidenci relapsů po SCT (40-60% nemocných) a recentní srovnávací studie (Koreth et al., JCO, 2013) neprokázala u nemocných starších 60 let statisticky významný rozdíl mezi dlouhodobým přežitím nemocných po SCT s redukováným přípravným režimem a nemocných léčených hypometylačními látkami. Významným negativním prognostickým faktorem pro výsledek SCT je velmi nepříznivý karyotyp (dle IPSS-R), kde se

celkové prežití i mladších nemocných po SCT neliší od výsledku léčby azacytidínom. Výše uvedené závěry potvrzují i výsledky léčby našich nemocných, tříleté přežití u nemocných léčených v ÚHKT hypometylačními látkami bylo 18 %, v.s. 22 % nemocných po SCT s redukovanou přípravou, v celostátní studii 183 nemocných léčených azacytidínom v ČR činilo tříleté přežití 26 %. (v.s. 4 % u nemocných léčených pouze podpůrnou terapií či chemoterapií bez následné SCT).

Výsledky ukazují na to, že zejména u skupiny nemocných ve věkové skupině 60-70 let je nutno k indikaci optimální léčby přistupovat individuálně, k SCT by měli být indikováni nemocní bez komorbidit a zejména ti, u nichž je možno před SCT podat neredukovaný přípravný režim. U ostatních nemocných představuje metodu volby podání hypometylačních látek, ostatní léčebné přístupy nevedou k významnějšímu prodloužení přežití nemocných.

## 24. MYELOYDYLASTICKÉ/MYELOPROLIFERATIVNĚ NEOPLÁZIE

*E. Tóthová<sup>1</sup>, A. Kafková<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Ústav lékařské a klinické biofyziky, LF UPJŠ, Košice, SR a Klinika hematologie FNO a LF OU, Ostrava, ČR

<sup>2</sup>HEMKO s.r.o, Košice, SR

WHO klasifikácia v roku 2001 definovala novú skupinu myeloidných ochorení pod názvom myelodysplastické/myeloproliferatívne ochorenia (MDS/MPN). Tieto zriedkavé klonálne myeloidné neoplázie majú v čase prezentácie ochorenia črty tak myelodysplastické ako aj myeloproliferatívne. Okrem známk periférnej cytopenie, zapríčinených dyspláziou a excesívnou apoptózou, sú prítomné aj ukazovatele s dominanciou jednej alebo viacerých línii bunkovej proliferácie, typické pre MPN.

Reklasifikácia WHO v roku 2008, podrobne definovala v skupine MDS/MPN 4 hlavné subkategórie: chronická myelomonocytová leukémia (CMML), atypická chronická myeloidná leukémia (BCR-ABL1-negatívna; aCML), juvenilná myelomonocytová leukémia (JMML) a MDS/MPN, neklasifikované (MDS/MPN-U), včítane refraktérnej anémie s prstencovými sideroblastami a trombocytózou (RARS-T). Ako novú geneticky definovanú kategóriu definovala CMML s eozinofiliou a reorganizáciou receptora PDGFRB.

V prezentácii sa budeme venovať analýze morfológických, imunologických, cytogenetických a molekulovo-genetických charakteristík týchto nozologických jednotiek, lepšiemu pochopeniu a odlišeniu medzi jednotlivými podtypmi MDS/MPN, ako aj súčasným terapeutickým postupom.

## 25. PREČO HYPOMETYLAČNÁ LIEČBA V TERAPII CHRONICKEJ MYELOMONOCYTOVEJ LEUKÉMIE

*J. Chudej<sup>1</sup>, J. Sokol<sup>1</sup>, L. Váleková<sup>1</sup>, M. Kučeráková<sup>2</sup>, L. Čingerová<sup>2</sup>, J. Staško<sup>1</sup>, P. Kubisz<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Klinika hematológie a transfuziológie, Jesseniova lekárska fakulta, Univerzita Komenského, Univerzitná nemocnica Martin

<sup>2</sup>Hematologické oddelenie FNŠP Žilina

Chronická myelomonocytová leukémia (CMML) je klonová porucha hematopoetickej kmeňovej bunky, ktorá je podľa WHO klasifikácie z roku 2008 zaradená medzi myelodysplastické/myeloproliferatívne ochorenia. Incidencia CMML sa pohybuje okolo 1,5 – 3,5 nových prípadov/100 000 obyvateľov a rok. Najčastejšie postihuje staršie osoby a mužov. Pravdepodobnosť transformácie do akútnej myeloblastovej leukémie (AML) je 20-30 %. Diagnózu CMML je možné uzavrieť po splnení nasledujúcich kritérií: 1.

perzistujúca periférna monocytóza, 2. neprítomnosť chromozómu Philadelphia alebo fúzneho génu *BCR/ABL1*, 3. neprítomnosť prestavby génov *PDGFR-α*, *PDGFR-β*, 4. počet blastov v kostnej dreni (KD) a periférnej krvi (PK) nepresahujúcim 20 % (blasty = myeloblasty, monoblasty a promonocyty), 5. dysplázia v jednej či viacerých myeloidných líniiach. CMML sa rozdeľuje na 2 podskupiny: CMML-1 (<5 % blastov i promonocytov v PK a <10 % blastov v KD) a CMML-2 (5 – 19 % blastov v PK a 10 – 19 % blastov v KD alebo prítomnosť Auerových tyčí). Je dôležité rozlišovať „MDS s monocytózou“ (prevažne obraz myelodysplastického variantu podľa FAB, MD-CMML) s kolísaním hladiny monocytov a s častejšou liečebnou odpoveďou pozorovanou po podaní hypometylačných látok (HMA) alebo erytropoézu stimulujúcich proteínov (ESP) a obraz podobný „juvenilnej myelomonocytovej leukémii u starších pacientov“ (prevažne myeloproliferatívny variant podľa FAB, MP-CMML) s hypercitlivosťou k rastovým faktorom myelopoézy (RFM). Základnou hranicou medzi MD-CMML a MP-CMML je počet leukocytov ( $13 \times 10^9/l$ ). Cytogenetické vyšetrenie potvrdzuje prítomnosť chromozómových aberácií asi v 40 % prípadov. Nie sú však pre toto ochorenie špecifické. Najčastejšie sú prítomné abnormality chromozómu 7 (monozómie), 8 (trizómie) a komplexné prestavby. Výsledky liečby CMML sú nepriaznivé. Jedinou možnosťou vyliečenia je alogénna transplantácia hematopoetických kmeňových buniek. Medzi cytoredukčné lieky patrí hydroxyurea, etopozid a nízko dávkovaný cytozínarabinozid. V podpornej liečbe sa využívajú ESP a RFM. V súčasnosti sa do popredia dostávajú HMA (5-azacytidín (5-AZA) a decitabín). V nádorových bunkách je prítomné vysoké % metylovaných „umlčaných“ génov. Tieto sa uplatňujú v patogenéze CMML. Dochádza k mutáciám epigenetických regulátorov (napr. *TET2*) a signálnych prenášačov (napr. *N-RAS*). HMA látky spôsobujú demetyláciu a následnú transkripciu génov kódujúcich proteíny s proapoptotickým efektom, kt. následne môžu spustiť apoptózu leukemických blastov. V prezentácii opisujeme aj prípad 61-ročnej pacientky s CMML-2, 8+, s ťažkou trombocytopéniou, hyperleukocytózou. Indikovali sme liečbu HMA (5-AZA). Momentálne je ukončený 11. cyklus terapie. Znamenávame úpravu krvného obrazu, stratu závislosti na substitučnej liečbe, vymiznutie hemoragických prejavov.

## 26. IMUNOMODULANCIA V LIEČBE NIŽŠIE RIZIKOVÉHO MDS: KLINICKÉ DÁTA A NAŠE SKÚSENOSTI

*T. Guman*

Klinika hematológie a onkohematológie UNL Pasteura a LF UPJŠ Košice

Myelodysplastický syndróm (MDS) – je získané klonálne ochorenie krvotvorby, ktoré vzniká poškodením kmeňovej hemopoetickej bunky. Ide najmä o mutácie génov s nasledujúcou abnormálnou expresiou onkogénov a antionkogénov, dôsledkom čoho vzniká deregulácia proliferácie a apoptózy krvných progenitorov. Vzhľadom k tomu, že ide o celú skupinu klonových ochorení, v praxi sa používa buď pôvodná FAB klasifikácia, alebo neskôr vypracovaná a aktualizovaná WHO klasifikácia.

Pri hodnotení rizika MDS sa využívajú ako klinické tak aj hematologické faktory. Prognostický systém bol po prvý raz vytvorený Greenbergom v roku 1997 (Medzinárodný prognostický skórovací systém – IPSS), ktorý bol založený na stanovenie počtu blastov v kostnej dreni (KD), cytogenetických abnormalitách a počte cytopenií v periférnej krvi. Neskôr bol revidovaný (IPSS-R). WHO taktiež vypracovala dynamický skórovací systém (WPSS), ktorý je možné použiť v rôznom období ochorenia. Na rozdiel od IPSS, kory používa FAB klasifikáciu MDS, WPSS

klasifikuje MDS podľa WHO klasifikácie, zaraďuje závislosť od transfúzie erytrocytov medzi nezávislé prognostické parametre. Zariadenie pacientov do jednotlivých skupín má veľký význam pri určovaní terapeutického postupu.

V poslednom období sa v niektorých podskupinách MDS objavili nové možnosti liečby. Imunomodulačný liek lenalidomide predstavuje novšiu terapeutickú možnosť pri liečbe MDS s deľecou 5q. Autori predkladajú klinické údaje a svoje skúsenosti s liečbou týchto pacientov.

## 27. POUŽITIE INTRAVENÓZNYCH IMUNOGLOBULÍNŮ V HEMATOLÓGIÍ

*I. Plameňová*

KHaT UNM a JLF UK Martin

Intravenózne imunoglobulíny (IVIG) majú antiinfekčný a imunomodulačný účinok, sú významné pri opsonizácii antigénov, neutralizácii toxínov, vírusových partikul, aktivácii komplementu, imobilizácii baktérií, ovplyvňujú prozápalové cytokíny, expresiu adhezívnych molekúl, formovanie cirkulujúcich imunokomplexov, zasahujú na rôznych úrovniach špecifickej a nešpecifickej imunity s krátkodobým aj dlhodobým efektom. IVIG sú vyrobené z ľudskej plazmy od darcov, intravenózne podanie musí byť pre minimalizáciu nežiadúcich účinkov s postupne sa zvyšujúcou rýchlosťou. Indikácie podania IVIG v hematológii zahŕňajú sekundárne imunodeficientné stavy – preventívny antiinfekčný účinok (je potrebné dosiahnuť zvýšenie znížených hodnôt imunoglobulínov, dávka sa riadi podľa individuálneho stavu pacienta v závislosti na farmakokinetickej a klinickej odpovedi. Odporúčaná dávka je 0,2-0,4 g/kg každé 3-4 týždne, hladina IgG má byť udržiavaná nad 5 g/l) a autoimúnne ochorenia – imunomodulačný účinok (dávkovanie 0,8-1 g/kg 1-2 dni, 0,4 g/kg 2-5 dni). Uvádzame kazuistiku použitia IVIG v praxi – pri sekundárnom imunodeficite u hematoonkologického pacienta a pri AITP.

## 28. PAROXYSMÁLNI NOČNÍ HEMOGLOBINURIE – NOVINKY V DIAGNOSTICE A LÉČBE

*J. Čermák*

Ústav hematologie a krevní transfúzie, Praha, ČR

Paroxysmální noční hemoglobinurie (PNH) patří mezi vzácná onemocnění krvetvorby s incidencí 0,2-0,5/100 000 obyvatel. Molekulárně genetickým podkladem choroby je mutace tzv. PIG-A genu, jenž je zodpovědný za tvorbu glykosyl fosfátidyl inositolu (GPI). GPI tvoří určitou kotvu, sloužící ke zprostředkování vazby řady proteinů s antigenní strukturou k buněčné membráně, včetně antigenů CD59 a CD55, jenž představují inhibitory aktivovaného komplementu. Deficit CD59 je kritický pro rozvoj intravaskulární hemolýzy s následnou hemoglobinurií a současnou aktivací koagulačního systému, která představuje významný rizikový faktor vzniku trombózy. Intravaskulární hemolýza, trombotické komplikace a selhání kostní dřeně jsou hlavními klinickými projevy PNH. Klasické serologické testy byly v diagnostice PNH dnes již zcela nahrazeny vyšetřením pomoci průtokové cytometrie (FCM), která umožňuje přímo kvantitativně detekovat deficit CD59 a CD55 antigenů na povrchu různých buněčných subpopulací. FCM vyšetření užívající inaktivovanou formu aerolyzínu, jež specificky rozeznává GPI kotvu a následně lyzuje non-PNH buňky (tzv. FLAER metoda) má vysokou specifitu pro detekci PNH subpopulací a citlivost <0,01%. V léčbě PNH se tradičně uplatňuje podávání deleukotizovaných transfuzí erytrocytů, kyseliny listové a profylaktické podávání antikoagulantů. Imunosupresivní léčba včetně dlouhodobého podávání kor-

tikosteroidů se dnes ukazuje jako málo opodstatněna s výjimkou podávání antithymocytárního globulinu (ATG) u nemocných s progredující cytopenií a selháváním kostní dřeně, u nichž nelze provést transplantaci. Transplantace krvetvorných buněk (SCT) se ukázala být efektivní zejména při přítomnosti HLA-identického příbuzného dárce a u nemocných bez přítomnosti těžké hemolýzy a orgánového poškození. V současné době nástupu inhibitorů komplementů do léčby PNH je SCT vyhrazena pro nemocné s progredujícím selháním krvetvorby a těžkou cytopenií. Eculizumab je humanizovanou myší monoklonální protilátkou proti C5 složce komplementu. Zavedení eculizumabu do léčby PNH dramaticky změnilo průběh choroby zejména u nemocných s opakovanými závažnými hemolytickými epizodami. Podávání eculizumabu vedlo u nemocných k zástavě či významné redukci počtu a intenzity hemolytických příhod, zlepšení hodnot Hb a k nezávislosti na podávání transfuzí či k výraznému snížení počtu podaných transfuzí erytrocytů. Současně došlo k prakticky úplnému vymizení trombotických příhod a zlepšení funkce ledvin. Výrazně se zvýšila i kvalita života nemocných. Tyto výsledky potvrzují i naše zkušenosti s podáváním eculizumabu (Soliris®) 6 nemocných s hemolytickou formou PNH s významnou dependencí na transfuzích a opakovanými trombotickými a či infekčními komplikacemi. U 4 ze 6 nemocných vedla léčba eculizumabem ke kompletní nezávislosti na transfuzích, u žádného z nemocných nebyla pozorována nová trombotická komplikace, došlo k určitému zlepšení funkce ledvin a výraznému zlepšení kvality života i díky možnosti minimalizace či úplného vysazení kortikosteroidů.

## 29. OD SIDEROPENICKEJ ANÉMIE K PAROXYZMÁLNEJ NOČNEJ HEMOGLOBINURII

*A. Wild, J. Holasová, S. Őlvecká, J. Baňáková*

Hematologické odd. FNŠP F.D. Roosevelta, Banská Bystrica

V roku 2014 autori zachytili 2 prípady paroxysmálnej nočnej hemoglobinúrie (PNH) u žien, ktoré boli na počiatku hematológom vyšetrované pre symptomatickú hranične – zjavne mikrocytovú sideropenickú anémiu stredne ťažkého – ťažkého stupňa. V anamnéze pacientky pripustili epizódy tmavého moču a mali sérové hodnoty laktátdehydrogenázy na úrovni 6-7 násobku hornej hranice normy. Vyšetrenie prietokovou cytometriou potvrdilo diagnózu. Ochorenie u jednej pacientky s potrebou transfúzií sa javilo ako kortikodependentné, u druhej pacientky nemožno ešte efekt liečby hodnotiť.

Pri PNH sa odporúča substituovať železo p.o. pri saturácii transferínu <20%, čo je spoľahlivejší parameter ako sérový feritín, ktorý je reaktantom akútnej fázy. Železo p.o. v stacionárnom stave pri sideropénii môže zdvihnúť hladinu hemoglobínu až o 30 g/l. Vo fáze hemolýzy môže substitúcia železa hemolýzu zvýrazniť. Pre transfúzie sa odporúčajú deleukotizované prípravky, nemusí byť preprané. Na použitie kortikosteroidov pri akútnej hemolýze sú kontroverzné názory, chronicky sa nemajú používať pre vedľajšie účinky. Ako pri akejkolvek hemolýze sa substituujú kyselina listová. Účinne komplementom sprostredkovanú hemolýzu tlmí eculizumab, ktorý je aj najúčinnějšíou prevenciou trombózy súvisiacej s PNH.

PNH môže byť asociovaná so zlyhaním kostnej drene, ako je aplastická anémia a myelodysplastický syndróm. Okrem anémie môže hemolýza viesť ku:

- subklinickým až klinickým trombózam, často v atypických lokalitách, najmä abdominálnych,
- pľúcnej hypertenzii,
- renálnej insuficiencii

- a menej závažným prejavom, ktoré ale ovplyvňujú kvalitu života: dysfágia, slabosť, erektilná dysfunkcia.

**Záver:** Pri hľadaní príčiny sideropenickej anémie, bežnej u žien vo fertilmom veku, je potrebné anamnesticky a aspoň vyšetrením sérového LDH zväziť aj spojitosť s PNH, predovšetkým vzhľadom na možné následky ovplyvňujúce mortalitu a kvalitu života.

### 30. PRIETOKOVÁ CYTOMETRIA V DIAGNOSTIKE PNH

*M. Šarišský*

Centrálne laboratórium klinickej cytometrie ÚF UPJŠ LF a Medirex, a.s., Košice, SR

Paroxysmálna nočná hemoglobínúria (PNH) je zriedkavé získané ochorenie charakterizované nemalígnou klonálnou expanziou hematopoetických kmeňových buniek, u ktorých došlo k somatickej mutácii génu PIG-A lokalizovanom na Xp22.1. V jej dôsledku môže dôjsť k parciálnemu alebo absolútnemu deficitu biosyntézy a expresie GPI-ukotvených štruktúr na povrchu buniek. Prvé metódy využívajúce na detekciu GPI-deficientných buniek prietokovú cytometriu boli publikované začiatkom 90. rokov minulého storočia. Prietoková cytometria sa odvtedy postupne stala základnou metódou v diagnostike PNH. Relatívne nedávno boli vyvinuté nové, senzitivnejšie metódy na detekciu GPI-deficientných buniek, ktoré sú založené na použití fluorescenčného derivátu pro-aerolyzínu, FLAER. Odporúča sa analyzovať populácie erytrocytov, neutrofilov a monocytov; u každej populácie pomocou aspoň 2 rozdielnych s GPI-asociovaných reagentov, z toho u leukocytov 1 má byť FLAER. Ďalšie najčastejšie doporučované a analyzované GPI-asociované antigény zahŕňajú CD59 u erytrocytov, CD24 u neutrofilov a CD14 u monocytov. V poslednom období takisto CD157, ktorý rovnako ako FLAER umožňuje detegovať GPI-deficientné bunky súčasne v rámci neutrofilov i monocytov. Vyšetrenie sa realizuje zásadne v periférnej krvi. Možno ho realizovať spôsobom „rutinnej“ alebo „vysokosenzitivnej“ (vyžadované u AA a MDS) analýzy. Preukázaná senzitivita druhého typu analýzy je na úrovni <0,01 % v prípade erytrocytov, analýza neutrofilov dokáže spoľahlivo detegovať PNH fenotypy so senzitivitou 0,02 % alebo vyššou, zatiaľ čo analýza monocytov deteguje PNH fenotypy na úrovni  $\geq 0,04$  %. Možno konštatovať, že prietoková cytometria predstavuje v súčasnosti základnú metódu v diagnostike PNH.

### 31. MONOKLONÁLNI GAMAPATIE NEJISTÉHO VÝZNAMU A ASYMPTOMATICKÝ MNOHOČETNÝ MYELOM Z POHLEDU ROKU 2014

*Z. Adam, M. Krejčí, L. Pour*

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Prítomnosť monoklonálneho imunoglobulínu je detekovaná u 3,2 % osôb vo veku > 50 let. Izolované zvýšenie pouze jedného typu voľného ľahkého reťazca imunoglobulínu kappa či lambda je detekované u 0,7 – 0,8 % osôb starších 50 let.

Väčšina osôb s príkazem monoklonálneho imunoglobulínu splní kritéria takzvané „monoklonálna gamapatia nejistého významu (MGUS)“. U časti osôb sa MGUS transformuje přes asymptomatický do symptomatického myelomu, alebo do jiného lymfoproliferatívneho. Preto je MGUS považován za premaligní stav s průměrným rizikem transformace v maligní chorobu 1 % za rok, případně imunoglobulinu typu IgM 1,5 % rok. Z monoklonální gamapatie typu IgG a IgA se může vyvinout mnohočetný myelom. Z monoklonální gamapatie lehkých řetězců se může vyvinout nejen mnohočetný myelom z lehkých řetězců, ale také one-

mocnění typu AL-amyloidózy a light chain deposition disease). Z monoklonální gamapatie typu IgM se může vyvinout Waldenströmova makroglobulinémie nebo jiná lymfoproliferace, vzácně mnohočetný myelom typu IgM.

MGUS však svého nositele neohrožuje jen zvýšeným rizikem transformace v mnohočetný myelom či jinou závažnou hematologickou chorobu. U osob s MGUS je častější výskyt osteoporózy a zvýšené riziko fraktur oproti průměrné populaci. Osoby s MGUS mají také zvýšené riziko bakteriálních infekcí a trombotických komplikací ve srovnání se stejně starou populací bez MGUS. Klonální plazmatické buňky, které jsou podkladem MGUS, mohou v některých případech produkovat pro organismus toxický monoklonální imunoglobulin, který může poškozovat člověka svoji autoprotilátkovou aktivitou, vazbou na určité antigeny (například nemoc chladových aglutininů), nebo svými depozity v orgánech (například poškození ledvin), či svými fyzikálními vlastnostmi (například kryoglobulinémie).

Proto je této skupině osob doporučováno sledování, jehož cílem je včas podchytit nejen transformaci do symptomatického mnohočetného myelomu či jiné závažné maligní nemoci, ale také vznik výše zmíněných komplikací. Pacienti s asymptomatickým myelomem je doporučeno také pouze sledovat a léčbu zahájit až po zjištění některého ze symptomů mnohočetného myelomu. V roce 2014 je diskutováno vyčlenění podskupiny nemocných s asymptomatickým myelomem s vysokou (nejméně 80 %) pravděpodobností časné (do 2 let) transformace v mnohočetný myelom, pro něž je přínosné časné zahájení léčby (v kostní dřeni více než 60 % plazmocytů, anebo poměr volných lehkých reťazců kappa a lambda je vyšší než 100 či menší než 0,01).

**Klíčová slova:** symptomatický mnohočetný myelom, asymptomatický mnohočetný myelom, monoklonální gamapatie nejistého významu, PET-CT vyšetření, Waldenströmova makroglobulinémie.

### 32. VÝZNAM STANOVENÍ IMUNOPARÉZY U NEMOCNÝCH S ASYMPTOMATICKÝM MNOHOČETNÝM MYELOMEM - PRVNÍ VÝSLEDKY NOVOHO SPOLEČNÉHO VÝZKUMNÉHO PROJEKTU CMG

*V. Maisnar, L. Pour, T. Pika, K. Machálková, Z. Adam, V. Ščudla, J. Pelcová, J. Jarkovský, R. Hájek*  
Česká myelomová skupina

**Úvod:** Zkoumání různých prognostických faktorů představuje u nemocných s mnohočetným myelomem (MM) oblíbené téma. Cílem je nalezení pokud možno jednoduchých laboratorních vyšetření, která by umožnila identifikovat skupiny nemocných s různým stupněm rizika. Mezi taková vyšetření patří i stanovení imunoparézy, kterou můžeme posoudit pomocí vyšetření koncentrací polyklonálních imunoglobulinů (Ig) nebo nově určením míry suprese alternativního páru monoklonálního imunoglobulinu (MIG) pomocí metody HevyLite™.

**Cíl:** Cílem nového společného výzkumného projektu CMG je posoudit význam stanovení imunoparézy pomocí metody HevyLite™ u nemocných s MM pro určení míry rizika jejich přechodu do symptomatické formy, současně je naším cílem i porovnání přínosu této nové metody hodnocení stupně imunoparézy s klasickým stanovením koncentrací polyklonálních Ig.

**Metody:** Analyzovaná sestava v rámci této pilotní studie zahrnovala vzorky séra 53 nemocných s asymptomatickým MM (26 mužů a 27 žen; 38 nemocných s IgG typem a 15 nemocných s IgA typem MIG). K stanovení koncentrací párů těžkých/lehkých reťazců imunoglobulinu a následně stanovení míry imunoparézy bylo využito metody HevyLite™ na platformě turbidimetru SPA

Plus. Projekt je podporovaný výskumným grantem výrobcu metódy, firmou TheBindingSite, UK. Statistické zpracovanie výsledku a základných parametrov analyzovaných nemocných z registru CMG zajistil Inštitút biostatistiky a analýz MU Brno.

**Výsledky:** Z 53 nemocných došlo v dobe zpracovania výsledku již u 24 k progresii onemocnení do symptomatickej formy. Pri analýze celého souboru nemocných byla zjištěna statisticky významná závislost doby do progresie zatím pouze při posuzování stupně imunoparézy pomocí klasické metody stanovení koncentrací polyklonálních Ig ( $p = 0,024$ ). Metoda HevyLite™ byla statisticky významně spojena s rizikem progresie pouze u nemocných s IgG typem MIG, u této skupiny nemocných byla zjištěna výpovědní hodnota vyšší ( $p = 0,007$ ) než při posuzování stupně imunoparézy pomocí stanovení polyklonálních Ig ( $p = 0,043$ ). Při posuzování přínosu metody HevyLite™ pro dobu do progresie pomocí Kaplan-Meier křivek byla u skupiny nemocných s IgG typem MIG zjištěna dokonce hodnota  $p = 0,001$ . Naopak u nemocných s IgA typem MIG se při použití metody HevyLite™ žádnou statisticky významnou závislost prokázat nepodařilo.

**Závěr:** Zhodnocení stupně imunoparézy patří k významným prognostickým faktorům MM. Jako takový se dnes objevuje i v některých stáţovacích prognostických systémech včetně nově navrženého systému CMG pro nemocné s asymptomatickým MM. Výsledky naší pilotní studie potvrdily přínos metody HevyLite™ jako nového prostředku pro posouzení imunoparézy pouze u nemocných s IgG typem MIG, což je ve shodě s dosud publikovanými daty.

*Projekt je podporovaný výskumným grantem firmy TheBindingSite a grantem IGA MZ NT 12215/3.*

### 33. INDUKČNÁ LIEČBA MNOHOPOČETNÉHO MYELOMU U CHORÝCH NEVHODNÝCH NA TRANSPLANTÁCIU KRVOTVORNÝCH BUNIEK

M. Mistrík, L. Roziaková, Z. Štefániková, K. Masárová, A. Bátorová  
Klinika hematológie a transfúziológie LF UK, SZU a UN Bratislava

Nové liečebné možnosti zmenili ciele liečby chorých s mnohopočetným myelómom nevhodných na transplantáciu krvotvorných buniek. Ku predĺženiu prežívania bez choroby (PFS) a celkového prežívania (OS) sa pridalo predĺženie intervalu bez liečby a dobrá kvalita života. Aj u starších chorých sa dá dosiahnuť kompletná odpoveď, ktorá predlžuje PFS a OS. Navyše, citlivé parametre (voľné ľahké reťazce, prietoková cytometria) informujú o efekte liečby a umožňujú riadiť intenzitu a trvanie liečby, aj s ohľadom na jej toxicitu. V zásade liečba chorých bez plánovanej transplantácie krvotvorných buniek môže zahŕňať alkylačnú látku alebo sa použijú kombinácie bez alkylačnej látky.

Kombinácie s alkylačnou látkou. Melfalan plus prednison bol štandard viac ako 30 rokov, a naďalej je základom pre kombinácie s inhibítorom proteasomu a imunomodulačnými liekmi. Pridanie talidomidu ku MP (MPT) významne zlepšilo PFS (prínos 5,4 mesiaca) a OS (prínos 6,6 mesiaca). MPT je jeden zo štandardov pre starších chorých s MM. Lenalidomid plus MP: ORR 77 % a KR 18 %. Bortezomib plus MP (VMP): ORR 71 %, KR 30 % a doba do progresie 24 mesiacov. Pridanie bortezomibu ku MP významne zlepšilo OS (prínos 13,3 mesiaca). Mediacelkového prežívania 56,4 vs 43,1 mesiacov. VMP (s 1 aplikáciou bortezomibu týždenne) je nový štandard pre starších nepredliečených chorých s MM. Cyklofosfamid plus talidomid a dexametazon (CTd) dosiahol dvojnásobné zlepšenie celkovej odpovede (64 % CTd vs 33 % MP). Bendamustin plus prednison (BP) dosiahol 32 % KR a dobu do zlyhania liečby 14 mesiacov. Alkylačné látky v kombinácii s druhou generáciou inhibítorov proteasomu. Carfilzomib

v kombinácii s MP (CMP) v pilotnej štúdií fázy 1/2 dosiahol sľubné výsledky efektivity: celková odpoveď v 92 % a 42 % výskyt  $\geq$  VGPR (Very Good Partial Response = VGPR), s prijateľným profilom toxicity a žiadnou závažnou (stupeň 3-4) periférnou neuropatiou. Carfilzomib v kombinácii s cyklofosfamidom a nízkymi dávkami dexametazonu u 53 starších chorých s novo diagnostikovaným MM dosiahol celkovú odpoveď v 100 %, z toho kompletnú odpoveď v 53 %. Tolerancia bola dobrá a nepozorovala sa periférna neuropatia stupňa 3-4. Ixazomib (MLN9708), p.o. inhibitor proteasomu druhej generácie, sa skúma v kombinácii s MP v rámci klinickej štúdie fázy 1/2.

**Kombinácie bez alkylačnej látky.** Talidomid plus prednison abortezomib (VTP) dosahuje ORR 81 %, 28 % KR. Lenalidomid plus nízké dávky dexametazonu (Len/dex) dosahujú lepšie celkové prežívanie 1 rok a táto kombinácia sa stala novým štandardom pre starších nepredliečených chorých s MM, a taktiež novým základom pre kombináciu s inhibítormi proteasomu a inými novými látkami. Carfilzomib v kombinácii s Len/dex (CRd) dosiahol odpoveď v 100 % s 65 % KR a prijateľným profilom toxicity (13 % stupeň 1-2 PN). Pacienti ostali bez progresie a žijú v mediane sledovania 1 rok. Preklinické štúdie ukázali, že carfilzomib je aktívny voči myelómovým bunkovým líniam, ktoré sú bortezomib rezistentné. Ixazomib (MLN9708) plus Len/dex (96 % PR, 44 %  $\geq$  VGPR a 26 % KR) s dobrou toleranciou. Elotuzumab (anti-CS1 monoklonová protilátka) je bezpečná a účinná v kombinácii s Len/dex (štúdia prebieha).

**Záver:** Terapeutické možnosti chorých s mnohopočetným myelómom sa neustále rozvíjajú a rozhodovanie o prvolíniovej liečbe je stále zložitejšou výzvou. Kombinácie s (VMP) alebo bez alkylačnej látky (Len/dex) sa stali novými štandardami pre chorých s MM, ktorí nie sú kandidátmi na transplantáciu krvotvorných buniek.

### 34. ÚLOHA RITUXIMABU V LIEČBE B - CHRONICKEJ LYMFOCYTOVEJ LEUKÉMIE. SKÚSENOSTI KHAT V BRATISLAVE

M. Hrubisko<sup>1,2</sup>, K. Sedláková<sup>2</sup>, Z. Štefániková<sup>1</sup>, J. Lukáš<sup>1</sup>, L. Roziaková<sup>1</sup>, M. Mistrík<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika hematológie a transfúziológie LF UK, SZU a UN Bratislava, Nemocnica sv. Cyrila & Metoda

<sup>2</sup>Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava.

B-chronická lymfocytová leukémia (CLL) je malígne ochorenie s variabilným priebehom. Jej liečba sa v posledných rokoch zásadne zmenila. S príchodom nových cytostatík (fludarabín) resp. ich kombinácií (fludarabín + cyklofosfamid - FC) sa výrazne zvýšil počet pacientov, ktorí dosiahli aspoň nejaký stupeň remisie ochorenia. Došlo k predĺženiu prežívania bez relapsu (RFS), avšak bez vplyvu na celkové prežívanie (OS). K zásadnej zmene došlo až po pridaní monoklonálnej protilátky (Mab) anti-CD20 (Rituximab - RXM) ku kombinácii FC (FCR). Výrazne stúpol počet remisii (FCR: ORR 90 % oproti 44 % v ramene FC) (Hallek, *The Lancet* 376, 2010) a dnes, po 9,5-ročnom sledovaní, je zreteľný pozitívny vplyv aj na OS (FCR: medián prežívania nedosiahnutý vs. FC 86 mes.) (Fischer *et al.* *ASH* 2012). Vzhľadom na dlhoročné skúsenosti nášho pracoviska s liečbou CLL pomocou moderných cytostatík ako aj s použitím RXM, sme porovnali efektivitu liečby bez použitia a s použitím Mab.

Súbor tvorí 38 pacientov, z ktorých 9 nemalo v primolienke Mab a 29 pacientov bolo liečených rituximabom v prvej línii. Medián prežívania bez choroby v 1. skupine bol len 6 mesiacov v porovnaní s 32 mes. v 2. skupine liečenej kombináciou FCR, a to napriek tomu, že u časti chorých v druhej skupine išlo o druholiniovú liečbu po zlyhaní kombinácie bez RXM.

Záverom môžeme konštatovať, že pridanie Rituximabu do liečby CLL výrazne predlžuje obdobie bez choroby, čo zároveň významne zvyšuje kvalitu života, keďže pacienti dlhé obdobie – rádo roky – nie sú odkázaní na cytostatickú liečbu. Je možné predpokladať do budúcnosti ďalšie zlepšenie výsledkov, pretože kombinácie na báze Rituximabu sa stali štandardnou súčasťou liečby CLL už v 1. línii.

### 35. CHRONICKÁ LYMFOCYTOVÁ LEUKÉMIA

*N. Štecová*

Klinika hematológie a onkohematológie, Univerzitná nemocnica L. Pasteura, Košice, SR

Chronická lymfocytová leukémia (CLL) je najčastejšie sa vyskytujúci typom leukémie u dospelých, pričom väčšina pacientov má v čase diagnózy viac ako 65 rokov. Ochorenie má extrémne variabilný priebeh, s celkovým prežívaním od niekoľkých mesiacov po desiatky rokov.

Rýchly rozvoj molekulovej biológie a genetiky zmenil výrazne pohľad na biológiu CLL, ktorá bola dlho považovaná za chorobu z akumulácie imunologicky nekompetentných lymfocytov. Kinetické štúdie dokázali normálnu, dokonca aj vyššiu proliferáciu aktivitu CLL buniek so schopnosťou odpovedať na antigén. Nové prognostické markery – cytogenetické aberácie, mutácie génov, pozitívna tyrozínkináza ZAP 70 a iné lepšie korelujú s klinickým priebehom tejto heterogénnej entity a umožnili stratifikáciu pacientov do špecifických rizikových skupín. Ochorenie je stále nevyliciteľné, avšak nové poznatky viedli aj k vývoju nových terapeutických postupov s dosiahnutím vyššieho počtu dlhotrvajúcich remisii.

Témou prednášky bude stručný pohľad na CLL v súlade s novými poznatkami, a to od definície cez epidemiológiu, patofyziológiu, diferenciálnu diagnózu, diagnostické kritéria, prehľad vyšetrovacích metód, po klinický priebeh, s miernym dôrazom na analýzu klinického významu viacerých prognostických ukazovateľov.

### 36. LIEČBA CHRONICKEJ LYMFOCYTOVEJ LEUKÉMIE – SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ

*S. Palášthy*

Oddelenie klinickej hematológie FNŠP J. A. Reimana, Prešov

Chronická lymfocytová leukémia je najčastejšou leukémiou v západných krajinách. U niektorých pacientov má ochorenie indolentný priebeh a títo pacienti nikdy nevyžadujú liečbu a na druhej strane u iných pacientov je ochorenie agresívne s krátkym prežívaním. Chlorambucil, ktorý bol zlatým štandardom v liečbe CLL po desiatky rokov, bol hlavne u mladších pacientov nahradený razantnými kombinovanými protokolmi chemoimunoterapie na báze purínových analógov a monoklonových protilátok. Táto liečba zlepšuje celkovú odpoveď na liečbu, predlžuje celkové prežívanie u mladších pacientov, ale pacienta nevylicí. Aj v súčasnosti jedinou kuratívnu liečebnou metódou je alogénna transplantácia kostnej drene. Objavenie nových molekúl zasahujúcich cieľene do signálnych dráh dáva nádej na objavenie nových kombinácií s cieľom dosiahnutia ešte lepších liečebných výsledkov, ako doposiaľ.

Prvá časť prednášky je venovaná prehľadu cytostatik, používaných v monoterapii a kombinácii s monoklonovými protilátkami a ich účinnosti v liečbe. Pozornosť je venovaná novším anti-CD20 protilátkam (ofatumumab, obinutuzumab), novým perspektívnym molekulám, ovplyvňujúcim signálnu dráhu B-bunkového re-

ceptora (idelalisib, ibrutinib), imunomodulačným látkam (Lenalidomid) a Bcl-2 inhibitorom (ABT-263, ABT-199).

V ďalšej časti sa prednáška venuje indikácii k zahájeniu liečby podľa klinického štádia ochorenia, genetického statusu, celkového stavu pacienta a liečebnej situácie (prvolíniová vs. druholíniová liečba, responderi vs. non-responderi na predošlú liečbu). Prezentované sú prvolíniové liečebné postupy a liečba relapsovanej alebo refraktérnej CLL v závislosti od veku, rizikových skupín a komorbidity pacienta.

V závere prednášky sa prezentujú názory popredných svetových expertov na možný vývoj liečby CLL v blízkej budúcnosti.

### 37. DIAGNOSTIKA HEMOGLOBINOPATIÍ (GUIDELINES) A VÝZNAM HEMOGLOBÍNU F (HbF) V DOSPELOSTI

*V. Fábryová*

Nemocnica sv. Michala, Bratislava

Závažné hemoglobinopatie ako kosáčiková anémia a talasémia major sú geneticky podmienené choroby spojené s chronickou anémiou a jej komplikáciami. Prevalencia týchto anémií sa v Európe prudko zvyšuje, čo je zapríčinené prílevom emigrantov z Ázie a Afriky. Jedná sa o problém, ktorému zdravotnícke systémy stále nevenujú dostatočnú pozornosť. Európska sieť pre zriedkavé a vrodené anémie (ENERCA) a Medzinárodná federácia pre talasémie (TIF) sa zaoberá zberom a vyhodnotením dát o výskyte hemoglobinopatií ako aj odporúčaniami pre diagnostiku a skrining v jednotlivých regiónoch. Obe organizácie pod záštitou WHO vydali odporúčania pre postup v diagnostike suspektných hemoglobinopatií. V našom príspevku predkladáme uvedené odporúčania upravené a aktualizované pre potreby SR. Okrem konkrétnych postupov ako je diagnostika hemoglobinopatie S, alfa a beta talasémie, nejasej mikrocytózy, hemolýzy, erytrocytózy alebo cyanózy, upozorňujeme na odborné a technické problémy vo vyhľadávaní nosičov hemoglobinopatií. Súčasťou príspevku je aj zhodnotenie momentálnej diagnostiky u nás. Zvláštnu pozornosť venujeme významu zvýšených hodnôt HbF v dospelosti, ktoré môžu prispieť k diagnostike nielen hematologických chorôb.

### 38. ANÉMIE Z NEDOSTATKU ŽELEZA – STATE OF THE ART. POHĽAD HEMATOLÓGA

*T. Lipšic*

Hematologické a transfuziologické oddelenie, Ústav a Klinika laboratórnej medicíny – OÚSA, SZU, VŠZaSP Bratislava

**Úvod:** Anémia je najčastejší symptóm-ochorenie (22-35 % celosvetovej populácie – (CP)). Ide predovšetkým o anémie pri poruchách metabolizmu železa (Fe) – z nich anémie pri deficite železa predstavujú viac ako polovica (57%).

“Deficit železa“ je laboratórny syndróm a je len pracovnou diagnózou – správnu a úplnú diagnózu je určenie patogenézy a príčin/y deficitu.

Sekvenciu porúch metabolizmu Fe a anémiu často modifikujú pridružené patologické mechanizmy iných tkanív/orgánov/funkcií. Simplifikovaná a redukovaná diagnostika vedie k prehliadnutiu a zanedbaniu detekcie závažného ochorenia, často k neúčinnosti alebo ku kontraindikovanej terapii.

Terapia nedostatku železa má preto vychádzať z konfigurácie etiológie a patogenézy deficitu a aktuálnych výsledkov vyšetrení.

**Klasifikácia:** Skupiny nedostatku a nadbytku železa tvoria poruchy príjmu, absorpcie, transportu, skladovania, výdaju, utilizácie, ako aj poruchy regulácie metabolizmu Fe v rôznych kompartmentoch a väzbách:

- a) Absolútny deficit Fe - deficitný príjem, straty krvi, zvýšené nároky na železo
- b) Relatívny deficit (funkčného Fe) - anémia chronických ochorení (infekcie, zápaly, malignity)
- c) Nadbytok železa - nie je predmetom tohoto sdelenia - ide o značne heterogénnu skupinu

Frekvencia/prevalencia

- a) Absolútny deficit Fe, frekvencia - 14 % CP (značné regionálne rozdiely)
- b) Relatívny deficit Fe, frekvencia - 5 % CP
- c) Nadbytok Fe - globálna frekvencia nie je presne známa - približne 14 % CP

**Patogéza:** Regulácia metabolizmu železa a sekvencia špecifických dejov pri fyziologických podmienkach zabezpečuje jeho dostatok, dostupnosť, utilizáciu a bezpečnosť. "Prevádznutie" abnormálnej situácie, nad kompenzačnými a regulačnými mechanizmami vedú k závažnej patológii metabolizmu železa, erytrónu, iných tkanív, orgánov a často k vytvoreniu ďalších patologických mechanizmov:

- a) absolútny nedostatok železa - vedie priamo k poruchám hemopoézy, menovite erytropoézy, poruche enzýmov, buniek, tkanív, orgánov a systémov
- b) relatívny nedostatok železa (funkčného) je následkom sekvencie patogenetických mechanizmov spúšťaných zápalovým, infekčným alebo malígnym agens, menovite aktiváciou makrofágového fagocytujúceho systému

**Diagnostika:** Cieľom je komplexná sekvencia: základná diagnostika - detekcia poruchy a jej stupňa - etiologická diagnostika - stanovenie adekvátnej terapie - monitorovanie priebehu ochorenia a efektu terapie.

1. Klinická diagnostika (základný predpoklad): komplexná a cieleňá anamnéza a podrobné somatické vyšetrenie
2. Laboratórna diagnostika:
  - a) základné hematologické vyšetrenia
  - b) profil železa - markery v sére
  - c) profily zápalu, infektu a tumorov (markery)
  - d) základné orgánové profily - hepatálny, renálny
  - e) markery erytropoézy
  - f) iné hematologické vyšetrenia: imunohematologické, hemostaezologické, imunohistochemické
  - g) špeciálne vyšetrenia
  - h) profily mikrobiologické
2. Inštrumentálna diagnostika:
  - a) USG, MRI, GFS vyšetrenia
  - b) Magnetická susceptometria a kinetické rádioizotopové vyšetrenia

**Terapia:** Liečba vychádza z dvoch základných situácií - absolútno a relatívneho nedostatku železa. Má byť ako pri každom ochorení primárne-kausálna a sekundárne-symptomatická:

- a) Absolútny nedostatok Fe: zvýšenie príjmu diétou, adekvátna substitúcia Fe (iných súčasných deficitov) a sanácia malabsorpcie, zdrojov strát a iných príčin.
- b) Relatívny nedostatok: základom je kausálna terapia, substitúcia Fe sa zvažuje len u konkrétneho prípadu, často v kombinácii s inými liečebnými postupmi.

Liečba deficitu železa zásadne nespočíva len v substituovej feroterapii (ktorá môže byť aj kontrindikovaná). Podľa príčiny, povahy a stupňa poruchy ako aj iných pridružených ochorení sa stanovuje druh liečby, jej formu, druh aplikácie, frekvencia a trvanie. Voľba spôsobu aplikácie je závislá na príčine a mieste poruchy, závažnosti deficitu a anémie, prognózy úpravy, vedľajších nežiadúcich účinkoch, znášanlivosti terapie a compliance pacienta,

**Záver:** Vyššie uvedené súvislosti zdôrazňujú potrebu komplexného hodnotenia na všetkých úrovniach metabolizmu železa - v aktuálnom biologickom čase a priestore.

Komplexná analýza je podmienkou správnej, komplexnej a efektívnej terapie. "Cura recta, plena, sufficient, praecox et satis longa".

### 39. LIEČBA ANÉMIE A NEDOSTATKU ŽELEZA Z POHLADU GASTROENTEROLÓGA - NOVÉ POZNATKY

*M. Huorka*

Gastroenterologické a hepatologické oddelenie, V. interná klinika LF UK a UN Bratislava

Anémia je najčastejší extrakolický prejav u pacientov s nešpecifickými črevnými zápalmi (IBD - inflammatory bowel disease - IBD) - ulceróznej kolitídy (UC) a Crohnovej choroby (MC - morbus Crohn). V akomkoľvek čase zachytenia ochorenia je tretina pacientov anemických a každý druhý pacient má deficit Fe. Hlavnou príčinou anémie pri týchto ochoreniach je nedostatok železa (Fe). Až 70 % pacientov s UC trpí nedostatkom Fe a viac ako 50 % pacientov s IBD trpí opakovanou anémiou z nedostatku Fe v priebehu jedného roka. Anémia z nedostatku Fe výrazne ovplyvňuje kvalitu života pacientov s IBD. Únava a ostatné príznaky spojené s chudokrvnosťou bývajú akcentované, vysilujúce rovnako ako bolesti brucha a hnačky, čo sú dominantné klinické príznaky IBD. Pacient nie je často schopný vykonávať bežné denné činnosti. Od normalizácie krvného obrazu značne závisí aj priebeh IBD. Pri deficite Fe je indukcia remisie spomalená a jej udržanie problematické.

Nové ECCO (Európska organizácia pre Crohnovu chorobu a ulceróznú kolitídu) liečebné postupy ukazujú, že v klinickej praxi existujú jasné dôkazy, že anémia je nedostatočne liečená. Suplementácia Fe sa odporúča u pacientov s aktívnou IBD s hladinou feritínu pod 100 ug/l, saturáciou transferínu menšou ako 16 % a v kludovom období s hladinou sérového feritínu pod 30ug/l a saturáciou transferínu menej ako 16 %. Zásoby Fe je možné doplniť intravenózne, alebo perorálne. U IBD pacientov viac ako 90 % per os prijatého Fe zostáva nevstrebávané. Okrem toho perorálna administrácia je spojená s gastrointestinálnymi ťažkosťami a u IBD pacientov môže viesť k reaktivácii ochorenia. Intravenózna liečba je dobre tolerovaná a vysoko efektívna.

Parenterálne podanie Fe preparátu sa u IBD pacientov odporúča:

Indikácie:

- Závažná anémia: Hgb muži pod 110 g/l, ženy pod 100 g/l
  - Ochorenie v aktivite
  - Výrazná symptomatológia
  - Nedostatočná odpoveď na p.o. formu do 2-4 týždňov
  - Crohnova choroba s proximálnym postihnutím
  - Stav po chirurgických zákrokoch: resekcia žalúdka, tenkého čreva
  - Relaps/zhoršenie priebehu UC po perorálnom podaní Fe
- Priaznivú reakciu možno očakávať u 70-80 % anemických IBD pacientov do 4 týždňov.

### 40. PORUCHA METABOLIZMU ŽELEZA - KAZUISTIKY

*T. Lipšic*

Hematologické a transfuziologické oddelenie, Ústav a Klinika laboratórnej medicíny - OÚSA, SZU, VŠZaSP Bratislava

Abstrakt nedodaný

#### 41. JE SPLENOMEGÁLIA S TROMBOCYTOPÉNIOU LEN HEMATOLOGICKÝ PROBLÉM?

A. Hlavatá

2. detská klinika LF UK a DFNsP, Centrum dedičných metabolických porúch, Bratislava

**Úvod:** Splenomegalia je len zriedkavo spôsobená primárnym ochorením sleziny. Zväčša je začínajúcim, sprievodným a niekedy dominantným nálezom celkového ochorenia rôznej etiológie. Veľmi často môže byť splenomegalia sprevádzaná trombocytopéniou prvým a dominantným príznakom pre skupinu dedičných metabolických porúch na úrovni lyzozómov. Typickým predstaviteľom takejto choroby je *Gaucherova choroba (GD)*. Je najčastejšou enzýmovou poruchou spomedzi približne 50 dedičných lyzozómových teaurizmóz. Prvotnou príčinou je deficit glukocerebrozidázy (kyslá  $\beta$ -glukozidáza), lyzozómová hydroláza zapojená do reťazca degradácie komplexu glykosfingolipidov. Enzým rozkladá glukocerebrozid (tiež známy ako glukozylceramid), metabolický medziprodukt v degradácii komplexu glykosfingolipidov, na glukózu a ceramid. Klinicky plno rozvinutý obraz Gaucherovej choroby s masívnou organomegáliou, progredujúcimi hematologickými a skeletálnymi abnormalitami bol prvýkrát popísaný v roku 1882. V dnešnej dobe je nepravdepodobné, že by sa pacienti s Gaucherovou chorobou dostali od lekára prvého kontaktu k špecialistovi s „učebnicovými“ symptómami. Vo väčšine prípadov sa Gaucherova choroba prejaví v detskom veku zvýšenou tvorbou hematómov, krvácaním, niekedy zvýšenou únavou bolesťami končatín, najčastejšie ako kombinácia týchto symptómov. Fyzikálne vyšetrenie pacienta môže ukázať retardáciu rastu, úbytok svalovej hmoty a splenomegáliu.

*GD* je autozómovo recesívne dedičná a podľa klinického priebehu sú rozpoznávané 3 typy ochorenia. *Typ 1* označuje pomaly progredujúcu formu bez postihnutia centrálného nervového systému. Incidencia je *od 1: 40 000 do 1: 100 000*. Klinický obraz je veľmi variabilný i pri rovnakom genotype. Prvé príznaky sa môžu manifestovať v ktoromkoľvek období života. Zvyčajne to však je v neskorom detstve alebo v mladšom dospelom veku. Dominuje hepatosplenomegalia, hypersplenizmus, anémia, trombocytopénia, hepatopatia a osteolýza. Často je oneskorenie puberty a retardácia rastu. Kvalitu života pacientov znižujú patologické fraktúry, závažná anémia a trombocytopénia. Ďalšie dva typy Gaucherovej choroby (*typ 2 a typ 3*) sa označujú ako *neuropatické*, lebo sú spojené s ťažkými akútnymi, resp. subakútnymi neurologickými symptómami. Okrem hepatosplenomegalie, alebo hypersplenizmu sa už vo včasnom veku objavuje neurologická symptomatológia: ataxia, paraparéza, patologické reflexy, mentálna retardácia, epilepsia myoklonického typu. Definitívnu diagnózu *GD* je potrebné potvrdiť vyšetrením aktivity enzýmu glukocerebrozidázy v leukocytoch, resp. vo fibroblastoch. Až tretina prípadov Gaucherovej choroby sa diagnostikuje s viacročným oneskorením. *GD* patrí medzi liečiteľné dedičné metabolické ochorenia. V ostatných rokoch sa pred transplantáciou kostnej drene uprednostňuje pri tomto ochorení farmakoterapia. Gaucherova choroba je prvou lyzozomálnou teaurizmózou, ktorá je liečiteľná použitím konceptu enzymatickej substituickej terapie. U dospelých pacientov v niektorých prípadoch je možné na liečbu využiť aj substrát redukujúcu terapiu. Malá molekula inhibuje glukozylceramid syntázu. Základným princípom liečby je inhibičný účinok na glukozylceramid syntázu, ktorý vedie k redukcii množstva substrátu. Pre úspešnú liečbu je podstatné včasné stanovenie diagnózy. Na Slovensku je dostupná diagnostika *GD* stanovaním enzýmovej aktivity i na molekulovo genetickej úrovni. A od roku 1999 sú liečení pacienti substitúciou chýbajúceho enzýmu.

#### 42. AGREGOMETRIA TROMBOCYTOV: ČO MÔŽEME OD NEJ OČAKÁVAŤ

A. Remková

HemoMedika Bratislava, SR

Vyšetrenie funkcie trombocytov (agregometria) sa používa hlavne na posúdenie vrodených a získaných porúch funkcie trombocytov, na posúdenie rizika krvácania u kriticky chorých alebo príčiny krvácajúcich komplikácií pri chirurgických výkonoch a na monitorovanie protidoštičkovej liečby (aspirín, klopidogrel). V odpovedi na klopidogrel existuje široká interindividuálna variabilita. Genetické polymorfizmy hepatálnych enzýmov, vek, obezita, komorbidity a interakcie liekov vedú k zníženej odpovedi na klopidogrel približne u 25 % pacientov. Vysoká reziduálna reaktivita trombocytov (HPR) pri liečbe klopidogrelom u pacientov po perkutánnej koronárnej intervencii je spojená so zvýšeným rizikom ischemických príhod, ako je trombóza v oblasti stentu, infarkt myokardu a mozgová príhoda. Zvýšená odpoveď na klopidogrel je naopak spojená s vyšším rizikom krvácania. Ischemické príhody aj krvácanie sú faktormi ovplyvňujúcimi mortalitu. Pacienti nedostatočne odpovedajúci na klopidogrel by mohli profitovať z intenzifikovanej liečby alebo z prechodu na účinnejšie inhibitory funkcie trombocytov ako je prasugrel a tikagrelor. Stanovenie odpovede na klopidogrel vyšetrením agregácie trombocytov impedančnou agregometriou v celej krvi pomocou Multiplate® analyzátoru [ADP test] je lepším prediktorom ischemických príhod v porovnaní s inými fenotypizačnými metódami ako je svetelná transmisná agregometria (LTA), VerifyNow, VASP a PFA-100, ale aj s genotypizačným vyšetrením CYP2C19 enzýmu. Pri inhibícii ADP receptora je pri tejto metóde definované tzv. terapeutické okno (s nízkym rizikom nežiaducich príhod) hodnotami agregácie trombocytov v rozpätí 189-467 AUC\*min. Za nízku odpoveď na klopidogrel (HPR) sa považujú hodnoty agregácie trombocytov po ADP > 47 U (468 AUC\*min), za zvýšenú odpoveď hodnoty < 19 U (189 AUC\*min), ktoré sú spojené s 2,6-násobným rizikom závažného krvácania. Tieto výsledky tak pri liečbe inhibítorom ADP receptora poskytujú dôležitú informáciu o individuálnom riziku pacienta. Pri kardiokirurgickom výkone v mimotelovom obehu pacienti s výsledkami ADP testu < 31 U (308 AUC\*min) majú 3,5-násobne vyššie riziko masívneho krvácania. Vyšetrenie agregácie trombocytov po stimulácii kyselínou arachidonovou je vhodnou metódou na posúdenie účinku aspirínu. Vyšetrenie pomocou Multiplate® analyzátoru je rovnako citlivou metódou ako je LTA na posúdenie závažných porúch funkcie trombocytov typu Glanzmannovej trombasténie v spojení s ďalšími štandardnými testami aj na detekciu von Willebrandovej choroby. Podľa odporúčaní v kardiológii, chirurgii a anesteziológii by sa testovanie funkcií trombocytov malo adoptovať do klinických algoritmov. Predoperačné vyšetrenie funkcie trombocytov by sa malo v rámci prevencie závažného peroperačného krvácania uskutočňovať u pacientov na protidoštičkovej liečbe alebo s pozitívnou anamnézou krvácania.

#### 43. ZÍSKANÉ ŠPECIFICKÉ INHIBÍTORE KOAGULAČNÝCH FAKTOROV

T. Prigancová, A. Bátorová, D. Jankovičová, A. Morongová  
Národné hemofilické centrum, KHat LF UK, SZU a UN  
Bratislava

Získané špecifické inhibitory koagulačných faktorov sú extrémne zriedkavé ochorenia. Patria do skupiny imunokoagulopatií podmiernených špecifickými protilátkami, najčastejšie typu IgG, namierenými proti jednému koagulačnému faktoru. Väzba



protilátky na hemostaticky významnú doménu molekuly koagulačného faktora spôsobuje jeho neutralizáciu, väzba na hemostaticky nevýznamné časti molekuly faktora vedie k jeho zvýšenému klírensu alebo proteolytickej degradácii.

V klinickej praxi sú najčastejšie získané inhibítory koagulačného FVIII (získaná hemofília), alebo von Willebrandovho faktora (získaný von Willebrandov syndróm). Ostatné špecifické inhibítory sú omnoho zriedkavejšie, z čoho vyplývajú limitované informácie o liečebných stratégiách a absencia všeobecných odporúčení liečby.

V etiológii špecifických inhibítorov sa uplatňujú autoimunitné choroby, malignity, cirhóza, závažné zápal, monoklonálna gamopatia s paraproteínom, amyloidóza (typicky pri inhibítore FX) alebo užívanie liekov (antibiotiká, antipsychotiká, ATG, IL-2), často sa však porucha objaví bez zjavnej príčiny. Pri inhibítoroch trombínu alebo FV môže ísť o neutralizačné xenoprotilátky vznikajúce po opakovanej expozícii hovädzemu trombínu, ktorý je súčasťou fibrínových lepidiel, prípadne ak je zvieraci trombín v lepidle kontaminovaný zvieracím FV a vytvorené autoprotilátky skrížene reagujú s ľudským FV.

Klinicky prebieha choroba až v polovici prípadov mierne alebo asymptomaticky. Pri manifestnej forme sú najčastejšie kožné a slizničné krvácania, ale môže sa vyskytnúť aj život ohrozujúce krvácanie (retroperitoneálne, gastrointestinálne, intrakraniálne a urogenitálne krvácania). Inhibítory protrombínu sa naopak môžu spájať s venóznym a arteriálnym tromboembolizmom.

Diagnostika špecifických inhibítorov sa zakladá na negatívnej osobnej anamnéze krvácania, predĺžení globálnych koagulačných testov a ich nekorigovateľnosti normálnou plazmou a zistení izolovaného ťažkého defektu jedného koagulačného faktora. Diagnózu potvrdí vyšetrenie štandardnou Bethesda metódou založenou na princípe korekčného testu, ktoré stanoví aj titer inhibítora a umožní sledovanie jeho dynamiky počas liečby.

Vzhľadom na vysoké riziko krvácania sa u pacientov už v čase diagnostiky treba vyhnúť akýmkoľvek invazívnym výkonom, vrátane i.m. injekcií. Nie všetky krvácania však vyžadujú hemostatickú liečbu, pri väčšine podkožných krvácaní postačí konzervatívny postup. Pri závažnom krvácaní alebo nevyhnutnosti invazívneho výkonu je liečbou prvej voľby podanie bypasových aktivít ako sú r-FVIIa a aktivovaný koncentrát faktorov protrombínového komplexu (FEIBA). Vzhľadom na riziko trombózy sa neodporúča jednotlivá dávka rFVIIa vyššia ako 90 ug/kg. V niektorých prípadoch možno dosiahnuť hemostázu podaním koncentrátku príslušného faktora po predchádzajúcej plazmaferéze alebo imunoabsorpcii, na podporu hemostázy sa podáva desmopresín a antifibrinolytiká.

Eradikáciu špecifického inhibítora koagulačného faktora možno dosiahnuť imunosupresívnou liečbou - v prvej línii sa podávajú kortikoidy a cyklofosfamid, pri neúspechu sa skúša cyklosporín alebo protilátka antiCD20 (rituximab), ktorej úspešnosť sa pohybuje medzi 40-50%. Dôležitá je liečba základného ochorenia, často sa však žiadne autoimunitné alebo maligne ochorenie neodhalí. Pri získaných inhibítoroch dochádza k častým relapsom s mediánom 7,5 mesiaca po prvotnej úspešnej eradikácii. Niektoré inhibítory môžu mať tranzitórny charakter a môžu vymiznúť spontánne aj bez liečby.

**Záver:** Pacienti s podozrením na špecifický inhibítory musia byť vyšetrení, liečení a sledovaní v špecializovaných centrách, ktoré majú dostatočné skúsenosti s diagnostikou a liečbou týchto ochorení. Prvým znakom vedúcim k podozreniu na inhibítory je síce objavenie sa abnormálneho krvácania, ale všeobecná medicínska neskúsenosť v tejto oblasti je častou príčinou oneskorenej diagnostiky aj liečby týchto vzácných porúch. Zvlášť u staršieho pacienta užívajúceho súčasne antikoagulačnú alebo protidoštičkovú liečbu sa prejavy krvácania zvyčajne prisúdia uvedenej lieč-

be bez ďalšieho pátrania. Centrá okrem rýchlej diagnostiky môžu poskytnúť okamžitú liečbu vďaka dostupnosti koncentrátov koagulačných faktorov, bypasových aktivít a imunomodulačnej liečby.

Napriek ich raritnému výskytu by mal na možnosť týchto ochorení myslieť každý lekár prvého kontaktu, najmä ak ide o neobvyklé, závažné a nevysvetliteľné krvácanie u pacienta s negatívnou krvávacou osobnou anamnézou.

#### 44. NEŽIADÚCE ÚČINKY NOVÝCH ANTITROMBOTÍK

M. Nosál<sup>1,2</sup>, A. Bátorová<sup>1</sup>, D. Jankovičová<sup>1</sup>, L. Sopko<sup>1</sup>, R. Reis<sup>3</sup>, I. Satko<sup>3</sup>, J. Mištec<sup>4</sup>, P. Janega<sup>5</sup>, L. Daniheľ<sup>5</sup>, M. Skraková<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika hematológie a transfuziologie, LF UK, SZU, UN Bratislava

<sup>2</sup>Hematologická ambulancia, Nemocnica Staré Mesto, UN Bratislava

<sup>3</sup>I. chirurgická klinika LF UK, Nemocnica Staré Mesto, UN Bratislava

<sup>4</sup>I. interná klinika LF UK, Nemocnica Staré Mesto, UN Bratislava

<sup>5</sup>Ústav patologickej anatómie LF UK, UN Bratislava

**Úvod:** Nové antitrombotikum dabigatran etexilat mesylat (Pradaxa), kompetitívny reverzibilný priamy perorálny inhibítory trombínu sa používa na tromboprofylaxiu u pacientov s fibriláciou predsiení a čoskoro sa očakáva rozšírenie indikácie na liečbu venózneho tromboembolizmu. Liečbu indikuje kardiológ, internista a neurológ v prevencii cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u dospelých pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení, ktorí spĺňajú kritériá pre indikačné obmedzenia stanovené kategorizáciou liekov. Dnes sa už Dabigatran široko využíva a často sa ordinuje aj u pacientov vo vysokom veku s mnohými komorbiditami. Viaceré faktory však zvyšujú riziko krvácania, ako napr. vek  $\geq 70$  rokov, hmotnosť  $< 50$  kg, poškodenie pečene a obličiek (klírens kreatinínu 30-50 ml/min.), súčasná liečba inhibítormi P-glykoproteínu (amiodarón, verapamil, chinidín, ketokonazol, klaritromycín), dlhodobé užívanie protidoštičkových liekov a nesteroidných antireumatik, ale aj ochorenia a výkony s osobitným rizikom krvácania akými sú nedávna biopsia, veľká trauma, bakteriálna endokarditída, ezofagitída, gastritída a gastroezofageálny reflux. Z krvávacích komplikácií sa pri užívaní dabigatranu 2x 110 mg a 2x 150 mg vyskytujú malé krvácania u pribl. 13% a 14,9% pacientov, veľké krvácania u 2,9% a 3,3% pacientov a CNS krvácanie u 0,23% a 0,32% pacientov. Dabigatran má vyšší bezpečnostný profil ako warfarín s výnimkou GIT krvácania, ktorého výkyt je oproti warfarínu mierne vyšší (1,14 - 1,57% pri dabigatrane oproti 1,07% pri liečbe warfarínom). Laboratórnymi testami na monitorovanie pretrvávajúceho účinku dabigatranu sú aPTT, trombínový čas a test inhibície trombínu (DTI). Keďže ešte stále nie je dostupné antidótum, nie je možné rýchlo zvrátiť antikoagulačný účinok dabigatranu a preto je manažment prípadných krvávacích komplikácií veľmi náročný.

V práci prezentujeme štyroch pacientov s krvávacími komplikáciami pri užívaní dabigatranu.

**Pacientka 1** (HČ, 89 r) užívala dabigatran 2x 110 mg pre fibriláciu predsiení. 18.2.13 omylom užila 6 tbl dabigatranu, na druhý deň sa objavili prejavy krvácania (petechie, sufúzie, hematómy). V laboratórnom náleze sa zistila ťažká trombocytopenia 6.10<sup>9</sup>/l (Tr predtým v norme), INR 1,3, APTTR 1,4 a nemerateľná hodnota trombínového času (TČ). Vylúčili sme iné príčiny Tr-pénie a nízky počet Tr sme hodnotili ako možnú polievkovú Tr-péniu, ktorá sa po dabigatrane udáva v 0,1 - 1% prípadov. Podanie kortikoidov bolo bez efektu, aplikácia IvIgG viedla k vzostupu počtu

Tr na  $60.10^9/l$  a ústupu krvácania. Úprava koagulačných parametrov po ČZPI.

**Pacientka 2** (EČ, 70 r) bola od r. 2007 sledovaná pre fibriláciu presieni, 2 roky užívala dabigatran v dávke  $2 \times 110$  mg denne. V anamnéze divertikulóza s kolitídou. 16.7.14. hospitalizácia pre divertikulitídu, 2.8.14 sa objavila masívna enterorhágia s hemoragickým šokom a akútnou renálnou insuficienciou. Dabigatran bol vysadený, ale počas nasledujúcich 6 dní pretrvávali patologické výsledky aPTTR (2,8 – 3,43), INR (4,5 – 6,5) a TČ (> 4 min), vysoká antitrombinová aktivita v teste inhibície trombinu –DTI (0,76 ug/ml; terapeutická hodnota pri užívaní dabigatranu  $2 \times 110$  mg je 0,1 – 0,43 ug/ml). Počet Tr a Fbg boli v norme. Pacientka dostávala PCC a Novo-Seven bez ovplyvnenia výsledkov INR a aPTTR. Klinický stav progredoval do septicko-hemoragického šoku a multiorgánového zlyhania s fatálnym koncom 8.8.2014. Patologicko-anatomický nález: difúzne krvácanie GIT od duodena až do hrubého čreva, zhrubnutie a zápal steny hrubého čreva.

**Pacientka 3** (MK, 89 r) po implantácii pacemakera pre SSsy, liečená dabigatranom pre fibriláciu. V anamnéze divertikulóza s krvácaním z divertiklov. Pri liečbe dabigatranom vznikla ataka masívneho GIT krvácania, GFS vyšetrenie odhalilo čerstvé erózie v antrum a korpus žalúdka, v čase vyšetrenia už bez aktívneho krvácania. Liečba dabigatranom bola vysadená a stav zvládnutý suportívou a symptomatickou liečbou a hemostyptikami.

**Pacient 4** (LB, 81 r), absolvoval v r. 1999 resekciu hrubého čreva a žalúdka a chemoterapiu pre malignitu. V r. 2007 mal implantovaný pacemaker pre malignu arytmiu. Po 2-ročnom užívaní dabigatranu  $2 \times 110$  mg pre fibriláciu vznikla hematéméza a melena, v laboratórnom náleze posthemoragická anémia, INR 3.93, aPTTR: 2.43, TČ > 3 min. GFS vyšetrenie potvrdilo aktívne krvácanie zo žalúdka, plošné krvácanie zo sliznice antra v oblasti angulárnej riasy. Dabigatran bol vysadený a stav zvládnutý substitučnou hemoterapiou a suportívnou liečbou, vrátane PCC, ktorého podanie však nemalo vplyv na výsledky aPTTR a INR.

**Záver:** I keď je proklamovaný profil bezpečnosti nových antikoagulancií vyšší v porovnaní s warfarínom, pri narastajúcom použití nových antikoagulancií musí hematológ počítať so zvyšujúcou sa potrebou riešenia krvácajúcich komplikácií. Ako potvrdzujú naše prípady, nedostupnosť antidota a závažnosť krvácaní zvyšuje naliehavosť preventívneho prístupu s dôkladným zhodnotením rizika komorbidity pri indikácii nových antikoagulancií najmä u pacientov vysokého veku.

#### 45. KRVÁCAVÉ KOMPLIKÁCIE PRI LIEČBE DABIGATRANOM – KLINICKÉ SKÚSENOSTI

T. Prigancová, A. Bátorová, D. Jankovičová

Národné hemofilické centrum, Klinika hematológie a transfuziológie Lekárkej fakulty UK, SZU a UN Bratislava

Nové perorálne antikoagulanciá dabigatran a rivaroxaban predstavujú modernú profylaxiu a liečbu tromboembolickej choroby. Vo vybraných indikáciách, najmä pri prevencii tromboembolických komplikácií fibrilácie predsieni dnes významne konkurujú warfarínu. Stabilné dávkovanie bez závislosti na iných užívaných liekoch a potrave a bez potreby laboratórneho monitorovania je dôvodom pre stále širšie použitie týchto liekov najmä v internej medicíne. Pri indikácii oboch liekov však treba zohľadňovať prípadnú poruchu funkcie obličiek, pri ktorej dochádza ku kumulácii liekov v organizme a zvýšeniu rizika krvácania. Hoci je bezpečnostný profil nových antikoagulancií z hľadiska krvácajúcich komplikácií vyšší ako pri užívaní warfarínu, absencia účinných antidotov robí krvácajúce komplikácie ťažko zvládnuteľnými.

Publikované odporúčania pre manažment krvácania a urgentných operácií pri užívaní nových priamych antikoagulancií, najmä pri komorbiditách s renálnou insuficienciou nemôžu bez dostupnosti antidota zaručiť klinický efekt<sup>(1)</sup>. V snahe zastaviť krvácanie sa navrhujú alternatívne, nešpecifické hemostatické prostriedky, pri krvácaní po dabigatrane koncentrát faktorov protrombinového komplexu (PCC) a pri užívaní rivaroxabanu sa pozoroval efekt aktivovaného PCC (aPCC). V minulosti sa uvažovalo aj o podávaní rekombinantného FVIIa, jeho prínos sa však nepotvrdil.

V práci prezentujeme závažné krvácajúce komplikácie pri trombopropylaxii Dabigatranom v dávke  $2 \times 110$  mg u piatich pacientov vo veku 48-93 r. s fibriláciou predsieni a ďalšími komorbiditami. V dvoch prípadoch vzniklo spontánne masívne krvácanie (do koreňa jazyka a mäkkých tkanív v krku a do GIT), traja pacienti utrpeli fraktúru femuru s potrebou operácie, jeden z nich vyvinul aj masívne retroperitoneálne krvácanie. V čase prijmu (10-24 h po poslednej dávke dabigatranu) mali pacienti suprateapeutické hodnoty aPTTR 2,8 – 3,8 a nemerateľný trombinový čas (Tr č), ktoré pretrvávali ešte 48-96 h po vynechaní dabigatranu s nutnosťou oddialenia operácií. U všetkých pacientov sa zistili znaky renálnej insuficiencie, ktorá mohla vzniknúť až v priebehu antikoagulačnej liečby, v niektorých prípadoch však bola komplikáciou hemoragického šoku (Hb 48-110 g/l). Hemostatická liečba PCC (20-40 IU/kg) viedla u niektorých pacientov k prechodnému zníženiu iniciálnych hodnôt INR (2,3 – 2,8), ale nemala vplyv na aPTTR a Tr.č. Jeden pacient dostal jednorázovú dávku rFVIIa (100 µg/kg) bez laboratórneho a klinického efektu. U štyroch pacientov bol stav zvládnutý suportívnou liečbou, u jednej pacientky mal hemoragický šok s kardiálnou dekompenzáciou fatálny priebeh.

S rozširujúcou sa preskripciou nových antikoagulancií sa napriek ich bezpečnosti zvyšuje počet pacientov s krvácajúcimi komplikáciami, najmä vo vyšších vekových skupinách. Vzhľadom na absenciu antidota a náročný manažment krvácania je nutný obozretný výber pacientov s dôrazom na vek, komorbidity, psychický stav, pravdepodobnosť úrazov a predovšetkým na možný vývoj renálnej komorbidity u ľudí vyšších vekových skupín.

#### Literatúra

1. Remková A, Bátorová A, Mistrík M, et al. Reverzja antikoagulačného účinku nových perorálnych antikoagulancií pri krvácaní a v urgentných situáciách s rizikom krvácania – spoločné odporúčania odborných spoločností. Interná Med. 2014; 14(3): 105-114.

#### 46. PRVÁ TRANSPLANTÁCIA ČLENKOVÉHO KLĽBU U HEMOFILICKÉHO PACIENTA PRE HEMOFILICKÚ ARTROPATIU

D. Jankovičová<sup>1</sup>, A. Bátorová<sup>1</sup>, B. Šteňo<sup>2</sup>, R. Kubeš<sup>3</sup>, T. Prigancová<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Národné hemofilické centrum, Klinika hematológie a transfuziológie LF UK, SZU a UN Bratislava

<sup>2</sup>II. Ortopedicko – traumatologická klinika, UN Bratislava

<sup>3</sup>Ortopedická klinika I. LF UK, Praha

So zvyšujúcim sa vekom pacientov s hemofiliou s ťažkým muskuloskeletálnym postihnutím rastie aj potreba náročných ortopedických rekonštrukčných operácií, vrátane kĺbových náhrad, medzi ktorými dominujú totálne artroplastiky kolenných kĺbov.

Členkové kĺby v dospelosti predstavujú po kolenných a lakťových kĺboch tretie najčastejšie čielové kĺby (14,5%). Spontánne krvácanie do členkov je typické v ranom detskom veku a počas intenzívnej rastovej aktivity adolescentov v 2. dekáde života. Ak sa začne sekundárna profylaxia v neskoršom veku, nedokáže eliminovať krvácania a progresiu hemofilickej artropatie. Recidívy krvácania do členkov a vývoj chronickej synovitisy sú indikáciou pre rádioizotopovú synoviortézu, prípadne artroskopickú, či

otvorenú synovektómiu. Odstránenie osteofytov a debridement, prípadne supramalleolárna osteotómia môžu znížiť ťažkosti pacienta a zachovať hybnosť členka – predovšetkým jeho plantárnu flexiu. Konečným riešením „end-stage“ artropatie členkovho kĺbu je artrodéza, ktorá síce odstráni úpornú chronickú bolesť, ale jej výsledkom je úplná strata hybnosti kĺbu.

Náhrada členkového kĺbu u pacientov s hemofiliou zatiaľ nepatrí medzi rutinné výkony, v literatúre sú opísané len ojedinelé prípady alebo malé súbory pacientov<sup>(1)</sup>. Aj v bežnej populácii je 14 ročné prežívanie funkčnosti protézy členka (77 %) nižšie ako pri artroplastike bedra (94 %) alebo kolenného kĺbu (84 %)<sup>(2)</sup>. Nová generácia kĺbných náhrad v súčasnosti otvára nové možnosti výmeny členkového kĺbu aj pri hemofilickej artropatii so zachovaním hybnosti kĺbu.

V práci prezentujeme prvý prípad výmeny členkového kĺbu na Slovensku u 25 ročného pacienta s ťažkou hemofilickou artropatiou, u ktorého boli od detstva členky cieľovými kĺbmi. Ako 9-ročný absolvoval radiosynoviortézu oboch členkov a od toho času bol na profylaxii, ktorá však nezabránila progresívnemu vývoju artropatie. Spoločné ortopedicko-hematologické konzílium prisrne zaviazalo indikáciu totálnej artroplastiky ľavého členkového kĺbu. Operácia prebehla pod dohľadom NHC bez komplikácií s celkovou spotrebou FVIII 527IU/kg počas 13 pooperačných dní. Asistovaná rehabilitácia začala po zložení sadrovej dlahy od 4. pooperačného týždňa. Kontrola za 3 mesiace po výkone potvrdila postupnú úpravu hybnosti (plantárna flexia do 30 st.), zatiaľ pretrvávajú opuch ľavého členka a ponáhľavá bolesť.

Prípad nášho pacienta potvrdil, že náročná náhrada členkového kĺbu v rukách skúsených ortopedov –špecialistov v liečbe hemofilie je bezpečným výkonom aj u hemofilických jedincov. Aj napriek postupnému zlepšovaniu hybnosti u nášho pacienta je však ešte predčasné hodnotiť dlhodobější efekt operácie. V každom prípade platí nevyhnutnosť individuálneho a prisrneho zväzovania tejto operácie.

#### Literatúra

1. Barg A, et al. Haemophilic arthropathy of the ankle treated by total ankle replacement: a case series. *Haemophilia* 2010; 16: 647-655.
2. Rodriguez Merchan EC. End-stage haemophilic arthropathy of the ankle: ankle fusion or total ankle replacement. *Haemophilia* 2014; 20: e79-e112.

#### 47. TROMBOTICKÉ MIKROANGIOPATIE V GRAVIDITE – NÁROČNOSŤ STANOVENIA DIAGNÓZY VRÁMCI KONZILIÁRNEJ ČINNOSTI HEMATOLÓGA

*D. Horváthová<sup>1</sup>, J. Martinka<sup>1</sup>, M. Redecha<sup>2</sup>, E. Hammerová<sup>2</sup>, M. Mistrík<sup>1</sup>, A. Bátorová<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Klinika hematológie a transfúziológie LF UK, SZU a UN Bratislava

<sup>2</sup>I. gynekologicko-pôrodná klinika LF UK a UN Bratislava

Odlíšenie preeklampsie/HELLP syndrómu od trombotickej trombocytopenickej purpury (TTP) spojenej s graviditou býva ťažké, avšak nevyhnutné pre včasné zahájenie život-zachraňujúcej výmennej plazmaferézy v prípade TTP. V každodennej klinickej praxi by podľa literárnych údajov meranie aktivity ADAMTS13 mohlo pomôcť v rozhodovaní o liečbe v sporných a ťažko odlíšiteľných prípadoch. Viaceré štúdie potvrdili nemerateľnú aktivitu ADAMTS13 pri TTP a nález je dostatočný na zahájenie výmennej plazmaferézy alebo jej pokračovanie. Skutočne nízka, ale prítomná aktivita enzýmu poukazuje skôr na HELLP syndróm a dovoľuje plazmaferézu ukončiť. Všeobecne sa meranie aktivity ADAMTS13 odporúča u všetkých žien s pretrvávajúcimi príznakmi ťažkého HELLP syndrómu v popôrodnom období.

Ako postupovať v prípade, keď vyšetrenie enzýmovej aktivity nie je dostupné?

V prezentácii opisujeme prípad mladej 33-ročnej ženy prijatej na I. gynekologicko-pôrodnú kliniku LF UK a UNB v 36. týždni tehotenstva s prejavmi preeklampsie a HELLP syndrómu, ktorá bola pre ťažký a komplikovaný popôrodný priebeh trombotickej mikroangiopatie (TMA) preložená a ďalej liečená na našej klinike. Pozornosť venujeme problematike odlíšenia HELLP syndrómu a TTP v období gravidity a po pôrode, s ktorou sa hematológ stretáva v bežnej konziliárnej praxi a na Slovensku nemá k dispozícii vyšetrenie aktivity ADAMTS13.

#### 48. BIOPTICKÁ DIAGNOSTIKA AGRESÍVNYCH A VYSOKO AGRESÍVNYCH NHL Z PERIFÉRYCH B-BUNIEK: SKÚSENOSTI Z NÁŠHO CENTRA

*L. Plank<sup>1,2</sup>, A. Farkašová<sup>1,2</sup>, T. Balhárek<sup>1,2</sup>, M. Barthová<sup>1,2</sup>, L. Janáková<sup>2</sup>, P. Szépe<sup>1,2</sup>, Z. Kviatkovská<sup>1</sup>, J. Mičák<sup>2</sup>*

Konzultačné centrum bioptickej diagnostiky ochorení krvotvorby v SR:

<sup>1</sup>Ústav patologickej anatómie Jesseniovej lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice v Martine

<sup>2</sup>Martinské bioptické centrum, s. r. o., Martin

**Úvod:** Agresívne NHL z periférnych B-buniek (B-NHL) sú heterogénnou skupinou nádorov s pestrými bioptickými, laboratorne a klinicky verifikovateľnými parametrami, s rozdielnym priebehom ochorenia a prežívaním pacientov. Zahŕňajú nádory zo spektra difúzneho veľkobunkového B-lymfómu (DLBCL), Burkittovho lymfómu (BL), blastoidných variantov lymfómu z plášťových buniek (bmCL), ako aj neklasifikovateľného B-NHL s prechodnými znakmi medzi DLBCL a BL (BCLU), pričom časť z nich tvorí podskupinu agresívnych, tzv. vysokoagresívnych B-NHL. Ich správna bioptická diagnostika je dôležitá z prognostického aj terapeutického hľadiska.

**Materiál a metódy:** V práci sa sumarizujú výsledky bioptickej diagnostiky týchto NHL z nášho centra z obdobia posledných 6 rokov podľa platnej SZO klasifikácie z r. 2008, a to s využitím metód komplexnej histomorfologickej a imunohistochemickej (IHC), ako aj interfázovej FISH (i-FISH) analýzy na detekciu prestavby génov *MYC*, *BCL2* a *BCL6*. Pre hodnotenia IHC aj i-FISH analýz sme používali tzv. cut-off hranice pozitivity v súlade s medzinárodne akceptovanými princípmi. Súčasťou práce je aj podrobnejší rozbor selektovaného súboru 148 biopsií pacientov, ktoré boli všetky vyšetrené aj i-FISH metódami s dôrazom na detekciu tzv. „double-“, a „triple-hit“ B-NHL s.

**Výsledky a závery:** Naše výsledky dokumentujú „prekrývanie“ morfológických a fenotypových znakov analyzovaných B-NHL a súčasne tak aj potrebu ich centralizovanej komplexnej bioptickej diagnostiky. V selektovanom súbore biopsií sme identifikovali 18 prípadov BCLU, z čoho 7 prípadov tvorili tzv. double-hit lymfómy so súčasnými prestavbami génov *MYC*, *BCL2* a/alebo *BCL6* a 4 tzv. triple-hit lymfómy so súčasnými prestavbami všetkých troch spomínaných génov. Diagnostika agresívnych B-NHL prostredníctvom bežne v rutínnej praxi používaných morfológických a imunohistochemických metód je problematická. IHC vyšetrenia bez podpory FISH analýzy nepostačujú na identifikáciu podskupiny vysokoagresívnych B-NHL, ktoré vyžadujú odlišný terapeutický prístup. FISH analýzy je žiaduce použiť najmä v prípadoch tých agresívnych B-NHL, ktoré nespĺňajú „štandardné“ diagnostické kritériá charakteristické pre jednotlivé špecifické typy analyzovaných lymfómov. Okrem toho expresia proteínov, napr. *bcl2*, *bcl6* a *myc* proteínu, určená IHC metódami, nie je vždy totožná so stavom príslušného génu podľa FISH analýzy, čo sa stáva zaujímavým z pohľadu recentne diskutovanej kategórie tzv. double-hit B-NHL podľa IHC.

**Podakovanie:** Práca bola podporená grantom VEGA SR, č.1/0378/12 a projektami MBRKM a BioMed Martin (ITMS kód 26220220113, resp. 26220220187), ktoré sú riešené na JLF UK a spolufinancované z prostriedkov EÚ.

#### 49. NOVINKY V LIEČBE AGRESÍVNYCH LYMFÓMOV

A. Vranovský

Oddelenie klinickej hematológie a transfuziológie C, Národný onkologický ústav, Bratislava

Agresívne lymfómy tvoria skupinu lymfoproliferatívnych ochorení s rýchlou progresiou v prípade, ak nie je zahájená protinádorová liečba. Na druhej strane, viac ako polovica pacientov s agresívnymi lymfómami má šancu na vyliečenie v súčasnosti dostupnými spôsobmi liečby.

Medzi agresívne lymfómy zaraďujeme difúzny veľkobunkový lymfóm (DLBCL), lymfóm z plášťových buniek (MCL), anaplastický veľkobunkový lymfóm (ALCL), bližšie nešpecifikované periférne T-bunkové lymfómy (PTCL-NOS) a folikulový lymfóm 3b stupňa (FL G3b). Najčastejšie sa vyskytujúcom sa typom je DLBCL, aj keď dnes je už vhodnejšie hovoriť o skupine lymfómov zatiaľ klasifikovaných ako DLBCL, pretože je čoraz viac zrejme, že medzi jednotlivými typmi sú zásadné rozdiely.

Novinkou v manažmente agresívnych, ako aj ostatných lymfómov, sú nové kritériá štádiovania a hodnotenia efektu liečby, tzv. Lugano kritériá. Prinášajú najmä presnejšie určenie úlohy PET-CT vyšetrenia v stagingu, ako aj restagingu agresívnych lymfómov.

Ďalšou novinkou je nové definovanie úlohy rádioterapie v liečbe nodálnych lymfómov, s ohľadom na veľkosť ožarovaných objemov a dávok žiarenia.

Kľúčovou modalitou liečby zostáva chemoterapia, v prípade najmä B-bunkových lymfómov chemoimunoterapia. V liečbe agresívnych lymfómov sa testujú, ale aj štandardne používajú nové monoklonové protilátky (napr. obinutuzumab), konjugáty protilátky a cytostatika (brentuximab vedotín). Dôležitú úlohu v terapii pacientov s agresívnymi lymfómami má naďalej rádioterapia a vysokodávková chemoterapia s transplantáciou krvotvorných buniek.

#### 50. BRENTUXIMAB VEDOTIN V LIEČBE RELABOVANÉHO/REFRAKTÉRNEHO HODGKINOVHO LYMFÓMU, SLOVENSKE SKÚSENOSTI Z KLINICKEJ PRAXE

V. Ballová, M. Franeková, M. Ladická, R. Greksák, A. Vranovský  
Oddelenie klinickej hematológie a transfuziológie C, Národný onkologický ústav Bratislava

V súčasnom období, po optimalizácii liečby chemoterapiou a rádioterapiou, má väčšina pacientov s novodiagnostikovaným Hodgkinovým lymfómom vynikajúcu prognózu po liečbe v prvej línii. Avšak liečba pacientov s relabovaným/refraktérnym Hodgkinovým lymfómom (RR/HL) predstavuje terapeutický problém. Zavedenie brentuximab vedotinu (BV), t.j. konjugátu monoklonej protilátky proti povrchovému antigénu CD30 a cytostatika monometyl auristatínu E, umožnilo cielene liečiť aj túto skupinu pacientov s nepriaznivou prognózou.

**Cieľ:** V retrospektívnom sledovaní zhodnotiť účinnosť a bezpečnosť BV v liečbe RRHL u ťažko predliečených pacientov v každodennej klinickej praxi a porovnať výsledky s výsledkami získanými z klinických štúdií a publikovaných klinických skúseností z praxe v rôznych krajinách.

**Metodika:** Do sledovania bolo zaradených 16 pacientov. Všetci pacienti mali histologicky potvrdený Hodgkinov lymfóm s pozitívou CD30 znaku vo vzorkách tkaniva a všetci pacienti relabovali po predchádzajúcej kombinovanej intenzívnej cytotoxickej liečbe, ktorá u 15 pacientov zahŕňala aj autológnu transplantáciu (ASCT). Pacienti boli liečení BV v monoterapii. Brentuximab vedotín bol podávaný v dávke 1,8 mg/kg hmotnosti v 30 minútovej infúzii, každé 3 týždne. Výsledky boli štatisticky vyhodnotené metódou deskriptívnej štatistiky.

**Výsledky:** Medián veku v čase diagnózy bol 29,5 roka. Do súboru bolo zaradených 11 mužov a 5 žien. V histologickom obraze malo 13 pacientov klasický HL (c-HL) nodulárne sklerotický a 3 pacienti mali c-HL so zmiešanou bunkovou štruktúrou. V čase diagnózy mali 3 pacienti (19%) II. klinické štádium s nepriaznivou prognózou, 7 pacientov (44%) malo III. štádium a 6 pacientov (38%) IV. štádium podľa Ann Arbor klasifikácie. Zo všetkých 16 pacientov, u 10 pacientov (63%) bola zaznamenaná progresia alebo nedosiahli kompletnú remisiu po 1. línii liečby. Medián počtu línii pred BV bol 4 (rozpätie 2-7), najčastejšie bol BV podaný v 5. línii liečby, a to u 9 pacientov (56%). Pätnásť pacientov (94%) podstúpilo v niektorej z predchádzajúcich línii ASCT, 4 pacienti (25%) boli liečení BV ako prvou následnou líniou po ASCT. Medián počtu podaných cyklov BV bol 6 (rozpätie 3-16). Liečebnú odpoveď (ORR) dosiahli 4 pacienti (25%), z toho 3 pacienti (19%) dosiahli kompletnú remisiu, 1 pacient (6%) parciálnu remisiu. U 7 pacientov (44%) bola zaznamenaná v priebehu liečby progresia. U 5 pacientov (31%) nebola odpoveď hodnotiteľná (1 pacient zomrel na toxicitu po alogénnej transplantácii, u 4 pacientov liečba BV ešte prebieha).

**Záver:** Naše výsledky sú v súlade s publikovanými výsledkami z klinickej praxe (Zinzani a kol., 2013). Nedostatkom nášho súboru je malý počet zaradených pacientov, relatívne krátka doba sledovania a významný podiel pacientov, u ktorých liečba ešte prebieha. Potvrdili sme, že BV v monoterapii je účinný a bezpečný v každodennej praxi aj u ťažko predliečených pacientov s HL.

#### 51. CHEMOIMUNOTERAPIA V LIEČBE PRIMÁRNEHO MEDIASTINÁLNEHO B-BUNKOVÉHO LYMFÓMU

A. Halčín<sup>1</sup>, V. Ballová<sup>1</sup>, R. Greksák<sup>1</sup>, M. Ladická<sup>1</sup>, S. Cingelová<sup>2</sup>, A. Vranovský<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Oddelenie klinickej hematológie a transfuziológie C, Národný onkologický ústav Bratislava

<sup>2</sup>Oddelenie klinickej hematológie a transfuziológie B, Národný onkologický ústav Bratislava

Primárny mediastinálny B-bunkový lymfóm (PMBCL) je samostatnou klinicko-patologickou jednotkou, ktorá bola ešte donedávna (do r. 2001) zaraďovaná do skupiny difúzneho veľkobunkového B lymfómu. Liečebné postupy pri tomto ochorení sú v dynamickom vývoji a ani v súčasnosti neexistuje všeobecne prijímaný zlatý štandard v liečbe prvej línii. Prvým režimom, ktorý sme používali v liečbe PMBCL bol režim MACOP-B. V roku 2004 došlo k inkorporácii rituximabu do tohto režimu. V rovnakom období sa v liečbe PMBCL začal používať aj režim R-CHOP, ktorý v posledných rokoch percentuálne v liečbe dominuje.

**Cieľ:** V retrospektívnom sledovaní zhodnotiť doterajšie skúsenosti pracoviska s liečbou PMBCL.

Porovnanie účinnosti liečebných režimov používaných na našom pracovisku v prvej línii liečby.

**Metodika:** Retrospektívne zostavenie súboru 64 pacientov s diagnózou PMBCL, ktorí boli na OKHT-C NOÚ liečení v rokoch 1992-2014. Štatistické vyhodnotenie účinnosti prvolíniovej liečby s ohľadom na dosiahnuté liečebné odpovede a prežívanie pacientov.

**Výsledky:** Priemerný vek pacientov v čase diagnózy bol 33 rokov (rozsah 17-61 rokov). V súbore prevažovali ženy v percentuálnom pomere 64:36 %.

Lokalizované štádium ochorenia (I-II. štádium podľa Ann Arbor) malo 53 pacientov (83%). "Bulky" masa v mediastíne bola prítomná u 42 pacientov (66%). Pacienti boli rozdelení do 3 ramien podľa podávaných režimov v 1. línii liečby (MACOP-B, R-MACOP-B, R-CHOP). Režimom MACOP-B bolo liečených 21 pacientov, 26 pacientov dostávalo terapiu podľa protokolu R-MACOP-B a 12 pacientov dostávalo R-CHOP. Celkovo 51 pacientov absolvovalo v rámci prvolíniovej liečby rádioterapiu na mediastínium (80%). Liečebná odpoveď bola hodnotiteľná u 61 pacientov. Pacienti liečení podľa protokolu R-MACOP-B dosiahli liečebnú odpoveď v 96,2 % prípadov (KR 92,3 a PR 3,9 %), v ramene MACOP-B bolo dosiahnutých 71,4 % odpovedí (KR 61,9 a PR 9,5 %) a v ramene R-CHOP 91,7 % odpovedí (KR 75 a PR 16,7 %). Rozdiely v dosiahnutých liečebných odpovediach medzi jednotlivými liečebnými režimami boli štatisticky významné tak s ohľadom na celkový počet odpovedí, ako aj na počet dosiahnutých kompletných remisíí. Medián sledovania bol 48 mesiacov (rozsah 7-230). Relaps ochorenia bol zaznamenaný u 1 pacienta, progresia u 8 pacientov. Celkovo zomrelo 9 pacientov, z toho 2 na komplikácie liečby a 7 na progresiu ochorenia. Medzi jednotlivými liečebnými ramenami nebol zistený štatisticky významný rozdiel v prežívaní bez udalosti (EFS), ako ani v celkovom prežívaní (OS).

**Záver:** Podľa výsledkov v našom súbore, pridanie rituximabu k prvolíniovej chemoterapii u pacientov s PMBCL výrazne zlepšilo dosiahnutú liečebnú odpoveď. Pri porovnaní 2 režimov obsahujúcich rituximab, sme pozorovali lepšiu liečebnú odpoveď pri použití režimu R-MACOP-B. Tento výsledok, hoci štatisticky len hranične významný ( $p=0,0482$ , ORR), je v rozpore s literárnymi dátami, ktoré uvádzajú zotretie rozdielov medzi režimami CHOP a MACOP-B po pridaní rituximabu do liečby. Nedostatkom nášho súboru je relatívne krátka doba sledovania časti pacientov v súbore, nemožnosť plne zhodnotiť vplyv rádioterapie na dosiahnuté výsledky v retrospektívnej štúdií a obtiažne hodnotenie reziduálnych nálezov v mediastíne po ukončení liečby v období pred zavedením PET/CT vyšetrenia. Prognóza pacientov s PMBCL je pri kombinovanej liečbe s použitím režimov R-MACOP-B a R-CHOP priaznivá.

## 52. NAŠE SKÚSENOSTI S APLIKÁCIOU LIPOZOMÁLNEHO CYTARABÍNU (DEPOCYTE) V LIEČBE A PROFYLAXII AGRESÍVNYCH A VYSOKOAGRESÍVNYCH NHL (SKÚSENOSTI 2 PRACOVÍSK)

T. Guman<sup>1</sup>, E. Švorcová<sup>1</sup>, I. Duřová<sup>1</sup>, N. Štecová<sup>1</sup>, M. Hlebašková<sup>1</sup>, M. Surová<sup>1</sup>, V. Takáč<sup>1</sup>, J. Jurkovičová<sup>1</sup>, J. Chudej<sup>2</sup>, I. Plameňová<sup>2</sup>, L. Váleková<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika hematológie a onkohematológie, UNL Pasteura a LF UPJŠ, Košice

<sup>2</sup>Klinika hematológie a transfuziológie, JLF UK a UNM, Martin

**Úvod:** Postihnutie CNS u chorých s lymfoproliferatívnymi ochoreniami (LPO) znamená vždy zlú prognózu, s mediánom prežívania menej ako 6 mesiacov. V období pred profylaxiou sa infiltrácia CNS vyskytovala u 30 - 50 % vysokoagresívnych a 10 - 20 % agresívnych LPO, po zavedení profylaxie došlo k jej významnému poklesu (5 - 10 % u leukémii a lymfómoch). DepoCyte je cytostatikum s postupným uvoľňovaním, určený na priame podanie do mozgomiechovej tekutiny (CSF). Výsledky klinických štúdií poukázali na jeho efektívnosť tak v liečbe lymfomatózneho postihnutia CNS ako aj v profylaxii lym-

fomatózneho postihnutia CNS. Menej frekventné aplikácie cytotatiká zlepšujú nielen compliance pacienta, ale aj významne redukujú počet komplikácií intratekálnej (IT) aplikácie včítane postpunkčného syndrómu. DepoCyte sme aplikovali IT do mozgomiechovej tekutiny (CSF) + profylaxiu kortikoidmi.

**Cieľ:** Prezentujeme súbor pacientov liečených od roku 2007 - 2013 (medián sledovania máj 2007 - jún 2014): novodiagnostikovaných (De novo): primárny lymfóm CNS, pacientov s relapsom s postihnutím CNS. Ide o diagnózy: *vysokoagresívny NHL*: (pre B- ALL, T- ALL, BL), *agresívne lymfómy*: DLBCL, MCL, PTCL, *indolentné lymfómy*: CLL, *ostatné diagnózy*: MM, Plazmocelulárna leukémia, Lymfomatoidná granulomatóza. Ide o *liečbu*: kaudálnu a profylaktickú.

Hodnotíme a porovnáваме *diagnostiku* (pred a po liečbe Depocyte): *likvor (CSF), cytológiu, imunofenotypizáciu, výsledky NMR mozgu, klinické prejavy, priebeh liečby a sprievodné komplikácie po aplikácii DepoCyte*. Hodnotíme celkovú *efektívnosť liečby - dosiahnutie remisie (CR, PR, SD), neurologické prejavy (pred - po liečbe), celkový počet aplikovaných dávok Depocyte (úvodná, konsolidácia, udržiavacia), celkové prežívanie v mesiacoch*.

## 53. BUDE MAŤ VLASATOBUNKOVÁ LEUKÉMIA SVOJ „GLIVEC“?

J. Lazúr<sup>1,2</sup>, M. Mistrik<sup>3</sup>

<sup>1</sup>IV. interná klinika, UNLP Košice

<sup>2</sup>MEDIREX-laboratórna diagnostika, Košice

<sup>3</sup>Klinika hematológie a transfuziológie LF UK, SZU a UN Bratislava

Vlasatobunková leukémia (HCL) vždy kladla otázky svojim pôvodom, morfológiou buniek, laboratórnym nálezom (leukopénia), klinickým nálezom (bez lymfadenopatie) a jej liečba interferónom sa stala paradigmou pre liečbu ďalších ochorení. Doneďavna nebola známa genetická anomália typická pre HCL. *Tiacci et al.* v r. 2011 publikovali zistenie, že mutácia BRAF V600E sa vyskytla u všetkých v súbore 47 pacientov s HCL. Hoci bola mutácia pôvodne zistená aj v niektorých prípadoch iných malignít (melanóm, karcinóm štítnej žľazy, kolorektálny karcinóm, Langerhansova histiocytóza), nenašla sa pri žiadnej inej B-lymfoproliferácii, čím sa stáva dôležitým diagnostickým znakom HCL.

BRAF je serin-threonínová proteinkináza v RAS-RAF-MEK-ERK signálnych cestách, ktoré regulujú bunkové prežívanie, proliferáciu a diferenciáciu. Predpokladá sa, že vznik mutácie *BRAF V600E* je kľúčovým momentom v patogenéze HCL.

*Xi et al.* zistili, že mutácia sa nevyskytuje pri variantnej forme HCL (HCL-v) a pri HCL s expresiou IgHV 3-34 (prognosticky zlý marker), ale nebola 100 % pozitívna ani pri klasickej HCL (11 negatívnych z 53 prípadov). Usudzuje, že HCL-v, HCL s IgHV 3-34 a podskupina klasickej HCL *BRAF*- majú inú patogenézu ako klasická HCL *BRAF*+

V našom malom súbore sme mali pozitívnych i negatívnych pacientov, ale väčšina pacientov bola vyšetrená len po liečbe.

Vyšetrenie BRAF je užitočné pre diagnostiku, zisťovanie reziduálnej choroby a pre výber liečby. Poznanie účinku inhibítorov BRAF na bunkových kultúrach sa využilo aj klinicky. Doposiaľ sú základnou modalitou liečby purínové analógy (cladribin, pentostatin), v niektorých prípadoch ešte stále splenektómia a interferón, a pri relapsoch protilátka anti-CD20 (Mabthera). U pacientov refraktérnych na štandardnú liečbu bol s veľkým úspechom podaný inhibítor BRAF kinázy vemurafenib (*Zelboraf, Roche*), doposiaľ používaný len v liečbe maligných melanómov. Vzhľadom na selektívnu inhibíciu mutovanej BRAF V600E kinázy je možné tento efekt porovnať s efektom inhibítorov tyrozínovej kinázy, preto sa môže stať „Glivec“ HCL.

#### 54. LIEČBA RELABUJÚCEJ AKÚTNEJ PROMYELOCYTOVEJ LEUKÉMIE

*D. Horváthová, M. Mistrík, L. Masáková, A. Bátorová*  
Klinika hematológie a transfúziológie LF UK, SZU a UN  
Bratislava

V súčasnosti viac ako 90 % pacientov s novo diagnostikovanou akútnou promyelocytovou leukémiou (APL) dosiahne kompletnú remisiu (CR) po indukcii s all trans retinovou kyselinou (ATRA) a úplnú molekulovú remisiu po konsolidácii. Primárna lieková rezistencia pri APL je extrémne zriedkavá. I napriek tomu sa relaps APL vyskytuje v 10-15 % a u vysoko-rizikových pacientov v 20-30 %.

Kým vo všeobecnosti u pacientov prevažuje dreňový relaps APL, v 3-5 % sa vyskytuje mimo drene v podobe chloromu alebo myeloidného sarkómu s častým postihnutím CNS, zriedkavejšie ostatných orgánov. Liečba izolovaného mimodreňového relapsu má byť systémová a kombinovaná s lokálnou rádioterapiou.

Cieľom liečby relabovanej APL je dosiahnutie remisie a jej konsolidácia autológnou transplantáciou krvotvorných buniek (TKB) po príprave vysokodávkovanou chemoterapiou. U pacientov v druhej kompletnej molekulovej remisii nie je dokázaný benefit alogénnej TKB v porovnaní s autológnym transplantantom. Podanie alogénneho štepu krvotvorných buniek sa preferuje u chorých s pretrvávaním minimálnej reziduálnej choroby (MRD).

Väčšina relapsov sa po iniciálnej liečbe s ATRA objavuje počas prvých troch rokov. Neskoré relapsy sú zriedkavé a predstavujú menej ako 5 %, súčasne majú tendenciu k trvalej odpovedi na liečbu. Metódou voľby pre väčšinu pacientov, ktorí boli iniciálne liečení pomocou ATRA a chemoterapie je oxid arzenitý (ATO) s dosiahnutím druhej kompletnej remisie v 85-88 %. ATO je schopný penetrovať hemato-encefalickou bariérou, a tak sa dá očakávať jeho účinok pri CNS infiltrácii.

Na našej klinike sme od roku 2000 liečili 39 pacientov s APL podľa protokolov skupiny PETHEMA. Z nich 2 pacienti zrelabovali a 1 pacient zomrel na inú malignitu. K dnešnému dňu preživa 97,4 % chorých. V prezentácii opisujeme priebeh ochorenia a liečbu 30-ročného muža s dreňovým a extramedulárnym relapsom APL úspešne liečeným oxidom arzenitým, lokálnou rádioterapiou a autológnou TPKB.

#### 55. NOVÝ, DLHODOBO PÔSOBIACI G- CSF LIPEGFILGRASŤÍM A JEHO MOŽNOSTI POUŽITIA V HEMATOONKOLÓGI

*L. Drgoňa*  
Oddelenie klinickej hematológie, Klinika klinickej onkológie  
NOÚ a II. Interná klinika LF UK, Bratislava

Rastové faktory podporujúce hemopoézu sa stali neoddeliteľnou súčasťou podpornej liečby v hematoonkológii. G-CSF sa využívajú dominantne v profylaxii výskytu neutropénie a febrilnej neutropénie indukovanej chemoterapiou, menej často v terapii neutropénie alebo febrilnej neutropénie. Ďalšou podstatnou indikáciou je stimulácia krvotvorby pred plánovanou separáciou krvotvorných buniek pre potreby transplantácie. Cieľom primárnej profylaxie je signifikantné zníženie hĺbky a dĺžky neutropénie, redukcia výskytu febrilnej neutropénie a prípadné zníženie spotreby antiinfektív alebo skrátenie hospitalizácie. Odporúčania odborných spoločností (NCCN, EORTC, EBMT) definujú rizikové skupiny pacientov, ktoré najvýraznejšie profitujú z podávania G-CSF prípravkov. V súčasnosti dostupné prípravky G-CSF možno rozdeliť podľa toho, či sú pegylované alebo nepegylované

a podľa toho, či ide o primárne originálny prípravok alebo o tzv. biologicky podobnú látku – *biosimilar*.

Lipegfilgrastím je originálny glykopegylovaný G-CSF, ktorý sa od pegfilgrastímu líši typom filgrastímu a rozdielnou väzbou PEG na filgrastím (cez O-glykozylačné miesto). Výsledkom je odlišné priestorové usporiadanie molekuly. V porovnaní s pegfilgrastímom dokumentoval lipegfilgrastím non-inferioritu v parametroch účinnosti – v trvaní závažnej neutropénie a incidencii febrilnej neutropénie. V klinickej štúdii fázy III u pacientiek s karcinómom prsníka bolo pozorované skrátenie času na obnovu neutrofilov o 1,5 dňa v 1. cykle v porovnaní s pegfilgrastímom. Profil bezpečnosti a znášanlivosti bol porovnateľný s používanými G-CSF. Napriek doposiaľ nedostatočným klinickým skúsenostiam v populácii hematoonkologických pacientov uvedené údaje naznačujú miesto lipegfilgrastímu v praxi.

#### 56. ERYTROPOETÍN V LIEČBE HEMATOONKOLOGICKÝCH OCHORENÍ

*M. Mistrík*  
Klinika hematológie a transfúziológie LF UK, SZU a UN  
Bratislava

Erythropoetín je jeden z najčastejšie predpisovaných produktov rekombinantnej DNA technológie, ktorý sa iniciálne použil na liečbu anémie pri chronickej renálnej insuficiencii. Potom sa jeho použitie rýchlo rozšírilo na anémiu z mnohých iných príčin. V súčasnosti sa erythropoetín alebo jeho deriváty podávajú pri anémii na jednotkách intenzívnej hematologickej starostlivosti, chorým po operácii, i jedincom liečeným pre HIV alebo HCV infekciu. Anémiu chorých s malignitou spôsobuje supresia krvotvorby nádorom, liekmi a cytokínmi – anémia pri chronickom zápalovom procese. Klinické štúdie u chorých s malignitou ukázalo, že chorí s hladinou hemoglobínu pod 100 g/l profitujú z podávania erythropoetínu. Potrebujú menej transfúzií krvi a udávajú zlepšenie kvality života. Novšie štúdie potvrdili validitu liečebného prahu 100 g/l. Jednou z príčin, prečo chorí s malignitou odoviedajú na exogénny erythropoetín je, že produkujú nedostatočné množstvo endogénneho erythropoetínu. A pri hladine endogénneho erythropoetínu nad 500 IU/ml podanie hormónu chorým s hematologickou malignitou nezmierňuje anémiu. Aplikácia erythropoetínu je účinná u chorých, ktorí dostávajú myelosupresívnu terapiu, pretože chemoterapia indukuje apoptózu v nádorových bunkách a erytroblastoch, pričom erythropoetín blokuje apoptózu v erytrocytovom vývojevom rade. Ďalšie všeobecne prijaté použitie erythropoetínu je v rámci podpornej liečby myelodysplastického syndrómu. Medzi faktory predpokladajúce efektívitu erythropoetínu patria: hladina endogénneho erythropoetínu <200 IU/ml, podyprefraktérna anémia a všeobecne včasnejšie fázy myelodysplastického syndrómu a normálny karyotyp. Okrem monoterapie pri tejto indikácii prichádza do úvahy aj pridanie granulocytové kolónie stimulujúceho faktora. Pravidelne sa používa erythropoetín s cieľom urýchliť regeneráciu erythropoézy po alogénnej transplantácii krvotvorných buniek, kde zníženie nárokov na transfúzie erytrocytov súčasne redukuje riziko prenosu potenciálne fatálnej cytomegalovírusovej infekcie. Liečba erythropoetínom nie je bez rizika, môže byť spojená s hypertenziou, krvácaním a zvýšeným rizikom trombotických komplikácií. V rokoch 1998 až 2003 sa objavili prípady izolovaného útlmu erythropoézy spôsobené protilátkami voči erythropoetínu u viac ako 200 pacientov s renálnou chorobou, ktorí dostávali jeden prípravok rekombinantného erythropoetínu. Je možné, že čiastočná denaturácia erythropoetínu pravdepodobne vyvolala imunitnú odpoveď. Imunosupresívna terapia obnovila efektívitu rekombinantného erythropoetínu u dvoch tretín chorých.

## POSTERY

**P1. INTRAVENÓZNY BUSULFAN AKO SÚČASŤ PRÍPRAVNÝCH REŽIMOV PRED TRANSPLANTÁCIOU KRVOTVORNÝCH BUNIEK***A. Vranovský, M. Ladická*

Oddelenie klinickej hematológie a transfuziologie C, Národný onkologický ústav Bratislava

**Úvod:** Busulfan sa, z pôvodného lieku na paliatívnu liečbu myeloproliferatívnych ochorení, stal dôležitou súčasťou myeloablatívnych, ale aj nemyeloablatívnych režimov pred transplantáciou krvotvorných kmeňových buniek. V súčasnosti je dostupný v perorálnej a intravenózne forme. Vnútrožilová forma je výhodnejšia z hľadiska farmakokinetiky lieku, ako aj komfortu pacienta.

**Metódy:** Od 04/2013 do 07/2014 bolo v NOÚ uskutočnených 8 transplantácií krvotvorných buniek s použitím intravenózneho busulfanu. Šesť transplantácií bolo alogénnych (4 myeloablatívne, 2 s redukovanou intenzitou) a 2 autológne. Medián veku pacientov v čase transplantácie bol 51 rokov (rozsah 25-59 rokov). Diagnózy pacientov s autológnou transplantáciou boli primárny lymfóm CNS a sarkóm mäkkých tkanív. Alogénne boli transplantovaní 4 pacienti s AML, 1 pacient s DLBCL a 1 pre sekundárny myelodysplastický syndróm. Intravenózne busulfan bol podávaný v kombinácii s cyklofosfamidom (3 pacienti), melfalanom (2 pacienti), fludarabínom (2 pacienti) a tiotepou (1 pacient). Medián dávky busulfanu bol 15 mg/kg hmotnosti (rozsah 9-16). Vo všetkých prípadoch bol darcom HLA-identický súrodenec. Zdrojom krvotvorných buniek bola pri všetkých transplantáciách periférna krv.

**Výsledky:** Štep sa prihojil všetkým pacientom. Alogénne transplantovaní pacienti prihojili štep s mediánom 13 (11-17) dní. Autológne transplantovaní pacienti prihojili štep v deň +6 a +9. Nebol zaznamenaný ani jeden prípad syndrómu sinusoidálnej obštrukcie. Akútna GVHD sa vyskytla u 1 zo 6 pacientov (17%). Peritransplantačná nerelapsová mortalita bola 0%, 1 pacient s AML exitoval v deň +56 na skorú progresiu leukémie, ďalší pacient s AML exitoval z dôvodu relapsu základného ochorenia v deň +142 po transplantácii a na relaps sarkómu zomrel v deň +174 pacient transplantovaný autológne.

**Záver:** Intravenózne busulfan je účinným, dobre tolerovaným a bezpečným liekom v prípravných režimoch pred transplantáciami krvotvorných buniek.

**P2. DELEUKOTIZÁCIA TRANSFÚZNYCH LIEKOV***M. Hovančáková, A. Kuncová, A. Matejovská*

Národná transfúzna služba SR, pracovisko Košice

Poster poukazuje na nežiaduce účinky leukocytov nachádzajúcich sa v transfúzných liekoch. Na našom pracovisku sa zameriavame na vysoko efektívne odstraňovanie leukocytov z transfúzných liekov. Dosiiahnutie tohto cieľa realizujeme pomocou niekoľkých pracovných metód filtrácie leukocytov. Najúčinnější a najčastejšie používanou metódou filtrácie, ktorú prezentujeme v našej práci je využitie deleukotizačného filtra. Cieľom nášho pracoviska je pripravovať kvalitné transfúzne lieky pre všetkých pacientov, nielen pre tých, u ktorých je indikácia takýchto liekov jednoznačná.

**P3. DESAŤ ROKOV DARCOVSTVA KRVI V NTS SR BRATISLAVA***K. Svitekova, K. Kusendova, K. Lizakova, S. Choudhury, M. Olejova, J. Špaňár*

Národná transfúzna služba SR Bratislava, OC Ružinov

**Úvod:** autori opisujú rozvoj NTS Bratislava od delimitácie HTO v r. 2003, vznik 1. 1. 2004 až po ukončenie národného projektu „Dobudovanie infraštruktúry NTS SR“ v r. 2013. V Bratislave išlo o presťahovanie sa časti pracoviska do nových priestorov na Ďumbierskej 3/L. História vzniku NTS SR je neodmysliteľne spojená s menami MUDr. E. Fehérvízoyovej (iniciátorka projektu) a bývalej riaditeľky NTS SR MUDr. D. Holomáňovej.

**Metódy:** V sledovanom desaťročnom období (2004-2013) sme štatisticky zisťovali počty registrovaných darcov, ako aj počty odberov v kamenných budovách i na terénnych odberoch. Cestou našich mladých lekárov a referentky mobilných odberov sme uskutočňovali ciele prednášky a náboru záujmových skupín darcov – SŠ, VŠ, podniky a obce.

**Výsledky:** Po úvodnom „prepade“ počtu darcov a odberov v prvých rokoch existencie NTS v Bratislave, (spôsobenom aj redukciami transfúziologických pracovísk v Bratislave zo 4 na 2) rozvojom terénnych odberov sme postupne od r. 2009 zaznamenávali vzostup celkového počtu evidovaných darcov i odberov a hlavne nárast produktívnych aferéz na súčasných 27 tisíc odberov krvi a zložiek spolu. Naš mladý káder darcov (priemer. vek 30 rokov) má stredo alebo vysokoškolské vzdelanie, z toho 1/3 tvoria študenti VŠ, prírastok prvodarcov medziročne tvorí 25-30%. V OC Ružinov robíme okrajovo i liečebné aferézy s prevahou veľkoobjemových plazmaferéz u pacientov s neuromuskulárnymi ochoreniami do 200 ročne.

**Záver:** Po pomerne ťažkom začiatku existencie NTS SR Bratislava v r. 2004, postupným rozvojom terénnych odberov, aktivizáciou v nábere darcov krvi sme dosiahli zvýšenie a stabilizáciu kádra darcov aj počtu odberov. Aktivity v prospech darcov, stretnutia, založenie OZ Hematit môžu v budúcnosti rozvíjať káder darcov krvi v Bratislave. Rezervy vidíme ešte v motivácii a stabilizácii personálu NTS SR v Hlavnom meste, ktoré v SC vyšetrí a spracuje v súčasnosti krv z celého Zsl. regiónu t.j. od viac 60 tis. darcov ročne pri celkovom počte 102 zamestnancov.

**P4. NOVÉ TERAPEUTICKÉ MOŽNOSTI LIEČBY HODGKINOVHO LYMFÓMU***J. Chudej, J. Sokol, L. Válekova, J. Hudeček*

Klinika hematológie a transfuziologie, Jesseniova lekárska fakulta, Univerzita Komenského, Univerzitná nemocnica Martin

**Úvod:** Hodgkinov lymfóm (HL) je zriedkavé malígne ochorenie s bimodálnou krivkou incidencie. HL je do značnej miery dobre liečiteľným ochorením. Približne 20% pacientov sa nám však stále nedarí s úspechom vyliečiť. Klasický Hodgkinov lymfóm (cHL) tvorí 95% prípadov HL. Je charakteristický tým, že zriedka vyskytujúce sa Hodgkinove a Reed-Sternbergove (HRS) bunky sa nachádzajú v reaktívnom prostredí zloženého z lymfocytov, histiocytov, eozinofilov a plazmatických buniek. HRS bunky tvoria menej ako 5% objemu nádoru. Zostávajúce bunky sú benigne, reaktívne zápalové bunky, ktoré sa podieľajú na raste a prežívaní HRS a Hodgkinových buniek. Nové lieky využívajú unikátnu histológiu HL, zameriavajú sa na povrchové antigény a využívajú závislosť HRS buniek od intracelulárnych signálnych dráh.

**Cieľ a metódy:** Poster je zameraný na pochopenie mechanizmov účinkov nových liekov používaných v liečbe cHL so zameraním sa na brentuximab vedotín.

**Výsledky:** V našej kazuistike prezentujeme prípad 67-ročnej pacientky s diagnózou cHL. Vo februári 2012 bola vyšetrená spádovým hematológom pre nález krčnej lymfadenopatie (LAP), prítomné nočné potenie a úbytok hmotnosti (približne 15 kg za posledných deväť mesiacov). Následne bola odoslaná na Otorinolaringologickú kliniku za účelom biopsie krčnej lymfatickej uzliny (LU). Na základe histológie bola stanovená diagnóza cHL, NS (nodulárna skleróza), CD30+. V rámci stagingu ochorenia bolo realizované CT vyšetrenie krku, hrudníka a abdomenu s nálezom krčnej a mediastinálnej lymfadenopatie (LAP). V úvode prvej hospitalizácie realizujeme trepanobiopsické vyšetrenie kostnej drene. V prvej línii pacientka (cHL, typ NS, CD30+, KŠ II. B) absolvovala štyri kúry chemoterapie schémy ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastin a dakarbazín) s následnou externou rádioterapiou (ERT) na oblasť krčných LU a pravého pľúcneho hilu. Mesiac po ERT zaznamenaná progresia krčnej LAP, preto od októbra 2012 do mája 2013 podaných celkovo šesť kúr chemoterapie schémy DHAP (cisplatina, cytozinarabinozid a dexametazón). V júni 2013 realizované kontrolné PET-CT s opisom progresie základného ochorenia v mediastíne, pľúcnych hiloch a hraničným nálezom na krku. V auguste 2013 zahajujeme tretiu línii liečby brentuximab vedotínom. Po piatich kúrach III. línii opisuje kontrolné PET-CT kompletnú metabolickú remisiu ochorenia. Pacientke podaných celkovo deväť kúr (ukončená III. línii liečby). Subjektívne liečbu tolerovala dobre, bez rozvoja cytokinovej reakcie a cytopénie.

**Záver:** Vývoj nových liekov v terapii HL stagnoval viac ako 30 rokov. Od roku 1977 je brentuximab vedotín prvým novým liekom schváleným FDA (the Food and Drug Administration) a EMA (European Medicines Agency) pre terapiu relabujúceho/refraktérneho cHL. V súčasnej dobe je predmetom výskumu mnoho ďalších molekúl s nádejnou klinickou aktivitou v terapii HL.

**Kľúčové slová:** brentuximab vedotín, Hodgkinov lymfóm, monoklonová protilátka

#### P5. INTRAVENÓZNY BUSULFAN V PRÍPRAVNOM REŽIME PRED ALOGÉNNOU TRANSPLANTÁCIU KRVOTVORNÝCH BUNIEK

*E. Bojtárová, B. Žiaková, M. Mistrík, A. Bátorová*

Klinika hematológie a transfuziologie LF UK, SZU a UN Bratislava

**Úvod:** Busulfan (Bu) má myeloablatívne a protinádorové účinky, preto sa vo vysokých dávkach bežne používa v prípravnom režime pred transplantáciou krvotvorných buniek (TKB). BuCy2 (Bu/cyklofosamid) sa považuje za štandardný myeloablatívny (MA) režim pred alogénnou TKB. Perorálna forma Bu vyžaduje podávanie veľkého množstva tabliet, čo vyvoláva často zvracanie a sťažuje kvantifikáciu aktuálne podanej dávky. Premennivá absorpcia lieku môže viesť k predávkovaniu a vyššiemu riziku závažnej toxicity, vrátane hepatálneho venookluzívneho ochorenia (VOD) a mortality, naopak znížené dávkovanie zvyšuje riziko rejekcie štepu a znižuje protinádorový účinok. Po intravenóznom (i.v.) podaní Bu sa ľahšie dosiahnu optimálne plazmatické hladiny lieku a prihojenie štepu, znižuje sa toxicita (eméza, mukozitída, VOD) a mortalita v súvislosti s TKB (TRM).

**Materiál a metódy:** Od februára 2012 do januára 2013, v čase nedostupnosti p.o. busulfanu, sme použili i.v. Bu v prípravnom režime BuCy2 pred alogénnou TKB u 12 pacientov: indikáciou bola AML u 8 pacientov (2 bez dosiahnutia remisie, 2 so sekundárnou AML), MDS u 3 a akcelerovaná fáza CML u 1 pacienta. Výsledky TKB sme hodnotili ku 31. 8. 2014. Medián veku pacientov bol 42 rokov (20 – 59). 4 pacienti dostali štep od HLA-identického

súrodencu a 8 pacientov od nepríbuzného darcu (5 s HLA zhodou 10/10, 2 s 9/10, 1 s 8/10). Všetci pacienti dostali prípravný režim BuCy2: Bu (Busilvex, Pierre Fabre Médicament) 3,2 mg/kg/deň v 2-hodinovej infúzii v deň -8 až -5, Cy 60 mg/kg/deň v deň -3 a -2. Zdrojom krvotvorných buniek bola väčšinou periférna krv (n=11). V rámci profylaxie GvHD dostali všetci pacienti cyklosporín A (u 3 pacientiek pre nefrotoxicitu zmena na mykofenolát mofetil), „krátky“ metotrexat a pred nepríbuzenskou TKB králičí antitymocytovej globulín (Thymoglobuline, Sanofi Genzyme) 6 mg/kg v priebehu 3 dní. Medián sledovania pacientov bol 17 (0,6 – 31) mesiacov po TKB.

**Výsledky:** Žiadny pacient nemal záchvaty kŕčov pri antikonvulzívnej liečbe (fentyoín). Medián času do prihojenia štepu (Neu nad 0,5 G/l) bol 20 (13-26) dní, 1 pacient neprihojil štep (zomrel 10. deň po TKB na sepsu). Mukozitída II./III. stupňa sa objavila u 2/5 pacientov, eméza u 2 pacientov. U 1 pacientky bola prechodná hepatálna toxicita bez klinicky diagnostikovaného VOD. Akútna GvHD stupňa II-IV sa vyskytla u 3/11 (27 %) pacientov, chronická GvHD u 6/10 (60 %) hodnotiteľných pacientov (u 3 extenzívna forma). Relaps ochorenia bol u 7/11 (64 %) hodnotiteľných pacientov (u 2 pacientov extramedulárny relaps). Do 100 dní od TKB zomrel 1 z 12 (8 %) pacientov. K 31. 8. 2014 žije 6/12 (50 %) pacientov, z toho 5 pacientov po nepríbuzenskej TKB.

**Záver:** Prípravný režim s i.v. busulfanom bol dobre tolerovaný a nevedol k závažnej gastrointestinálnej a orgánovo špecifickej toxicite (VOD), zaznamenali sme nízku mortalitu v súvislosti s transplantáciou. Zvýšenie incidencie relapsu pravdepodobne súvisí so zastúpením pacientov s vysoko rizikovou formou ochorenia.

#### P6. LIEČBA TPO AGONISTAMI U PACIENTOV S ITP – NAŠE SKÚSENOSTI

*D. Večeřová, L. Hanková, S. Hajdákova, J. Gutiková*

Hematologická ambulancia, Fakultná nemocnica Trenčín

Hlavným liečebným cieľom liečby ITP je znížiť riziko krvácania pri minimalizácii rizika nežiaducich účinkov a zachovaní dobrej kvality života. Agonisti trombopoetického receptora (TPO-R) predstavujú v posledných rokoch zásadnú zmenu v prístupe k liečbe imúnnej trombocytopenie (ITP). TPO-R sú indikované na liečbu trombocytopenie u pacientov s ITP po splenektómii alebo u pacientov, u ktorých je splenektómia kontraindikovaná alebo klinicky nevhodná. Podľa výsledkov registračných štúdií sú oba TPO-R 2. generácie – eltrombopag a romiplostim – účinné a veľmi dobre tolerované. Najčastejším nežiaducim účinkom môže byť bolesť hlavy. Výskyt tromboembolických komplikácií pri podávaní TPO-R nebol v porovnaní s placebom signifikantne zvýšený. V súvislosti s eltrombopagom boli popisované aj abnormality pečeneových testov.

V prezentácii uvádzame kazuistiky pacientov s ITP liečených TPO-R na našom pracovisku. U všetkých pacientov bola liečba efektívna, u jedného pacienta sme zaznamenali kožnú alergickú reakciu po užívaní eltrombopagu. Súhrnom bola liečba TPO-R u našich pacientov dobre tolerovaná a efektívna.

#### Použitá literatúra:

- Hluší A, Indrák K. Imunitná trombocytopenická purpura a moderní léčebné přístupy u dospělých. *Postgrad Med* 2010; 12: 667-675
- Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immunethrombocytopenia. *Blood* 2010; 115: 168-186.
- Bussel JB, Provan DM. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 641-648.
- Cheng G, et al. *Lancet*. 2011; 377(9763): 393-402; Department of Error. *Lancet*. 2011; 377(9763): 382.
- Kuter et al. *Lancet*. 2008; 371: 395-403.



## P7. MOLEKULOVÁ ANALÝZA U PACIENTOV S PODOZRENÍM NA AML - ŠTATISTIKA 2011 - 2014

K. Tóthová, L. Cicmanová Palčová, I. Hojsíková  
Oddelenie klinickej genetiky, Medirex a.s., Bratislava

Akútna myeloblastová leukémia (AML) je malígne ochorenie krvotvorby charakterizované genotypovou rôznorodosťou. V kostnej dreni sa akumulujú leukemické bunky s nezrelými vývojovými štádiami myeloidných blastov, ktoré sa neskôr vyplavujú aj do periférnej krvi. Mutácie v genóme patologických buniek spôsobujú neprimeranú proliferáciu a porušenie bunkových procesov (diferenciáciu, apoptózu, opravy DNA). Môžu sa prejavovať prítomnosťou špecifických chromozómových aberácií a mutácií génov. V prípade karyotypu bez patologického nálezu je toto ochorenie na molekulárnej úrovni heterogénne (mutácie v génoch FLT3, NPM1 a nadexpresia regulačného génu WT1) s rôznou prognózou. Prítomnosť mutácie FLT3-ITD zhoršuje prognózu, kým prítomnosť mutácie génu NPM1 ju zlepšuje. Avšak mutácia v NPM1 v spojení s FLT3-ITD znamená pre pacienta zlú prognózu. Mutácia FLT3-D835 a fúzne gény PML-RARA, AML1-ETO a CBFβ-MYH11 sú spájané s dobrou prognózou.

Naším cieľom bolo monitorovať výskyt typických markerov u pacientov vyšetrených na Oddelení klinickej genetiky Medirex a.s. s podozrením na akútnu myeloblastovú leukémiu v období od 1. 7. 2011 do 31. 7. 2014.

Vyšetřili sme vzorky kostnej drene alebo periférnej krvi u 276 pacientov. Metódou QRT-PCR sme stanovili hladinu expzie fúzných génov, WT1 a NPM1 mutáciu A. Kvalitatívnu PCR a následnou elektroforetickou separáciou sme vyšetřili prítomnosť mutácii FLT3-ITD a FLT3-D835.

V celkovom súbore sme u 53 (18,5%) pacientov nedetegovali žiadnu z uvedených genetických zmien. Nadexpresiu WT1 génu sme zachytili u 185 (65%) pacientov. U 12 (4,2%) pacientov sme potvrdili prítomnosť fúzneho génu PML-RARA (APL), u 11 (3,9%) pacientov prítomnosť fúzneho génu CBFβ-MYH11 (AML-M4) a u 5 (1,8%) pacientov prítomnosť AML1-ETO (AML-M2).

U 36 (12,6%) pacientov sme detegovali mutáciu A NPM1 génu, z toho u 15 (5,2%) z nich súčasne aj FLT3-ITD mutáciu. U 2 (0,7%) pacientov sme spolu s mutáciou A NPM1 génu zachytili aj FLT3-D835 mutáciu a u 1 (0,35%) pacienta všetky 3 mutácie súčasne. 6 (2,1%) pacienti mali mutáciu FLT3-ITD a 4 (1,4%) pacienti FLT3-D835 bez NPM1 mutácie.

Genetické vyšetrenie je dôležité pre upresnenie prognózy. Zistené aberácie predstavujú základ informácie pre budúci klinický vývoj ochorenia pacienta.

## P8. MONITORING REZISTENCIE NA TYROZÍNKINÁZOVÉ INHIBÍTORE CML PACIENTOV METÓDAMI REAL TIME PCR A SEKVENOVANÍM FÚZNEHO TRANSKRIPTU BCR-ABL1

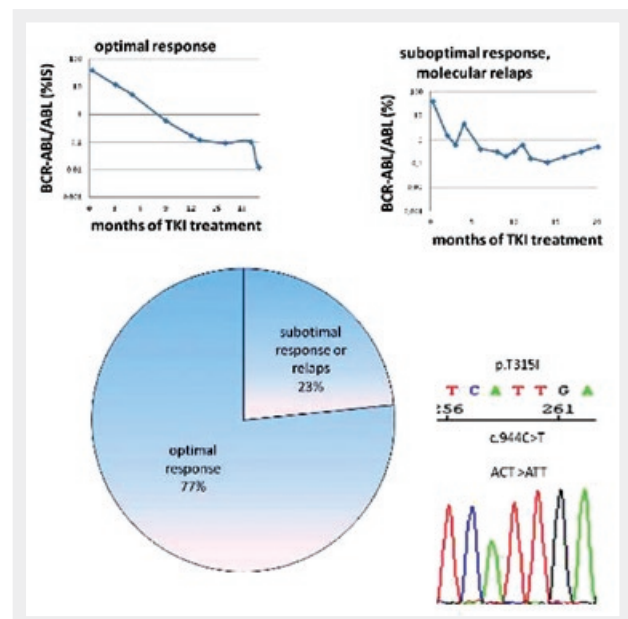
E. Hanušovská<sup>1</sup>, L. Majerová<sup>1</sup>, R. Lukačková<sup>1</sup>, K. Flimelová<sup>1</sup>, K. Tóthová<sup>1</sup>, M. Mistrík<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinická genetika, Medirex, a.s., Bratislava

<sup>2</sup>KHaT LF UK, SZU a UN Bratislava

Monitoring pacientov liečených s TKI je založený na meraní hladiny fúzných transkriptov BCR-ABL1 kvantitatívnu reverznou Real Time PCR vo vzorkách periférnej krvi pacienta. V prípade vzrastu BCR-ABL1 transkriptov (potvrdeného 2-násobného vzrast v 2 nasledujúcich vyšetreniach), prípadne straty MMR (major molecular response; 0,1% IS) hocikedy, alebo pri suboptimálnej odpovedi v určenom časovom horizonte sa podľa

indikácie ošetrojúceho lekára analyzoval mutačný status kinázovej domény BCR-ABL1 priamym sekvenovaním na genetickom analyzátore. Zo súboru 329 CML pacientov liečených v 1. línii imatinibom (prevažne KHaT) sa z periférnej krvi v 3 mesačných intervaloch izolovala RNA a reverznou transkripciou pripravila cDNA. Kvantifikácia fúzných transkriptov BCR-ABL1 bola uskutočňovaná komerčným kitom metódou kvantitatívnej reverznej Real time PCR. Mutácie v kinázovej doméne BCR-ABL1 sa zisťovali analýzou výsledkov priameho sekvenovania (Big Dye terminátorová chémia, kapilárna elektroforéza na Genetickom analyzátore) PCR produktu kinázovej domény ABL1 (získaného z amplikónu fúzneho BCR-ABL1 „seminested PCR“) a následným softvérovým „alignmentom“ so sekvenciou „ABL1-variant a“ NM\_005157.4 v GenBank (génovej databázy sekvencií DNA). V našom súbore pacientov nedosiahlo 23% v 18. mesiaci optimálnu liečebnú odpoveď resp. došlo k molekulovému relapsu. Sekvenačnou analýzou KD-BCR-ABL1 rezistentných pacientov sme detegovali mutácie v 28 prípadoch, čo predstavuje 36%. Bodová mutácia p.T315I (vysokorezistentná na TKI) sa potvrdila v 5 prípadoch, čo vyjadruje 18% zo všetkých detegovaných mutácií v rezistentných klonoch. Dokonca u jedného pacienta v relapse, ktorý nastal 1 rok po alo TKB sa táto mutácia znova objavila v patologickom klone. V dvoch prípadoch bola u nás zistená delécia exónu7 v ABL1 géne. Podľa literatúry sa však táto delécia nachádza aj v Ph<sup>+</sup> aj Ph<sup>-</sup> bunkách a je výsledkom alternatívneho zostrihu mRNA a teda nie je spojená s rezistenciou na TKI, ako sa pôvodne predpokladalo. Monitoring rezistencie na TKI je dôležitý z hľadiska správneho manžmentu liečby pacienta, kde prichádzajú do úvahy TKI vyšších generácií, alebo alogénna TKB.



**P9. MPN WITH T (5;12(Q33;P13), ETV6/PDGFRB TREATED SUCCESSFULLY WITH IMATINIB MESYLATE**

*E. Tóthová<sup>1</sup>, A. Kafková<sup>2</sup>, K. Dyl<sup>3</sup>, L. Copáková<sup>4</sup>, J. Marcinek<sup>5</sup>, L. Lineková<sup>6</sup>*

<sup>1</sup>Dpt. of Biophysics UPJS, Košice, SR and KHO FN and LF OU, Ostrava, ČR

<sup>2</sup>HEMKO - Dpt of Hematology and Oncohematology, Košice, SR

<sup>3</sup>HTO, Vranov n/Topľou

<sup>4</sup>Dpt of Genetic NOU, Bratislava, SR

<sup>5</sup>Dpt of Pathology FN, Martin, SR

<sup>6</sup>Dpt. Of Internal medicine, Poprad

**Background:** We describe the clinical, pathologic and genetic features and follow-up of our patient with MPN associated with t(5;12)(q33;p13).

**Methods and results:** A 19 year old man was sent to our department with suspicion of chronic myeloid leukemia on November 2010. CBC showed a significant leukocytosis with a prominent left shift, mild anemia, and normal platelet count. Notably, there was no eosinophilia or monocytosis. The peripheral blood was negative for BCR-ABL gene rearrangement and JAK2 mutation. No hepatosplenomegaly was detected. The BM biopsy specimens were hypercellular with marked myeloid hyperplasia. Conventional cytogenetic studies were performed on bone marrow aspirate samples and t(5;12)(q33;p13) was confirmed. Additional cytogenetic aberrations were not identified. FISH for rearrangement of the PDGFRB gene showed separation of the 5' and 9' PDGFRB signals in 78 % of nuclei. On the basis of the morphologic findings, cytogenetic changes with t(5;12)(q33;p13), and FISH analysis (ETV/PDGFRB), patient was classified as MPN with t(5;12)(q33;p13), ETV/PDGFR beta.

The treatment has begun with imatinib at a daily dose of 400mg orally. The patient achieved complete hematologic and cytogenetic remission after 3 months and molecular (MR) response after 6 months since the start of imatinib treatment and has remained in MR for 44 months to the time of the last control (June, 2014).

**Conclusion:** We describe the patient who exhibited features that are somehow unusual for this type of MPN, namely, lack of eosinophilia and splenomegaly. Because recent studies have shown that MPN with t(5;12) can respond to imatinib mesylate, recognition of this neoplasm has important clinical implications.

**P10. NEBALANSOVANÉ PRESTAVBY 1Q PRI HEMATOLOGICKÝCH MALIGNITÁCH**

*M. Šimová, A. Blahová, K. Lengyelová, L. Gavorníková, I. Hojsíková*

Odd. klinickej genetiky, Medirex a.s., Bratislava, SR

Chromozóm 1 je najdlhším ľudským chromozómom, nesie veľké množstvo génov a konštitutívneho heterochromatínu, preto má zvýšenú centromérovú instabilitu a je predpoklad na vznik zlomov a následných fúzií s inými chromozómami.

Z celkového pohľadu, nebalansované prestavby 1q vedú k nadbytku (napr. trizómii, tetrazómii) 1q, avšak prognostický význam sa môže líšiť v závislosti od partnerského chromozómu. Pri vzniku čiastočnej alebo celkovej trizómie 1q dochádza zároveň k strate (monozómii) genomickej sekvencie partnerského chromozómu. Aberantné klony, ktoré obsahujú nadbytočný počet kópií 1q, môžu vzniknúť rôznymi mechanizmami - translokáciami celých ramien, dicentrickými translokáciami alebo parciálnymi dupli-

káciami 1q. Nadbytok 1q je významným faktorom v patogenéze ochorenia, keďže sa zvyčajne objaví ako jediná chromozómová zmena, zriedka sú prítomné prídavné aberácie.

Prestavby 1q sa vyskytujú pri rôznych typoch hematologických ochorení. Okrem centromérovej oblasti je kritickou oblasťou pre vznik zlomov oblasť medzi 1q21 a 1q32, v rámci ktorej nie sú zatiaľ preukázané žiadne patogeneticky významné gény. K patogenéze ochorenia a jeho progresii však môže prispieť samotný mechanizmus nevyváženej prestavby, ktorým dochádza buď k trizómii 1q a/ alebo strate prípadného tumor-supresorového génu, ktorá prispieva ku klonálnej proliferácii.

**P11. ODOZVA DARCOV KRVI S REAKTIVITOU SKRÍNINGOVÝCH TESTOV HEPATITÍD B a C NA PREDVOLANIE ZA ÚČELOM DORIEŠENIA**

*K. Kusendová, K. Sviteková*

Národná transfúzna služba SR, pracovisko Bratislava

**Úvod:** Darcovia krvi alebo jej komponentov s reaktivitou niektorého zo skriningovaných parametrov sú vyradení a písomne alebo v prípade požiadania telefonicky predvolaní na transfuziologické pracovisko za účelom doriešenia. Niektorí darcovia na výzvu nereagujú a nie je možné uzavrieť ich infektologický status.

**Metódy:** Retrospektívna analýza súboru 61 214 odberov darcov celej krvi a jej komponent odobratých od 9/2010 do 12/2012. Vzorky boli vyšetrené chemiluminiscenčnou metódou na analyzátoře ARCHITECT i 2000 a dáta boli spracované z informačného systému ISTO 3300. Markery skriningu hepatitídy B: antigén HBsAg (konfirmácia HBsAg Confirmatory a opakovanie testu HBsAg) a protilátka anti-HBs (nemá špecifickú konfirmáciu, stanovenie titra neutralizačných anti-HBs protilátok a opakovanie anti-HBc testu). Marker skriningu hepatitídy C: protilátka anti-HCV (konfirmácia imunoblottingový test Deciscan, podľa potreby HCV RNA a opakovanie anti-HCV testu). Reaktívni darcovia boli na pretestovanie a konfirmáciu predvolaní do NTS Bratislava listom o 6 mesiacov. Súbor darcov reagujúcich na výzvu hodnotíme s odstupom 8 a viac mesiacov na základe záznamov v informačnom systéme.

**Výsledky:** Na všetky tri skriningové testy hepatitídy B a C (HBsAg, anti-HBc, anti-HCV) bolo reaktívnych 442 vzoriek (0,72 %). Skrining na antigén HBsAg bol reaktívny u 29 darcov, na výzvu sa dostavilo 16 darcov (55,17 %), z nich bolo 15 HBsAg pozitívnych. Skrining protilátky anti-HBc bol reaktívny u 326 darcov, dostavilo sa 238 (73 %), ale skrining dokončilo iba 230 (70,55 %), z toho 186 malo potvrdenú anti-HBc pozitivitu. Skrining protilátky anti-HCV bol reaktívny u 78 darcov, dostavilo sa 24 (27,59 %), potvrdená anti-HCV pozitivita bola u 5 darcov. Sumárne zo 442 darcov reagovalo na predvolanie 278 (62,9 %) darcov, z ktorých 8 vypadlo a skrining dokončilo 270 darcov (61,09 %). V skriningu parametra anti-HBc 8 darcov vypadlo v jeho priebehu, pri parametroch anti-HCV a HBsAg všetci dokončili pretestovanie a uzavrel sa ich virologický status.

**Záver:** Podiel darcov s pozitívnou odozvou na predvolanie (62,9 %) a dokončeným pretestovaním (61,09 %) nie je uspokojivý. Z uvedených parametrov mal najlepšiu odozvu skrining anti-HBc, najslabšiu anti-HCV. Výsledok upozorňuje na potrebu zlepšiť informovanosť darcov o význame virologického skriningu pre hemovigilanciu, ale aj pre ich zdravotný stav.

## P12. KOMPLEXNÁ PRESTAVBA KARYOTYPU PACIENTA S DIAGNÓZOU CML – KAZUISTIKA

K. Lengyelová, A. Blahová, L. Gavorníková, I. Hojsíková  
Odd. klinickej genetiky, Medirex a.s., Bratislava, SR

**Úvod:** Chronická myelocytová leukémia (CML) patrí medzi klonálne myeloproliferatívne ochorenia s ročnou incidenciou 1-2 prípadov/100 000 obyvateľov. Je charakterizovaná trojfázovým priebehom a prítomnosťou Ph chromozómu, ktorý vzniká recip-rokou translokáciou medzi chromozómami 9 a 22.

**Kazuistika:** V našom abstrakte predstavujeme zaujímavý prípad 57-ročného pacienta s diagnózou CML, ktorého vzorku kostnej drene sme prvýkrát na našom odd. klinickej genetiky Medirex, a.s. vyšetrili vo februári 2009. V tomto čase bol pacient po trojmesečnej liečbe dasatinibom a po relapse vstupoval do 2. chronickej fázy. Vyšetrenia cytogenetickou a FISH analýzou potvrdili ešte nízku hladinu klasickej t(9;22) a na molekulovej úrovni bola tiež prítomná pozitívna bcr/abl, major.

Počas nasledovnej liečby pacient nedosiahol molekulovú remisiu a v apríli 2012 došlo k druhému relapsu. Na cytogenetickej úrovni boli detekované dva klony, jeden s klasickou t(9;22) a druhý s prídavnou aberáciou add(5)(p14). Na FISH úrovni bola pozitívna potvrdená v 86 % vyšetovaných jadier.

ISCN zápis (2009): 46,XY,t(9;22)(q34;q11)/46,XY,add(5)(p14),t(9;22)(q34;q11).

Sekvenčnou analýzou cDNA génu bcr/abl sme zistili mutáciu p.T315I vo všetkých bunkách bcr/abl pozitívneho klonu. Po liečbe relapsu podstúpil pacient v októbri 2012 alogénnu transplantáciu krvotvorných kmeňových buniek darcom mužského pohlavia. Tri mesiace po transplantácii bolo cytogenetické a FISH vyšetrenie negatívne, avšak na molekulovej úrovni pretrvávala pozitívita. V januári 2014 znova relaboval a na cytogenetickej úrovni sme zaznamenali komplexnú prestavbu karyotypu. Vyšetrenie sme doplnili o M-FISH a FISH s celochromozómovými sondami, WCP2/WCP17 a WCPY/WCP1.

Na základe týchto vyšetrení bol karyotyp upravený a bol zostavený nasledovný ISCN zápis (2009): 46,X,t(Y;1)(q12;q21),-t(7;9;22)(q32;q34;q11),ins(17;2)(q23;p12p25).

**Záver:** Pacient znova dosiahol remisiu a v máji 2014 bol retransplantovaný tým istým darcom ako pri prvej transplantácii. Pri poslednom vyšetrení v júni 2014 bol na všetkých vyšetovaných úrovniach negatívny.

## P13. RhD VARIANT DVII

L. Čingerová<sup>1</sup>, M. Laurincová<sup>2</sup>, M. Kučeráková<sup>1</sup>, J. Wieslerová<sup>1</sup>, J. Holienková<sup>2</sup>

<sup>1</sup>HTO FNŠP Žilina

<sup>2</sup>NTS SR pracovisko Žilina

Vyšetrenie RhD fenotypu je komplikované možným nálezom RhD proteínu s atypickou expresiou, ktorú očakávame cca u 1-2 % všetkých D+. Rozoznávame kvantitatívne zmeny – weak formy so zníženým počtom molekúl normálneho RhD proteínu a variantné formy s kvalitatívne odlišným RhD proteínom. Variant DVII je výsledkom bodovej missence mutácie génu RHD v exóne 2 T329C, ktorá kóduje zmenu aminokyselín Leu110-Pro v 2 extracelulárnej slučke molekuly RhD proteínu. Frekvencia výskytu DVII u britských darcov krvi bola stanovená na 1:1585 D+, v Nemecku 1:882, v Tunisku 1:900. Niektoré práce uvádzajú frekvenciu jednotlivých variant DVII, DVI, DIV, DV, DII a DFR u bielej rasy ako 1:900, 1:6 800, 1:10 000, 1:30000, 1:30 000 a 1:60 000.

V Krvnej banke FNŠP Žilina sme v krátkom čase riešili v rámci predtransfúzných vyšetrení diskrepantný nález fenotypu RhD u 2 pacientov. U jednej pacientky bola v minulosti vyšetrená krvná skupina A RhD NEG, u druhej bol v dokumentácii záznam rozdielnych výsledkov vyšetrenia krvnej skupiny z 2 pracovísk: A RhD NEG a A RhD POZ. U oboch sme pri použití diagnostik anti-D IgM BS232 a BS226 skúmkavkovou metódou (sila aglutinácie 1+) stanovili RhD<sup>w/v</sup>. Vzorky pacientok sme vzhľadom k diskrepanciám vyšetrili v spolupráci s NTS SR s dostupnými monoklonovými anti-D diagnostikami. Pri použití napr. kombinácie IgM anti-D D175-2 a RUM-1 bol v oboch prípadoch jednoznačný nález RhD POZ (**tabuľka 1**). Následne sme testovali erytrocyty s panelom 6 anti-D diagnostik určených na odlišenie niektorých častejších RhD variantov (Partial RhD-Typing Set). Jednoznačný záver je možný len po vyšetrení genotypu, napriek tomu bol sérologický nález vysoko suspektný. U oboch vzoriek sme potvrdili R1r Rh fenotyp, s ktorým sa DVII asociuje.

**Záver:** za najvýznamnejší a klinicky „najdôležitejší“ variant sa považuje DVI, v našich slovenských podmienkach však treba minimálne „počítať“ aj s inými variantnými formami antigénu D. Podľa niektorých zdrojov sa môže v prípade DVII jednať dokonca o najčastejšiu formu alterovaného RhD fenotypu. Dôležitý je výber anti-D diagnostik v kontexte so zameraním laboratória na vyšetrenia pacientov alebo darcov krvi. Jeden z našich pacientov bola žena vo fertílno-m veku a v prípade podania RhD POZ transfúzneho erytrocytového prípravku by sme ju vystavili riziku anti-D aloimunizácie, ktorá by mohla mať významné klinické dôsledky v prípade tehotenstva.

**Tabuľka 1. Reaktivita jednotlivých klonov anti-D s erytrocytami pacienta**

| Klon anti-D diagnostika   | Ery pacientov-sérologická reakcia | Metóda vyšetrenia        |
|---|-----------------------------------|--------------------------|
| IgM BS2232  | 1+                                | skúmkavkovo              |
| IgM BS226   | 1+                                | skúmkavkovo              |
| IgM Immucclone anti-D fast klon D175-2<br>IgM DiaClon anti-D Complete klon D175-2 | 4+                                | skúmkavkovo              |
| IgM Immucclone anti-D rapid klon RUM-1  | 4+                                | skúmkavkovo              |
| Immucclone anti-D duo, IgM a IgG TH28<br>IgM a MS26 IgG                           | 4+                                | skúmkavkovo              |
| MS-201/MS-26(IgM/IgG)   | 1+                                | mikrotitrač-ná platnička |

## P14. SÚČASNÉ SPÔSOBY OBJEDNÁVANIA TROMBOCYTOV Z AFERÉZY (TAD) V REGIÓNE BRATISLAVA A OKOLIE PO REORGANIZÁCIU NTS SR

S. Choudhury, K. Svitekova, M. Hozáková, G. Samcová, D. Vargová  
Národná transfúzna služba Bratislava Ružinov

Urgentné potreby deleukotizovaných trombocytov z aferézy (ďalej len TAD) sprevádza časová tieseň pre klinického pracovníka. Preto je potrebné správne a včasné načasovanie objednávok. Pritom treba zvážiť krátku dobu expirácie TAD a aj klinickú urgentnosť. TAD sú drahé transfúzne produkty a ich včasná úspešná separácia od dobrovoľných darcov je časovo náročná aj pre aferetické pracovisko. To potrebuje zosúladienie viacerých krokov krvnej banky a aferetického pracoviska Národnej Transfúznej Služby BA – Ružinov(ďalej iba NTS) v regióne Bratislava a okolie. Po reorganizácii v NTS SR v roku 2013 aferetické pracovisko NTS BA Ružinov prispôsobuje úlohu s pracoviskami NTS v Nitre a v Trnave pre správne využitie kapacity prístrojov ale aj kapacitu dostupných aferetických darcov. Ide aj o šetrenie času pre realizáciu aferézy trombocytov a povinných laboratorných kontrol. Včasné objednávanie a informovanie zo strany krvnej banky kliniky do aferetického pracoviska NTS Bratislava

Ružinov je preto veľmi kľúčové. Aferetické pracoviská NTS potom sa snažia telefonicky kontaktovať darca zo špeciálnej databázy darcov doštičiek podľa ABO krvnej skupiny, čo je časovo náročné. Darca pride v dohodnutom čase nasledujúci deň, v urgentných prípadoch aj ten istý deň do NTS. Darca musí absolvovať všetky kontroly pre aferetických darcov, ktoré trvajú dlhšie. Separácia je časovo náročná a trvá od 60 do 90 min, počas tejto doby je darca pripojený na aferetický prístroj. Po organizačnej zmene NTS SR došlo k viacerým zmenám v procese kontroly vzoriek od darcov a finálne prepúšťanie týchto produktov TAD. Toho času transfúzne produkty TAD po úspešnej aferéze sú odoslané z NTS BA Ružinov ale aj z NTS Nitra a NTS Trnava do spracovateľského centra NTS v Bratislave ul. Ďumbierska vlastnými autami. Tam po kontrole povinných laboratórnych testov vzoriek sú prepúšťané v expedícii SC-BA pre krvné banky. Poster graficky informuje o praktických informáciách o spôsobe súčasného objednávaní TAD v regióne Bratislava a okolie po organizačnej zmene NTS SR. Informuje aj o spôsobe komunikácie špeciálnych požiadavkách LCT negatívnych TAD, odber doštičiek od matky pri HPA konfliktoch po pôrode. Zároveň informuje o aj úskaliach pri aferetickej separácii trombocytov, ktoré treba mať na pamäti pri objednávaní TAD. Poster vizualizuje kroky a potrebné časy vo vnútri v pracoviskách NTS pre lepšie vzájomné pochopenie s klinickými pracoviskami. Poster umožní klinikám aj aferetickým pracoviskám lepšie spolupráce pre včasné získanie týchto drahých špecializovaných produktov od dobrovoľných darcov pre pacientov.

#### P15. DYNAMIKA POČTOV SEPAROVANÝCH TROMBOCYTOV Z AFERÉZY (TAD) V PLAZME A V NÁHRADNOM ROZTOKU T-SOL V NTS-BA RUŽINOV

S. Choudhury, K. Svitekova, L. Pinterova, E. Kormančiková, M. Božíková

Národná transfúzna služba Bratislava Ružinov

**Úvod:** Transfúziologické postupy pri príprave deleukotizovaných trombocytov z aferézy (ďalej iba TAD) ale aj počty požiadaviek Tr z klinik v regióne Bratislava a okolie prešli za posledné roky značnými zmenami. Pre správne pochopenie doterajších trendov sme sledovali počty rôznych expedovaných TAD prípravkov ale aj iných trombocytových prípravkov za posledných 7 rokov v Bratislave. Spoločne s inými pracoviskami národnej transfúznej služby (ďalej iba NTS) v regióne toho času zásobujeme TAD pre nemocnice v Bratislave a okolí (okrem NOÚ). Tu uvedené čísla sú iba za NTS BA v období 2007-2013.

**Cieľ:** Vzhľadom na vysokú cenu, krátku dobu expirácie a vitálne indikácie je stav zásoby Tr z aferézy ostro sledovaný v krvných bankách. Naším cieľom bolo sledovať trendy expedovania objednaných Tr z aferézy v plazme a v náhradnom roztoku T-Sol. Zároveň sme sledovali pre lepšie pochopenie aj expedície ostatných Tr produktov. Zisťovali sme trendy vynaloženia finančných prostriedkov za obdobie 2007-2013 v ročných intervaloch.

**Metódy:** Použili sme software informačných systémov IS-TO3300 a Rubin v NTS SR. Pre cenové kalkulácie sme použili aktuálny cenník pre dané obdobie. Všetky čísla sú orientačné vzhľadom na množstvo iných faktorov ako nap. reorganizácia vo vnútri NTS SR.

**Výsledky:** Od roku 2007 do 2010 dochádzalo k 12,5% priemernému medzročnému rastu expedovaných Tr z aferézy. Od roku 2011 do 2013 nepozorujeme taký výrazný nárast v segmente TAD. Každoročne kontinuálne narastajú objednávky TAD v náhradnom roztoku T-Sol v celom sledovanom období. Pri segmentoch iných trombocytových produktov pozorujeme pokles Tr koncentrátov z buffy-coatov (skratka: TK). V tom istom období

nárast poolovaných deleukotizovaných Tr koncentrátov (skratka: TKBDPOOL) a následne obrovský nárast TKBDPOOL v T-Sole na úkor hlavne Tr koncentrátov z buffy-coatov. Pritom požiadavky na TAD vykazujú spočiatku nárast a potom stabilitu v nasledujúcich rokoch. Objem vynaložených finančných prostriedkov kopiroval podiel jednotlivých druhov Tr produktov.

**Záver:** Pozorujeme počiatkový nárast a následnú dlhodobú stabilnú spotrebu TAD. Ich spotreba odzrkadľuje hlavné transplantačné aktivity hematologických pracovísk v regióne (okrem NOÚ) ale aj ostatné indikácie z iných nemocníc. Pozorujeme jednoznačný rast objednávok TAD v náhradnom roztoku T-Sol oproti TAD v plazme v sledovanom období. Preto naše pracoviská v regióne sú toho času technologicky a prístrojovo pripravené v najbližšom čase ponúkať hlavne TAD v náhradnom roztoku T-Sol. Pritom treba uviesť, že cena TAD v T-Sole a v plazme v SR je rovnaká.

#### P16. ÚČINNOSŤ LENALIDOMIDU A DEXAMETAZÓNU V LIEČBE EXTRAMEDULÁRNEHO PLAZMOCYTÓMU U PACIENTOV S MNOHOPOČETNÝM MYELÓMOM: DVA PRÍPADY

K. Masárová, Z. Štefániková, M. Mistrík, A. Batorová  
Klinika hematológie a transfúziológie LF UK, SZU a UN Bratislava

Extramedulárny plazmocyóm (EMP) sa môže objaviť už v čase stanovenia primárnej diagnózy mnohopočetného myelómu (MM), počas ochorenia alebo ako solitárny plazmocyóm bez zasiahnutia kostnej drene. Výskyt EMP v akomkoľvek štádiu choroby signifikantne znižuje prežitie a trvanie remisie. Prinášame prípadovú štúdiu dvoch pacientiek s EMP, úspešne liečených lenalidomidom a dexametazónom.

Prvej pacientke bol v roku 2006 diagnostikovaný EMP v chrbtici, bez prítomnosti MM. Rekonštrukčná operácia nasledovaná liečbou dexametazónom vo vysokých dávkach videla k stabilizácii ochorenia. Pacientke bola podávaná kyselina zoledrónová. V roku 2011 bol pacientke diagnostikovaný MM a objavili sa dva nové EMP v chrbtici. Liečba bortezomibom viedla k čiastočnej remisii. V roku 2012 sme zaznamenali signifikantný rast EMP v retroperitonee. Nádor bol chirurgicky odstránený, histologicky sa potvrdil plazmocyóm. Pacientke sme podávali lenalidomid s dexametazónom, pacientka podstúpila autológnu transplantáciu periférnych kmeňových buniek a dosiahla úplnú remisiu.

Druhej pacientke bol diagnostikovaný MM v pokročilom štádiu, bez výskytu EMP. Po indukčnej liečbe podstúpila autológnu transplantáciu periférnych kmeňových buniek. Tri roky po stanovení primárnej diagnózy sa u pacientky objavil EMP v oblasti clivusu, úspešne zvládnutý konvenčnou chemoterapiou a rádioterapiou. V r. 2010 sa počas relapsu MM u pacientky objavil ďalší EMP v oblasti ľavého sfenoidálneho sínusu. Liečba lenalidomidom a dexametazónom viedla k remisii MM a zmiznutiu EMP. Obe pacientky boli v čase prihlásenia tohto abstraktu v úplnej remisii.

Naša klinická skúsenosť nás vedie k záveru, že lenalidomid s dexametazónom sú účinnými nástrojmi liečby EMP u pacientov s MM. Liečba bola výborne tolerovaná, vedľajšie účinky boli zvládnuteľné.

### P17. INFEKČNE KOMPLIKÁCIE U PACIENTOV PO ALOGÉNEJ TRANSPLANTÁCII KRVOTVORNÝCH KMEŇOVÝCH BUNIEK-KAZUISTIKA

*I. Biziková<sup>1</sup>, A. Bátorová<sup>1</sup>, M. Mistrík<sup>1</sup>, E. Bojtárová<sup>1</sup>, S. Kubalová<sup>1</sup>, J. Lukáš<sup>1</sup>, M. Martišová<sup>1</sup>, L. Masáková<sup>1</sup>, A. Morongová<sup>1</sup>, I. Simančíková<sup>1</sup>, P. Bluska<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Klinika hematológie a transfuziológie LF UK, SZU a UN Bratislava

<sup>2</sup>Radiológia s.r.o.

**Úvod:** Alogéna transplantácia krvotvorných kmeňových buniek (aloTKB) je u pacientov sprevádzaná vznikom ťažkého imunodeficitu. Príčinou je jednak podávanie prípravného režimu, ktorého výsledkom je pancytopenia, ako aj následná dlhodobá imunosupresívna liečba v rámci prevencie reakcie štepu proti hostiteľovi (GvHD). V neposlednom rade treba podotknúť, že k príznakom samotnej základnej diagnózy patrí okrem iného aj imunodeficiencia. Prezentujem pacienta s diagnózou chronickej lymfatickej leukémie s rozvojom pľúcnej mykózy po aloTKB.

**Kazuistika:** 59-ročný pacient s B-CLL Rai III, Binet B sa podrobil nepríbuskej aloTKB. V peri- a potransplantačnom období bola podávaná antimykotická profylaxia posakonazolom. Neskôr pre kontinuálne febrility nereagujúce na empirickú, ako aj cieleňú antibiotickú liečbu, podávaný posakonazol v terapeutických dávkach. V čase regenerácie hemogramu deň +26 po aloTKB realizované CT vyšetrenie pľúc s nálezom okrúhleho ložiska vpravo, v centre s kavitou s nehomogénnym obsahom. s. mykotické ložisko, vpravo opísaný menší fluidotorax. Na základe uvedeného nálezu zahájené parenterálne podávanie vorikonazolu. Realizovaná bronchoalveolárna laváž, ktorá bola až na pozitívitu EBV PCR kompletne negatívna. Po siedmych dňoch intravenózneho podávania vorikonazolu sa prešlo na per os formu podávania a pacient bol afebrilný v uspokojivom klinickom stave prepustený do ambulantnej starostlivosti. Ďalšími CT vyšetreniami pľúc v deň +49 a +69 po aloTKB opakovane verifikovaná regresia hore opísanej kavity, avšak dochádza k progresii fluidotoraxu vpravo. Klinicky bol pacienta febrilný, zápalové markery boli dlhodobo negatívne, ale začal vykašľávať žltozelené spútum, ktoré sa odoslalo na mikrobiologické vyšetrenie, avšak opäť s negatívnym nálezom. V deň + 117 kontrolným CT vyšetrením pľúc opísaná ďalšia regresia nálezu kavity aj fluidotoraxu, preto antimykotická clona zmenená na itrakonazol per os. Deň + 201 po aloTKB na CT vyšetrení pľúc dochádza k zhrubnutiu interlobulárnych sept bazálne na podklade edému v intersticiu, kavitaregreduje, pretrváva fluidotorax bez zmeny, objavila sa nová area GGO vľavo. Konzultovaný pneumológ, ktorý realizuje diagnostickú punkciu fluidotoraxu, výtok bez neoplastických atypii, mikrobiologickou analýzou opäť bez záchytu. Antimykotická clona zmenená na flukonazol per os, pacient je aktuálne v dobrom klinickom stave bez progresie CT nálezu.

**Záver:** Diagnostika mykotických infekcií v potransplantačnom období býva náročná. Často zobrazovacie metódy ukážu nález zodpovedajúci mykotickej infekcii, napriek opakovane negatívnym kultivačným záchytom.

### P18. ŽIVOTOSPRÁVA DARCOV KRVÍ A MOŽNÉ KOMPLIKÁCIE SÚVISIACE S ODBEROM KRVÍ

*J. Borženská, P. Jablonská, K. Muchová*

Národná transfúzna služba SR, pracovisko Košice

Prezentácia je zameraná na edukáciu a zvyšovanie povedomia verejnosti darcov krvi k efektívnej príprave na darovanie krvi, ktorá súvisí s ich životosprávou a zodpovednému prístupu k dar-

covstvu krvi. Len darca so zdravým životným štýlom vie poskytnúť plnohodnotnú krv, ktorá pomôže tým, ktorí to najviac potrebujú. Chorým ľuďom, ľuďom liečiacim sa na rôzne nádorové ochorenia, ľuďom po úrazoch a operáciách. V prezentácii sme sa zamerali aj na možné komplikácie vyskytujúce sa počas a po odbere celej krvi a krvných doštičiek, ktoré môžu súvisieť s nedostatočnou prípravou darcov na samotný odber. Súčasne prezentujeme odporúčania pre prax, ktorej cieľom je dostatočná príprava darcov na odber krvi, účinná výchova k darcovstvu a následne predchádzanie vzniku komplikácií.

### P19. MYELOPROLIFERATÍVNA NEOPLÁZIA S EOZINOFÍLIU - KAZUISTIKA

*B. Beňová<sup>1</sup>, J. Lazúr<sup>2</sup>, B. Kafková<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Hebea s.r.o, Hematologická a transfuziologická ambulancia Košice

<sup>2</sup>Hematologická ambulancia UNLP Košice

<sup>3</sup>Klinika kardiológie. VUSCH a.s. Košice

Eozinofília je relatívne častým dôvodom hematologického vyšetrenia. Po vylúčení sekundárnych príčin (alergické ochorenia, autoimunita, lieky, parazity) by hematológ mal aktívne pátrať po a) lymfocytovom variante hypereozinofilie (ktoré sa často transformuje do lymfómu) b) klonálnej eozinofilii so špecifickými genetickými zmenami PDGFRA; PDGFRB, FGFR1, ktoré významnou mierou ovplyvňujú liečebný algoritmus a hlavne prežívanie pacienta. Genetická mutácia PDGFRA (platelet derived growth factor receptor -alfa) je tyrozinkinázový receptor, výrazne zvyšuje citlivosť voči inhibítorom tyrozinkináz a zabráni ďalšej klonálnej proliferácii patologických eozinofilov. Čím kratší čas proliferácie klonu eozinofilov, tým menšia pravdepodobnosť orgánového poškodenia z pôsobkov patologických eozinofilov (kardiálne, neurologické, kožné, pľúcne, gastrointestinálne, reumatologické).

Autori sprístupňujú poučnú kazuistiku oneskorenej diagnózy PDGFRA pozitívnej neoplázie s eozinofiliou, ktorá v priebehu 8. mesiacov viedla k ťažkej Loefflerovej endokarditíde a endomyokardiálnej fibróze s postupnou progresiou intrakardiálnej trombozy, klinicky „na hranici prežitia“. Po stanovení správnej diagnózy s následným nasadením imatinibu sa významne zlepšil nielen priebeh ochorenia ale hlavne prognóza pacienta.

Aj keď sa dnes ostro kritizuje paušálne vyšetřovanie širokej palety genetických mutácií bez poznania ich klinického významu, v prípade neodhalenia sekundárnych príčin eozinofilii sa prikláňame k promptnému vyšetřeniu mutácií PDFRA; PDGFRB, FGFR1, samozrejme v kontexte komplexného klinického vyšetřenia pacienta, biochemických vyšetření a morfológického, fenotypového, histologického vyšetřenia kostnej drene.

### P20. MALÍGNA VENTRIKULÁRNA ARYTMIA PRI PODÁVANÍ VORIKONAZOLU - KAZUISTIKA

*I. Abošiová, L. Ščešňáková, M. Rychvalská, S. Palášthy*

Oddelenie klinickej hematológie FNŠP J.A. Reimana Prešov, SR

Ide o kazuistiku 42 ročného pacienta, muža, v predchorbí bez sledovaných ochorení, v anamnéze bez kardiálnych ťažkostí, s dg. MDS s prechodom do AML M1 stanovenou 07/2011.

Po II. indukčnej CHT 11/2011 klinický stav komplikovaný invazívnou aspergilózou pľúc a pečene. Liečený vorikonazolom v doporučených dávkach, bez ťažkostí. Po II. S-HAM basic kúre 08/2012 v.s. recidíva aspergilózy pľúc a pečene dľa MRI. 15.8.2012 zahájené podávanie vorikonazolu v nasycovacej dávke. Na EKG obraz predĺženého QT intervalu. 16.8.2012 podáva-

nie komplikované fibriláciou komôr, v ionograme stredne ťažká hypokalémia K<sup>+</sup> 2,7 mmol/l. Pac. 2x defibrilovaný, nastolený sinusový rytmus, prechodne s nutnou UPV, observovaný na Odd. KAIM.

Pri masívnej substitúcii hypokalémie, pokračované v podávaní vorikonazolu perorálne, 19. 8. 2012 recidíva malígnej ventrikulárnej arytmie. Stav hodnotený ako fibrilácia komôr pri predĺženom QT intervale v dôsledku ťažkej hypokalémie a možnom nežiadúcom účinku vorikonazolu v kombinácii s kardiotoxickým účinkom CHT.

Komorová fibrilácia v prípade podávania vorikonazolu sa považuje za menej častý nežiadúci účinok, frekvencia výskytu je 1:1 000 až 1:100 pacientov, podobne ako výskyt komorovej tachykardie, kompletnej AV blokády, bloku Tawarového ramienka a nodálneho rytmu. V incidencii 1:100 000 až 1:1 000 je popisovaná dysrhythmia typu torsades de pointes.

Pri podávaní liekov, ktoré potencionalne predlžujú QT interval je potrebné sledovať EKG, dostatočne korigovať iónové dysbalancie (hypokalémiu, hypokalcémiu, hypomagnezémiu), vylúčiť štrukturálne poškodenie myokardu a ak je to možné vyhnúť sa podávaniu iných liekov, ktoré môžu predlžiť QT interval. Niekedy si však stav pacienta vyžaduje podanie lieku aj s potenciálne závažným nežiadúcim účinkom a vtedy treba zvážiť pomer benefitu a rizika pre pacienta. V takých prípadoch je namieste dôsledné monitorovanie pacienta so snahou eliminovať všetky okolnosti, ktoré by mohli potencovať nežiadúci účinok daného lieku.

## P21. ANTIERYTROCYTOVÉ PROTILÁTKY U PACIENTOV VÝCHODOSLOVENSKEHO REGIÓNU

J. Mačalová, B. Šipošová, K. Lazárová, A. Slivková  
Národná transfúzna služba SR, pracovisko Košice

V práci porovnávame výskyt špecifikovaných antierytrocytových protilátok u pacientov východoslovenského regiónu, určených na NTS SR, pracovisko Košice, v dvoch obdobiach:

1. od 1. 3. 2005 do 28. 2. 2010 – 1 324 pacientov,
2. od 1. 3. 2010 do 31. 8. 2014 – 3 354 pacientov.

Súbory v sledovaných obdobiach tvoria pacienti zo zdravotníckych zariadení východoslovenského regiónu: Univerzitná nemocnica L. Pasteura v Košiciach, Východoslovenský ústav srdcových chorôb, Východoslovenský onkologický ústav, Detská fakultná nemocnica Košice, Letecká vojenská nemocnica, Železničná nemocnica s poliklinikou, 1. súkromná nemocnica Košice – Šaca a Hematologicko – transfuziologické oddelenia Michalovce, Trebišov, Rožňava, Spišská Nová Ves a ďalšie. Výšetrenia boli realizované gélovou technikou (LISS / Coombs a NaCl / enzým – ID DiaMed). Na špecifikáciu sme použili referenčný panel diagnostických erytrocytov ID – DiaMed panel I-11, výrobca Bio – Rad, DiaMed.

Pri výbere erytrocytových transfúzných liekov je vhodné dodržiavať zhodu antigénov darcu a pacienta v systémoch Rh a Kell. Ak je u pacienta určená antierytrocytová aloprotilátka, je potrebné podávať typované erytrocyty.

**Záver:** napriek 2,5 násobnému zvýšeniu počtu pacientov v druhom období je výskyt klinicky významných protilátok v daných obdobiach porovnateľný – zvýšená kvalita bezpečnej hemoterapie.

## P22. FLEGMÓNA DORSI NASI AKO KOMPLIKÁCIA INDUKČNEJ CHEMOTERAPIE AKÚTNEJ MYELOBLASTOVEJ LEUKÉMIE – KAZUISTIKA

L. Masáková, M. Mistrík, E. Bojtárová, F. Alsabty, I. Bizíková, S. Kubalová, M. Martišová, A. Morongová, I. Šimancíková, A. Bátorová

Klinika hematológie a transfuziológie LF UK, SZU a UN Bratislava

**Úvod:** Akútna myeloblastová leukémia (AML) je onkologické ochorenie charakterizované malígnou transformáciou myeloidnej bunky, pri ktorej dochádza k vzniku patologického klonu buniek – myeloblastov. Zahájenie terapie tohto ochorenia spočíva v podaní indukčnej chemoterapie, ktorej dôsledkom je pancytopenia, ktorá so sebou prináša vznik rôznych, častokrát aj život ohrozujúcich komplikácií. K najčastejším patria infekcie, gastrointestinálne ťažkosti či krvácanie. V niektorých prípadoch však dochádza k zriedkavým komplikáciám, ktorú prezentujeme v nasledujúcej kazuistike.

**Kazuistika:** 47 ročný pacient bol preložený na KHaT pre suspektnú akútnu hemoblastózu. Anamnesticky pretrvávali týždeň trvajúce febrility do 38 °C, nádcha, opakovane sa objavilo krvácanie z nosa, ktoré bolo na rajónnej ORL ambulancii riešené elektrokoaguláciou a prednou tamponádou nosa. Pri prijíme pacient afebrilný, s prejavmi anemického syndrómu, laboratórne v hemograme prítomná pancytopenia, v mikroskopickom nátere 10% blastických elementov, biochemicky prítomný rozvrat vnútorného prostredia, elevované zápalové parametre. Komplexným vyšetrením kostnej drene verifikovaná AML M1, zahájené podávanie indukčnej chemoterapie. Pre vznik febrility a vzostup zápalových parametrov opakovane menená intravenózna širokospektrálna ATB terapia. Obdobie cytopénie bolo komplikované postupne vznikajúcou flegmónoudorsinasi, realizované RTG PND popisuje sinusitidu, CT PND so záverom pansinusitidy s dominanciou pravostranných PND. Cielené kultivačné stery z nosa dokázali prítomnosť multirezistentného *Enterococcus faecium* citlivého na linezolid, ktorý pridaný do terapie. Opakovane sme realizovali ORL konzílium s odporúčením lokálnej terapie no pre progresiu lokálneho nálezu realizovaná histologizácia útvaru. Po obdržaní výsledku histológie so záverom epidermoidná cysta event., verukózna keratóza špičky nosa realizované v LA operačné odstránenie poškodeného tkaniva bez primárneho uzavretia rany. Pacient po zhojení rany nosa opäť prijatý na oddelenie (po 1. indukčnej chemoterapii dosiahol len parciálnu remisiu) na podanie chemoterapie dľa protokolu EORTC AML12 s dosiahnutím kompletnej remisie. Následne alogénne nepríbuzensky transplantovaný. T. č. je pacient 7 mesiacov od transplantácie v kompletnej remisii.

**Záver:** Liečba onkologického ochorenia prináša so sebou rôzne komplikácie. Pacienti v chemoterapiou indukovanej pancytopenii sú ohrození vznikom ťažkostí, ktoré sa vyskytujú často, no treba myslieť aj na zriedkavé komplikácie. Veľmi dôležitý, častokrát nevyhnutný je interdisciplinárny prístup, kedy včasné rozpoznanie komplikácií s následnou terapiou vedú k zníženiu mortality a morbidity pacientov.

## P23. FAMILIÁRNY MDS – KAZUISTIKA

S. Kubalová, D. Pavlíková, M. Mistrík, A. Bátorová

Klinika hematológie a transfuziológie LF UK, SZU a UN Bratislava, Nemocnica sv. Cyrila a Metoda

Myelodysplastický syndróm predstavuje heterogénnu skupinu klonálnych ochorení hematopoetických kmeňových buniek, kto-

rý sa vyznačuje väčšinou sporadickým výskytom a postihuje predovšetkým starších ľudí (medián 70 rokov). Výskyt familiárneho MDS je pomerne zriedkavý, môže sprevádzať množstvo vrodených porúch kostnej drene (napr. Fanconioho anémia), alebo sa môže vyskytovať v rámci rodín ako tzv. čistý familiárny MDS, ktorý vzniká poruchou génov zúčastňujúcich sa riadenia hemopoézy (RUNX1, ...). Najčastejšou formou familiárneho MDS je familiárna porucha trombocytov s charakteristickou kvantitatívnou a/alebo kvalitatívnou poruchou trombocytov s predispozíciou k myeloidnej neoplázii. Jej klinická manifestácia je veľmi variabilná, vyskytuje sa asi u 40% postihnutých rodokmeňov a medián jej vzniku je 33 rokov.

Prezentujeme prípad rodiny s častým výskytom trombocytopénie, s kumuláciou myelodysplastických syndrómov a akútnej leukémie, ktorej príslušníci boli alebo sú sledovaní na KHaT v Bratislave.

#### P24. PRIMÁRNA IMÚNNA TROMBOCYTOPÉNIA V GRAVIDITE - KAZUISTIKA

*M. Martišová, Z. Sninská, I. Bizíková, L. Masáková, M. Mistrík, A. Bátorová*

Klinika hematológie a transfúziológie LF UK a SZU, UN Bratislava

Primárna imúnna trombocytopénia (ITP) je získané imunitne podmienené ochorenie charakterizované izolovaným poklesom počtu trombocytov (Tr) v krvnom obraze pod  $100 \times 10^9/l$  pri absencii iných príčin Tr-pénie. Patogenéza ochorenia je komplexná a multifaktoriálna – okrem zvýšenej deštrukcie krvných doštičiek anti-Tr protilátkami sa na jej vzniku podieľa komplexná porucha imunity a znížená produkcia Tr.

V gravidite je pokles počtu Tr pozorovaný pomerne často (u 7-12% žien), ale vo väčšine prípadov ide o benignú, tzv. gestačnú Tr-péniu. Tr-pénia pod  $100 \times 10^9/l$  sa vyskytuje v 1% gravidít a len v 3% týchto prípadov je príčinou ITP, jej výskyt je teda relatívne vzácny. Prejavuje sa väčšinou v prvom a začiatkom druhého trimestra a pokles počtu Tr býva výraznejší (často pod  $50 \times 10^9/l$ ). Odlíšenie ITP od gestačnej Tr-pénie nemusí byť jednoduché hlavne v prípadoch keď má pacientka bez anamnézy ITP len mierny pokles Tr v hemograme. Optimálny prístup k tehotnej pacientke s ITP vyžaduje medziodborovú spoluprácu hematológa, gynekológa aj neonatológa. Liečba je nutná u menšej časti pacientiek a jej základom sú kortikoidy a imunoglobulíny. Iniciácia liečby je indikovaná pri prejavoch krvácania, poklese Tr pod  $10 \times 10^9/l$  v ktoromkoľvek týždni gravidity alebo pri poklese pod  $30 \times 10^9/l$  v druhom a treťom trimestri gravidity. Po pôrode je nevyhnutné vyšetrovanie hemogramu aj u novorodenca pre možnosť manifestácie neonatálnej aloimúnnej Tr-pénie.

Prezentujeme kazuistiku 37-ročnej pacientky v 27. gestačnom týždni 7. gravidity, bez komplikácií počas predchádzajúcich tehotenstiev. Počas 7. gravidity u pacientky zachytená Tr-pénia s poklesom Tr na  $12 \times 10^9/l$  po prekonaní respiračného infektu preliečeného amoxicilínom.

#### P25. SYSTÉMOVÁ AL AMYLOIDÓZA A MNOHOPOČETNÝ MYELÓM

*L. Roziaková<sup>1,2</sup>, M. Mistrík<sup>1</sup>, A. Bátorová<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Klinika hematológie a transfúziológie LF UK, SZU a UN Bratislava

<sup>2</sup>Ústav patologickej fyziológie LF UK, Bratislava

Systémová AL amyloidóza je ochorenie vyznačujúce sa pozvoľnou monoklonálnou proliferáciou plazmocytov v kostnej

dreni, sprevádzanou lineárnou tkanivovou depozíciou bielkovinového nerozpustného fibrilárneho materiálu t.j. amyloidu, ktorého prekursorom sú ľahké reťazce monoklonálneho imunoglobulínu. Progresívna extracelulárna akumulácia AL amyloidu v cievnnej a parenchýmovej zložke životne dôležitých orgánov vedie k tkanivovej dezorganizácii s úbytkom normálnych elementov a k progredujúcej poruche funkcie hlavne srdca, obličiek, pečene, gastrointestinálneho traktu, periférneho a autonómneho nervového systému, s výnimkou CNS.

Súčasný výskyt systémovej AL amyloidózy a mnohopočetného myelómu (MM) sa pozoruje u 10-15% pacientov. V klinickej praxi diagnóza MM zvyčajne predchádza alebo odpovedá dobe rozpoznania AL amyloidózy. Na vývin AL amyloidózy je treba vždy pomyslieť v prípade objavenia sa príznakov, ktoré obvykle nepatria do klinického obrazu MM, napr. závažné postihnutie srdca s prejavmi reštriktívnej kardiomyopatie, syndróm karpálneho tunela, makroglosia, nefrotický syndróm, prejavy autonómnej neuropatie a nález kožných ložísk amyloidu.

Z hľadiska stratégie liečby je nevyhnutné rozhodnúť, ktorý stav je „dominantný“. V prípade prítomnosti plne rozvinutých prejavov amyloidovej kardiomyopatie je prognóza pacientov so súčasným MM značne nepriaznivá, s celkovým preživaním asi 9 mesiacov. Pri neprítomnosti závažného postihnutia srdca alebo iného parenchýmoveho orgánu je možná dobrá odpoveď na chemoimunoterapiu s dosiahnutím podobnej dĺžky prežívania ako u pacientov so samotným MM.

Cieľom liečby je dosiahnuť kompletnú hematologickú odpoveď, čo je predpoklad pre zastavenie poškodzovania orgánov depozitmi voľných ľahkých reťazcov a naštartovania reparačných mechanizmov, ktoré vedú k orgánovej liečebnej odpovedi. Historicky patria medzi najúčinnnejšie lieky glukokortikoidy a alkylčné látky, hlavne u pacientov, kde nemožno použiť intenzívny režim. U väčšiny pacientov možno použiť intenzívnejšiu liečbu s využitím inhibítorov proteazómu, imunomodulačných látok alebo autológnej transplantácie krvotvorných buniek.

V tejto práci prezentujeme prípady pacientov s AL amyloidózou a so súčasným výskytom AL amyloidózy a mnohopočetného myelómu.

#### P26. PROGRESIA CHRONICKEJ MYELOCYTOVEJ LEUKÉMIE DO AKCELEROVANEJ FÁZY S EXTRÉMNOU HYPERLEUKOCYTÓZOU PRI NON-COMPLIANCE PACIENTA - KAZUISTIKA

*I. Šimančíková<sup>1,2</sup>, M. Mistrík<sup>1</sup>, A. Morongová<sup>1</sup>, L. Masáková<sup>1</sup>, I. Bizíková<sup>1</sup>, J. Martinka<sup>1</sup>, A. Bátorová<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Klinika hematológie a transfúziológie LF UK, SZU a UN Bratislava

<sup>2</sup>Ústav experimentálnej onkológie, SAV Bratislava

**Úvod:** Liečba CML v poslednom desaťročí dosiahla prelom vďaka molekulárne cielenej terapii. Inhibitory tyrozínkinázy priťahujú pacientom zásadné predĺženie života.

**Kazuistika:** 37. ročná pacientka je sledovaná na KHaT s diagnózou CML, vstupne v chronickej fáze, od roku 2002. Prvýkrát bola vyšetrená v auguste 2002 pre nález intraretinálnych hemorágií, následne komplexným vyšetrením kostnej drene stanovená dg. CML. Zahájená liečba IFN+AraC s pretrváváním 100% bcr/abl pozitívy a objavením sa prídavnej cytogenetickej zmeny - i(17q), pre ktorú v júni 2003 liečba zmenená na imatinib mesylát s prechodne dosiahnutou KCR a molekulovou remisiou. V auguste 2004 cytogenetickým vyšetrením kostnej drene nájdený duplexný Ph chromozóm. V tejto dobe je pacientke navrhnutá nepríbuzenská TPKB, ktorú však odmietla. Od decembra 2005 do marca 2010 bola pacientka liečená v rámci klinickej štúdie da-

satínibom s najlepšie dosiahnutou KCR, bez veľkej molekulovej remisie (molekulovo cytogenetickým vyš. bcr/abl pozit. 0,15 %). Liečba bola ukončená pre NÚ - fluidotorax a hematologickú toxicitu (Tr-péniu stredne ťažkého stupňa). Po ukončení štúdie z vlastnej vôle prestala chodiť na kontroly a do augusta 2014 bola zo svojho rozhodnutia bez liečby. 5.8.2014 vyšetrená u obvodnej lekárky pre bolesti brucha pri obrovskej splenomegálii a sťažené dýchanie, v krvnom obraze nález extrémnej hyperleukocytózy 678 G/l s posunom doľava. Pacientku ihneď prijímame na oddelenie KHaT. Pri prijíme pacientka kardiálne kompenzovaná, afebrilná, splenomegália siahajúca do malej panvy, kachektická. Laboratórne extrémna hyperleukocytóza (680 G/l) s posunom doľava a nálezom 21 % blastických buniek v periférnom nátere, anémia stredne ťažkého stupňa, ťahká trombocytopenia, hypokoagulačný stav. Realizujeme urgentnú leukaferézu, zahajujeme cytoredukčnú liečbu hydroxyureou, pridávame do liečby nilotinib v dennej dávke 800 mg. 8.8.2014 realizujeme komplexné vyšetrenie KD cytologicky s nálezom 5 % blastov, cytogeneticky nález 100 % bcr/abl pozitivitu a duplexného Ph chromozómu. Spolu realizujeme 3 terapeutické leukaferézy s celkovým množstvom  $1719,9 \cdot 10^9$  odseparovaných leukocytov. Zlepšený klinický stav, s poklesom leukocytov na 138 G/l nám umožnil pacientku prepustiť do ambulantnej starostlivosti. Aktuálne pacientka pravidelne navštevuje ambulanciu KHaT, je nastavená na liečbu nilotinibom, pri ktorom sa normalizujú hodnoty krvného obrazu a postupne dochádza k regresii veľkosti sleziny.

**Záver:** Úspech liečby predovšetkým závisí od kompliance pacienta, pri nedodržiavaní liečebného postupu progreduje ochorenie z chronickej fázy do akcelerovanej fázy a následne do fázy blastovej.

#### **P27. PREHLAD PACIENTOV HOSPITALIZOVANÝCH NA IV. INTERNEJ KLINIKE S DIAGNÓZOU SIDEROPENICKEJ ANÉMIE, ZA OBDOBIE 10 MESIACOV, OD OKTÓBRA 2013 DO JÚLA 2014**

*J. Lukáš<sup>1</sup>, I. Bizíková<sup>1</sup>, L. Masáková<sup>1</sup>, M. Mistrík<sup>1</sup>, P. Pontuch<sup>2</sup>, A. Bátorová<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Klinika hematológie a transfuziologie LF UK, SZU a UN Bratislava

<sup>2</sup>IV. Interná klinika LF UK, UN Bratislava

Sideropenciká anémia sa vyskytuje u 2-5 % mužov a postmenopauzálnych žien. Je definovaná poklesom v hemoglobine u mužov pod 130 g/l, u žien pod 120 g/l s typickým laboratórnym nálezom hypochromných (znížené priemerné množstvo hemoglobínu v erytrocytoch - nízke MCH) a mikrocytových erytrocytov (znížený stredný objem erytrocytov - nízke MCV). V biochemických parametroch zisťujeme nízku hladinu sérového a zásobného železa (feritin), nízku saturáciu transferínu a zvýšené množstvo solubilných transferínových receptorov. Okultné krvné straty tráviacim traktom sú najčastejšou príčinou sideropencikkej anémie u mužov a postmenopauzálnych žien, preto je nevyhnutné vyšetriť gastrointestinálny trakt gastrofibroskopicky a kolonoskopicky. Adenokarcinom hrubého čreva alebo žalúdka je najzávažnejším nálezom. Doporučuje sa u všetkých pacientov zrealizovať serologický skrining na celiakiu, odobratím protilátok proti tkanivovej transglutamináze v triede IgA.

**Súbor:** Za obdobie 10 mesiacov od októbra 2013 do júla 2014 bolo na IV. Internej klinike hospitalizovaných 31 pacientov (mužov 14, žien 17) s diagnózou sideropencikkej anémie. Priemerný vek pacientov bol 67 rokov (21-84 rokov). Najčastejšou klinickou symptomatológiou bola únava a dýchavica pri miernej námahe. Priemerná hodnota hemoglobínu pri prijatí bola 73 g/l (31-108), MCV 77 fl (60-96), MCH 21 pg (14-29), železa

2,6 umol/l (1,2-25), saturácie transferínu 3,5 % (1,2-65), feritínu 8 ng/ml (2-139). Priemerný počet podaných transfúzných jednotiek erytrocytov na jedného pacienta bol tri (0-10). Krvné straty tráviacim traktom boli u 74 % (23/31) pacientov zdrojom anémie, u 7 pacientov sme zistili adenokarcinom hrubého čreva, u 1 pac. adenokarcinom žalúdka a u 1 pac. epidermoidný nádor pažeráka. Zdrojom ostatných krvných strát tráviacim traktom boli hiatové hernie, ulcerácie na žalúdku, vredy dvanástnika, divertikulóza, črevné polypy, hemoroidy. Gynekologická etiológia, nádor maternice, myomatózna maternica mala 10 % podiel a urologická etiológia, Grawitzov nádor mal 3 % podiel. U ostatných pacientov ostala etiológia neobjasnená.

#### **P28. MOŽNÉ KOMPLIKÁCIE PRI ODBERE KRVI SÚVISIACE SO ŽIVOTOSPRÁVOU DARCOV**

*P. Jablonská, J. Borženská K. Muchová*

Národná transfúzna služba SR, pracovisko Košice

Práca je zameraná na edukáciu a zvyšovanie povedomia verejnosti darcov krvi k efektívnej príprave na darovanie krvi, ktorá súvisí s ich životosprávou a zodpovednému prístupu k darovstvu krvi. Len darca so zdravým životným štýlom vie poskytnúť plnohodnotnú krv, ktorá pomôže tým, ktorí to najviac potrebujú. Chorým ľuďom, ľuďom liečiacim sa na rôzne nádorové ochorenia, ľuďom po úrazoch a operáciách. V prezentácii sme sa zamerali aj na možné komplikácie vyskytujúce sa počas a po odbere celej krvi a krvných doštičiek, ktoré môžu súvisieť s nedostatočnou prípravou darcov na samotný odber. Prezentujeme odporúčania pre prax, ktorých cieľom je výchova k darovstvu, správna životospráva darcov krvi a tým predchádzanie vzniku komplikácií.

#### **P29. TROMBOCYTOVÝ KONCENTRÁT Z POOLU BUFFY-COATOV DELEUKOTIZOVANÝ (TKBD)**

*L. Demeterová, D. Skladaná, P. Bednárová*

Národná transfúzna služba SR, pracovisko Košice

Leukocyty sa dlho považovali za nevyhnutnú súčasť krvných prípravkov. V súvislosti s využívaním komponentovej hemoterapie sa ukázalo, že alogénne leukocyty môžu byť príčinou celého radu nežiadúcich účinkov u prijemcu transfúzie. Preto sa odstraňovanie leukocytov z krvných prípravkov stalo stredobodom záujmu transfuziológov aj klinikov.

TKBD je vyrobený z celej krvi tzv. reťazovou metódou alebo metódou poolovacieho setu zo 4 až 6 buffy-coatov s pridaním prídatného roztoku T sol-u.

Na našom pracovisku sme TKBD začali pripravovať od II. polroku 2010, postupne dochádza k výraznému nárastu výroby deleukotizovaných trombocytových koncentrátov.

Našou snahou je pripraviť dostatočné množstvo TKBD pre pokrytie potreby zdravotníckych zariadení Košického a Prešovského kraja.

Deleukotizácia spolu s dôslednou realizáciou zásad účelnej hemoterapie a celkového zlepšovania jej stratégie môže viesť k zníženiu nárokov na hemoterapiu ako aj ku skracovaniu doby hospitalizácie, čo v konečnom dôsledku prinesie finančnú úsporu pre celé zdravotníctvo.



### P30. LABORATORNA KONTROLA KVALITY DELEUKOTIZOVANÝCH TRANSFÚZNYCH LIEKOV

A. Onufráková, J. Jacková, M. Kračunová

Národná transfúzna služba SR, pracovisko Košice

V súčasnej dobe prevažuje tendencia produkovať a používať na hemoterapiu zložky krvi s minimálnou prímiesou ostatných krvných súčastí. V práci sme sa preto zamerali na laboratórnu kontrolu kvality deleukotizovaných transfúzných liekov (TL) od doby, odkedy sa pracovisko NTS SR Košice stalo spracovateľským centrom pre východné Slovensko. Požadované parametre kontroly kvality jednotlivých druhov deleukotizovaných TL sme vyšetrili za obdobie od 1.1.2013 do 30.6.2014 na základe platnej národnej legislatívy. Súbor výsledkov tvoria TL vyrobené na pracovisku NTS SR Košice.

Vyšetrili sme TL:

1. Erytrocyty resuspendované deleukotizované – ERD
2. Trombocyty z aferézy deleukotizované – TAD
3. Trombocytový koncentrát z buffy-coatu deleukotizovaný – TKBD
4. Plazma čerstvo zmrazená – PČZ deleukotizovaná

Na základe výsledkov povinne vyšetrených parametrov TL sme percentuálne vyjadrili počet nevyhovujúcich TL, pri ktorých sme vykonali dodatočné úpravy TL.

**Záver:** Príprava deleukotizovaných TL oproti minulosti stúpila cca. na 80 % z celkovej produkcie. Kvalita a bezpečnosť TL je zaistená na európskej úrovni a je predmetom neustáleho sledovania, aby sa dosiahol maximálny liečebný efekt pri minimálnej miere rizika, ktoré súvisí s podaním TL.

### P31. KLINICKÉ ASPEKTY VÝBERU DOBROVOENÉHO DARCU PRE NEPRÍBUZENSKÚ TRANSPLANTÁCIU KRVOTVORNÝCH BUNIEK – AKO VYBRAŤ TOHO SPRÁVNEHO?

K. Slezáková, M. Kušíková, D. Farkašová, D. Stenická,

M. Mistrík, A. Bátorová

Klinika hematológie a transfuziológie LF UK, SZU a UN Bratislava

**Úvod:** Nepríbuzenská transplantácia krvotvorných buniek (TKB) sa stala v poslednom desaťročí štandardným liečebným prístupom pri mnohých hematologických ochoreniach. Každým rokom stúpa počet transplantovaných pacientov, preto sa zvyšujú aj nároky na vyhľadávanie nepríbuzných darcov. Vďaka osвете sa zvyšuje aj počet darcov v registroch darcov kostnej drene. Ako teda vybrať toho správneho pre konkrétneho pacienta? Kľúčová je HLA zhoda medzi darcom a príjemcom transplantátu. Ďalšími faktormi zo strany darcu, ktoré môžu ovplyvniť priebeh a výsledok nepríbuzenskej TKB sú jeho vek, pohlavie, krvná skupina a prítomnosť CMV.

**Cieľ práce:** Cieľom príspevku je na základe spracovania odporúčaní Svetovej asociácie darcov kostnej drene (WMDA) a iných medzinárodných odborných spoločností poskytnúť klinickým lekárom, transplantáčnym koordinátorom a hematológom odosielajúcich pacientov na nepríbuzenskú TKB aktuálne informácie o procese vyhľadávania darcu a faktoroch zo strany darcu, ktoré sú dôležité pre klinickú prax a môžu mať vplyv na priebeh transplantácie.

**Zhrnutie:** V súčasnosti je vo svetovej databáze BMDW registrovaných vyše 24 miliónov darcov kostnej drene, z toho 96 % je typizovaných na HLA A, B, DRB1. V Národnom registri darcov kostnej drene SR je registrovaných 5 500 darcov. Pri výbere darcu je najdôležitejšia HLA zhoda „10/10“ (tzn. na alelovej úrovni

v HLA A, B, C, DRB1 a DQB1). Ak pacient nemá darcu zhodného 10/10, prípustná je ešte transplantácia s 1 nezhodou „9/10“, ktorá GvL efektom môže byť prospešná pri vysokorizikových akútnych leukémiách. Čím dlhšie trvá hľadanie darcu, tým sa zvyšuje riziko zhoršenia klinického stavu pacienta (opakované cykly chemoterapie, relaps ochorenia, negatívny vplyv na psychiku). Priemerná doba úspešného vyhľadania nepríbuzného darcu je 2-3 mesiace. Je preto dôležité poslať pacienta do centra pre nepríbuzenskú TKB hneď pri stanovení diagnózy a získaní výsledku HLA typizácie pacienta a jeho súrodencov – urýchlí sa tým proces vyhľadávania. Transplantačné centrum musí mať okrem kompletnej HLA typizácie k dispozícii záver klinického vyšetrenia darcu, ekg, rtg hrudníka, výsledok krvnej skupiny, kompletný krvný obraz, základné koagulačné testy, biochemické parametre amarkery infekčných chorôb. Odchýlky od normy môžu vyradiť darcu z procesu darovania v záujme ochrany jeho zdravia alebo zabránenia prenosu infekčných ochorení na pacienta. Podľa údajov zo svetovej štatistiky sa takto kontraindikuje cca 10 % darcov. Pri možnosti výberu z viacerých darcov sa odporúča uprednostniť mladšieho darcu-muža, s rovnakou krvnou skupinou a CMV negatívneho. Iná krvná skupina, CMV pozitivita a ani odlišné pohlavie medzi pacientom a darcom však nie sú prekážkou pri nepríbuzenskej TKB.

### P32. KARDIÁLNE BIOMARKERY V HEMATOLÓGI

J. Kubala

Ústav klinickej biochémie, imunológie a alergológie ÚVN Ružomberok – FN

Kardiálne biomarkery patria síce do domény kardiológov a internistov, hlavne pri akútnych koronárnych syndrómoch, ale v určitých klinických situáciách sú nápomocné a potrebné aj v iných medicínskych odboroch, vrátane hematológie. Rozšírenému použitiu kardiomarkerov prispel jednak rozvoj nových molekúl a hlavne vysokosenzitivne analytické postupy jednotlivých testov, ktoré sú na úrovni nanotechnológií, takže tieto imunoanalýzy dokážu detekovať mikropoškodenia eventuálne kardiálnu dysfunkciu vo veľmi včasnom štádiu, čo v minulosti nebolo možné. Veľkou výhodou týchto testov je skutočnosť, že sú k dispozícii prakticky v každom biochemickom laboratóriu 24 hodín denne, ide o kvantitatívne vyjadrenie a výsledok je k dispozícii v priebehu krátkej doby, čo možno oceniť aj v akútnych stavoch napr. kardiálne zlyhanie v priebehu sepsy alebo septického šoku. Zo širokého spektra kardiálnych biomarkerov majú mať v klinickej hematológii svoje miesto parametre na posúdenie myokardiálneho poškodenia/nekrózy, zastúpené vysokosenzitivnými kardiálnymi troponínmi T,I (hs-cTn T,I) a parametre myokardiálnej dysfunkcie/zlyhania prezentované natriuretickými peptidmi BNP a NT-proBNP. Klinické situácie, ktoré vyžadujú posúdenie možného kardiálneho postihnutia zahŕňajú okrem spomenutých septických komplikácií kardiálnu toxicitu indukovanú chemoterapiou a postihnutie srdca pri AL amyloidóze. Kardiálne biomarkery a voľné ľahké reťazce kappa a lambda patria medzi nosné piliere diagnostiky a stratifikácie rizika pri AL amyloidóze. Sú jedným z rozhodujúcich parametrov pri zvažovaní vhodnosti/nevhodnosti transplantáčnej liečby AL amyloidózy a zároveň patria medzi nové kritériá odpovede na liečbu v zmysle posúdenia kardiálnej odpovede a progresie. V prezentácii sú stručne spomenuté existujúce kardiálne biomarkery, voľba vhodných parametrov so zameraním na hs-troponíny, analytické požiadavky a interpretácia výsledkov, vrátane interferencie pri koexistujúcom obličkovom poškodení event. zlyhaní. Znalosť kardiálnych biomarkerov a ich používanie v praxi je modernou a erudovanou požiadavkou dnešnej doby a dotýka sa aj hematológov.

**P33. PRIETOKOVÁ CYTOMETRIA V DIAGNOSTIKE PNH**S. Ölvecká<sup>1</sup>, A. Wild<sup>2</sup><sup>1</sup>CLK-Pracovisko Laboratórnej hematológie, FNŠP F.D. Roosevelta, Banská Bystrica<sup>2</sup>Hematologické oddelenie, FNŠP F.D. Roosevelta, Banská Bystrica

V súčasnosti metóda prietokovej cytometrie (FC) predstavuje „zlatý štandard“ pri diagnostikovaní paroxyzmálnej nočnej hemoglobínúrie (PNH). Dokáže detegovať aj minoritné PNH klony, ako aj vzácne bunky s GPI deficienciou. Klony sa „hľadajú“ a priebežne monitorujú na populácii erytrocytov, granulocytov a monocytov. Zdôrazňujeme dôležitosť neposudzovať malé PNH klony ako klinickú PNH.

Prezentujeme FC výsledky ôsmich pacientov, z toho dvoch, so stanovením dg. PNH. Hodnotíme jednoznačný prínos výsledkov analýz pre klinickú prax, uvádzame časový harmonogram sledovania pacientov s dokázanými PNH klonmi.

Nastavili sme flow-cytometrický test pre detekciu PNH klonov, ktorý sa stal rýchlym, výpovedným a hodnoverným prostriedkom pri diagnostikovaní PNH, resp. pre detekciu PNH klonov.

**P34. ÚSPEŠNÁ LIEČBA ŤAŽKEJ SIDEROPENICKEJ ANÉMIE REZISTENTNEJ NA PERORÁLNU LIEČBU PRÍPRAVKOM ŽELEZA, PARENTERÁLNOU FORMOU ŽELEZA FERINJECT**M. Nosál<sup>1,2</sup>, A. Stecová<sup>3</sup>, I. Gáboriková<sup>3</sup>, O. Auješká<sup>3</sup>, D. Holub<sup>4</sup>, A. Bátorová<sup>4</sup><sup>1</sup>Klinika hematológie a transfuziológie, LF UK, SZU a UN Bratislava<sup>2</sup>Hematologická ambulancia, Nemocnica Staré Mesto, UN Bratislava<sup>3</sup>Medirex s.r.o.<sup>4</sup>Oddelenie translačnej a molekulovej biológie LFUJEP Olomouc, Česká republika

**Úvod:** Sideropenická anémia u žien je častá vo fertílno-mu veku a počas menštruačného cyklu. K tomu môže prispievať aj nedostatočný príjem železa potravou.

**Popis prípadu:** 36 ročná pacientka chudokrvná od roku 2002 počas tehotenstva. Pacientka uprednostňovala vegetariánsku stravu, bola liečená p.o. prípravkami železa neúspešne. V X/2012 hodnoty krvného obrazu boli: Lkc: 6,17 G/l, Ery: 4,69 T/l, Hgb: 84,2 g/l, Hct: 0,3, Plt: 546,1 G/l, MCH: 17,92 pg., MCHC: 284,2 g/l, MCV: 63,12 fl., FeS: 1,11 umol/l, sTrfR 19,19 mg/l, Feritin 1,40 ug/l, Trf: 3,77 g/l., sat. Trf 1,17 %, index sTrfR/log. Feritin 131,32 (<0,8 nedostatok železa pri zápale, >1,5 deficit železa), IL-6: 2,14 ng/l, CRP: <5,0 mg/l. Rezorpčná krivka Fe: 2,56; 2,11; 8,81; 4,66 umol/l. Stolica na OK 3x negat. Vyšetřili sme protilát-

ky proti gliadínu IgA, IgG, anti-t-transglutamináza IgA a EMA-endomyziálne protilátky boli negatívne. Vyšetřenie sliznice tenkého čreva nebolo urobené. Výsledky hladiny hepcidínu dvoma metódami vysokohmotovou spektrometriou bola pod dolnou hranicou normy a ELISA metódou na dolnej hranici normy. Po liečbe tromi injekciami prípravkom železa Ferinject podstatné zlepšenie hodnôt červeného krvného obrazu II/2013: Ery: 5,07 T/l, Hgb: 127 g/l, Hct: 0,4, MCH: 25,02 pg, MCHC: 315,2 g/l, MCV: 79,52 fl. a metabolizmu železa FeS: 7,14 umol/l, Feritin: 82,10 ug/l, Trf.: 2,58 g/l, sat. Trf.: 11,01 %. Posledná kontrola z 9.9.14 fyziologické hodnoty červeného krvného obrazu s miernou sideropéniou.

**Záver:** Priaznivá úprava hodnôt červeného krvného obrazu po podaní parenterálneho prípravku Ferinject u pacientky s ťažkou sideropenickou anémiou refraktérnou na perorálny prípravok železa. Osvedčilo sa nám sledovanie metabolizmu železa a jeho zásob výpočtom indexu solubilný Trf.receptor /log.feritínu. V sporných prípadoch je vhodné doplniť vyšetřenie hladiny hepcidínu.

**P35. HEMOSTATIC EFFICACY OF PLATELET COMPONENTS TREATED WITH AMOTOSALEN-UVA PATHOGEN INACTIVATION AND STORED FOR 5 AND 7 DAYS PRIOR TO TRANSFUSION**L. Corash, C. Sherman, W. Reed, L. Lin  
Cerus Corporation, Concord CA, USA

In some countries, bacterial contamination of platelet components (PC) limits PC storage to 4-5 days to reduce the risk of transfusion-related sepsis (TRS). Bacterial detection is only partially effective in preventing release of contaminated PC.

Pathogen inactivation (PI) of bacteria facilitates storage of PC to 5 and 7 days limiting TRS risk, reducing PC wastage, and increasing PC inventory. All transfusions of 6 and 7 day old PC for the TESSI study were analysed, while for SPRINT and EuroSPRITE only the first transfusion of a 5-day old PC was represented. 5 and 7 day-old PI-PC supported hemostasis, measured by bleeding and RBC use, comparable to Control-PC. A synthesis of bleeding assessments, RBC use, and transfusion interval provided evidence that 5 and 7 day-old PI-PC were therapeutically effective with the added benefit of broad spectrum pathogen inactivation. The hemostatic efficacy of 5 and 7 day old PC has not been extensively characterized.

*Za obsah abstraktov zodpovedajú autori.**Abstrakty neprešli jazykovou korektúrou.**Abstrakty nedodané do termínu uzávierky neboli uverejnené.*

Lined area for notes with horizontal dashed lines.

