

**DRUŠTVO BOLNIKOV S KRVNIMI BOLEZNIMI
SLOVENIJE**

POZNE POSLEDICE ZDRAVLJENJA RAKAVIH KRVNIH BOLEZNI

Vodnik za bolnike

2. izdaja

Mengeš, december 2023



DRUŠTVO BOLNIKOV S KRVNIMI BOLEZNIMI SLOVENIJE

Pozne posledice zdravljenja rakavih krvnih bolezni

Vodnik za bolnike

2. izdaja

Mengeš, december 2023



Pozne posledice zdravljenja rakavih krvnih bolezni

VODNIK ZA BOLNIKE

2. izdaja

UREDNIKA:

Enver Melkić in Jožica Filipčič

AVTORJI STROKOVNIH ČLANKOV:

Enver Melkić, Miroslav Luci, Klara Šlajpah, Mojca Vičič Čekada,
Larisa Matas, Luana Laura Kosič, Ana Bošković, Mojca Dreisinger, Tereza Urlih,
Nika Kraljić, Peter Fazarinc, Tajda Starman, Andraž Dobnik

LEKTORIRANJE:

Miriam Stanonik

OBLIKOVANJE:

Mateja Vrbinc

VIRI FOTOGRAFIJ:

Arhiv avtorjev prispevkov
Arhiv Društva bolnikov s krvnimi boleznimi Slovenije
Spletne zbirke fotografij: canva.com

IZDAJATELJ:

Društvo bolnikov s krvnimi boleznimi Slovenije,
Slovenska cesta 30, 1234 Mengeš

TISK:

Demat d.o.o., Ljubljana

LETO IZIDA:

2023

NAKLADA:

1000 izvodov

Tisk vodnika je omogočilo podjetje Novartis.

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616.15-006-03(082)

POZNE posledice zdravljenja rakavih krvnih bolezni : vodnik za bolnike / [urednika Enver Melkić in Jožica Filipčič ; avtorji strokovnih člankov Enver Melkić ... [et al.] ; viri fotografij arhiv avtorjev prispevkov, arhiv Društva bolnikov s krvnimi boleznimi Slovenije, spletne zbirke fotografij canva.com]. - 2. izd. - Mengeš : Društvo bolnikov s krvnimi boleznimi Slovenije, 2023

ISBN 978-961-96160-5-5
COBISS.SI-ID 176776963



KAZALO

VODNIKU NA POT	5
Jožica Filipčič, predsednica društva	
UVOD	7
Enver Melkić, dr. med.	
POZNE POSLEDICE ZDRAVLJENJA GLEDE NA BOLEZEN IN VRSTO KEMOTERAPIJE	9
Pozne posledice zdravljenja akutnih levkemij	9
Miroslav Lucij, dr. med.	
Pozne posledice zdravljenja z alogensko presaditvijo krvotvornih matičnih celic (PKMC)	13
Klara Šlajpah, dr. med., Mojca Vičič Čekada, dr. med.	
Pozne posledice zdravljenja diseminiranega plazmocitoma	19
Larisa Matas, dr. med.	
Pozne posledice zdravljenja mieloproliferativnih novotvorb	23
Luana Laura Kosič, dr. med.	
Pozne posledice zdravljenja limfomov in KLL	27
Ana Bošković, dr. med.	
Pozne posledice zdravljenja s transfuzijami krvi pri bolnikih z MDS	31
Mojca Dreisinger, dr. med.	
POŠKODBE POSAMEZNIH ORGANOV IN TKIV	
Okvare oči	35
Mojca Vičič Čekada, dr. med.	
Poškodbe ustne votline in sluznic	38
Tereza Urdih, dr. med.	
Poškodba kože	41
Nika Kraljić, dr. med.	
Okvara dihal/pljuč po zdravljenju z aloPKMC	47
Klara Šlajpah, dr. med.	



Okvara srca	50
Larisa Matas, dr. med.	
Okvara jeter	52
Tereza Urdih, dr. med.	
Okvara ledvic	55
Luana Laura Kosič, dr. med.	
Okvara mišic in živčevja	58
Peter Fazarinc, dr. med.	
Poškodba skeleta	61
Tajda Starman, dr. med.	
Okvara ščitnice	65
Andraž Dobnik, dr. med.	
Okvara kostnega mozga	67
Enver Melkić, dr. med.	
Okvara plodnosti	69
Miroslav Luci, dr. med.	
PRIPOROČILA BOLNIKOM PO ZDRAVLJENJU	71
Enver Melkić, dr. med.	
DRUŠTVO BOLNIKOV S KRVNIMI BOLEZNIMI SLOVENIJE	75
Jožica Filipčič, predsednica društva	



VODNIKU NA POT



Jožica Filipčič

predsednica Društva bolnikov s krvnimi boleznimi Slovenije

V življenju se je včasih potrebno vsaj nekoliko upočasniti, se oddaljiti od trenutnih težav in stisk, dvigniti nad rutino vsakdana ... in poskušati začutiti še druge dimenzije in perspektive življenja. Nedavno sem na poti, tam visoko med krošnjami pohorskih dreves, kjer se svet vidi drugače, zaznala posebno potrebo po hvaležnosti, da sem tako uspešno prešla preko napornega procesa zdravljenja krvne bolezni. Kljub temu navdušenju in veselju nad življenjem pa ostaja neka skrita negotovost, kakšne neželene učinke je pustilo zahtevno zdravljenje, kaj so lahko pozne posledice zdravljenja, kako jih pravočasno prepoznati in kako se z njimi pravilno spopasti.

To so vprašanja, ki spremljajo vse ozdravljene oz. zazdravljene bolnike s krvnimi boleznimi in vesela sem, da je pred nami nov vodnik za bolnike z naslovom: Pozne posledice zdravljenja rakavih krvnih bolezni, ki nam bo odgovoril na marsikatera vprašanja, o katerih smo zaskrbljeno razmišljali in iskali odgovore. Kljub izrednemu napredku na področju hematologije, novim zdravilom in novim postopkom, ki ob odličnem medicinskem osebju preživetje bolnikov bistveno podaljšuje, se posledicam zdravljenja, žal, ne moremo povsem izogniti. Pomembno je, da smo z možnimi posledicami seznanjeni in jih znamo prepoznavati ter v sodelovanju z zdravniki tudi pravočasno in primerno blažiti.



Avtorji nam v vodniku podajajo strokovno preverjene sodobne informacije o boleznih in zdravljenju, predvsem pa o poznih posledicah zdravljenja glede na bolezen in vrsto kemoterapije po posameznih organih in tkivih. Tako bomo lažje razumeli in prepoznali znake bolezni in poznih posledic zdravljenja ter sledili strokovnim priporočilom bolnikom po zdravljenju s strani zdravnikov. Branje vodnika nam bo lahko odlična priprava na usmerjen in poglobljen pogovor z zdravnikom. Pred nami je nov koristen in uporaben vodnik, ki smo ga bolniki pogrešali.

Na koncu vodnika predstavljamo naše Društvo bolnikov s krvnimi boleznimi Slovenije. V letu 2022 se je v društvu začel nov štiriletni mandat z novim vodstvom, ki z novimi močmi sledi pred 27 leti zastavljeni viziji in nadgrajuje delovanje društva glede na nove potrebe bolnikov.

Ob izidu vodnika se zahvaljujemo vsem strokovnjakom, avtoricam in avtorjem: Miroslavu Luciju, dr. med., Mojci Vičič, dr. med., Larisi Matas, dr. med., Tajdi Starman, dr. med., Luani Lauri Kosič, dr. med., Ani Baškovič, dr. med., Mojci Dreisinger, dr. med., Niki Zima, dr. med., Terezi Urdih, dr. med., Klari Šlajpah, dr. med., Petru Fazarincu, dr. med. in Andražu Dobniku, dr. med. Posebno zahvalo namenjamo koordinatorju in skrbnemu uredniku strokovnih vsebin vodnika, specialistu hematologu Enverju Melkiću, dr. med., ter predstojniku Kliničnega oddelka za hematologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, prof. dr. Samu Zveru, dr. med., za strokovno podporo projektu.

Hvala tudi vsem donatorjem in sponzorjem, ki so finančno pripomogli k izidu vodnika.



UVOD



Enver Melkić, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Pred nami je še en vodnik, v katerem želimo bolnikom ponuditi dodatne informacije o poznih posledicah zdravljenja rakavih krvnih bolezni, ki se lahko pojavijo po več letih od uspešno zaključenega zdravljenja, s katerim smo dosegli popolno ozdravitev ali večletno preživetje v primeru, da bolezni še ni mogoče dokončno ozdraviti.

V trenutku, ko se zaradi rakave krvne bolezni pojavijo prvi simptomi in znaki bolezni, je zaradi njenega hitrega napredovanja v prvi vrsti ogroženo bolnikovo življenje, ki bi se brez zdravljenja vedno končalo s prezgodnjo smrtjo bolnika. Ker gre za agresivne oblike bolezni s hitrim potekom, je potrebno takojšnje ukrepanje in zdravljenje z različnimi shemami kemoterapije, biološkega in tarčnega zdravljenja. Večinoma gre za intenzivne oblike zdravljenja, s katerimi želimo uničiti populacijo rakavo spremenjenih celic v kostnem mozgu, bezgavkah, vranici ali drugje v telesu, žal pa takšen način zdravljenja lahko trajno poškoduje tudi zdrave celice in tkiva, ki po nekaj letih izgubijo sposobnost svoje osnovne funkcije, ali pa se celo spremenijo v drugo obliko rakave bolezni. Ob postavitvi diagnoze in nastopu bolnikovih težav nam je zdravnikom pomembno, da se odločimo za pravo obliko zdravljenja in se skupaj z bolnikom odločimo, kakšen naj bo cilj skupnega zdravljenja. Tako je poleg pravilne diagnoze za nas zelo pomembno, da poznamo starost bolnika, njegove pridružene bolezni in stanja, njegovo telesno in psihično sposobnost in navsezadnje bolnikove želje in pričakovanja. Tako je na primer cilj zdravljenja iste bolezni pri bolnikih, ki so okvirno mlajši od 65 let, popolna ozdravitev, pri bolnikih z enako diagnozo in pri starosti 80 let in več, pa je cilj zdravljenja podaljšanje preživetja in ohranjanje bolnikove kakovosti življenja.



Z besedo »okvirno« želim poudariti, da natančna koledarska starost ni nujen pogoj, da bolniku, ki ima nekaj več kot 65 let, ne bi v določenih pogojih predlagali morebitne presaditve kostnega mozga z matičnimi celicami zdravega darovalca, čeprav ta oblika zdravljenja velja za najbolj intenzivno in za bolnika najbolj zahtevno pot do ozdravitve. Vendar pa je pogoj, da je bolnik pri svojih letih v dobri psihični in telesni kondiciji ter se hkrati sooča z agresivno boleznijo, za katero smo prepričani, da bi se po sicer uspešnem zdravljenju samo s kemoterapijo hitro ponovila že v nekaj mesecih. Po drugi strani pa se moramo tudi zavedati, da je bolnikova starost neodvisen parameter umrljivosti zaradi včasih premočnega intenzivnega zdravljenja. Cilj vsakega zdravljenja je potencialna ozdravitev ali podaljšanje bolnikovega življenja in ohranitev njegove kakovosti. Tisto, kar nas veseli, je dejstvo, da je pri približno polovici bolnikov z najagresivnejšo obliko krvnega raka, kot je levkemija, mogoče doseči popolno ozdravitev, pri drugih rakavih krvnih boleznih, ki še vedno veljajo za neozdravljive, kot je plazmocitom ali druge oblike limfomov, pa se je preživetje bolnikov bistveno podaljšalo v primerjavi z rezultati zdravljenja pred 20 leti. Z razvojem laboratorijske diagnostike, ki nam omogoča čedalje boljši vpogled v naravo posamezne rakave krvne bolezni, z razvojem novih oblik zdravljenja in različnimi kombinacijami zdravil ter pravilne izbire zdravljenja, ki ga bo bolnik, ko je zaradi bolezni najbolj oslabiljen, še prenesel, bomo tako za bolnika naredili največjo korist, ga ozdravili, podaljšali njegovo preživetje ali izboljšali kakovost življenja. Veseli me, da imamo zdravniki tudi na področju hematologije v svojih ambulantah čedalje več takšnih bolnikov, ki k nam hodijo na preglede še vrsto let od zadnjega intenzivnega zdravljenja. Ne smemo pa pozabiti, da bolnika, ko je od njegovega zadnjega zdravljenja minilo več let, ne ogroža samo ponovitev prvotne krvne bolezni, ampak moramo imeti v mislih, da se po več letih lahko pojavijo tudi druga stanja in bolezni, ki prav tako ogrožajo bolnikovo življenje in vplivajo na njegovo kakovost. V tem vodniku želimo izpostaviti tista stanja in bolezni, ki se lahko pojavijo kot posledica predhodnega zdravljenja, opozoriti na to, katere organe takšno zdravljenje lahko prizadene in kako naj prepoznamo njihovo slabše delovanje ali poškodbo, ter povzeti, kaj lahko skupaj naredimo, da bi težave hitreje prepoznali in pravilno ukrepali.



POZNE POSLEDICE ZDRAVLJENJA GLEDE NA BOLEZEN IN VRSTO KEMOTERAPIJE

POZNE POSLEDICE ZDRAVLJENJA AKUTNIH LEVKEMIJ



Miroslav Luci, dr. med.

Splošna bolnišnica Murska Sobota

Akutne levkemije so heterogena skupina malignih bolezni krvnih celic. Levkemične celice povzročajo izgubo normalnih celic, bolnik pa je zato podvržen splošni oslabeledosti, okužbam, krvavitvam, pojavijo pa se lahko tudi nevrološki simptomi. Akutne levkemije se zdravijo z različnimi shemami kemoterapij, le te pa so zelo agresivne do bolnika. Posledično pride pri kemoterapijah do kratkoročnih in dolgoročnih stranskih učinkov.

Tukaj bomo pojasnili nekaj dolgoročnih stranskih učinkov kemoterapij ob zdravljenju akutnih levkemij.

Dolgoročni stranski učinki težjih oblik se pojavijo pri 33 % bolnikov in samo 11 % bolnikov ne navaja nobenih težav. Najpogostejši dolgoročni stranski učinki zdravljenja so zmanjšana fizična zmogljivost, pogostejše okužbe, motnje v srčni funkciji, sekundarni tumorji, endokrine motnje, neplodnost in druge.

Zmanjšana fizična zmogljivost

Pojavlja se pri približno 25 % bolnikov. Zmanjšana fizična zmogljivost je posledica vse bolj intenzivnega zdravljenja. Ob tem pride do okvar tudi zdravih, normalnih celic. Tako pride lahko do bolečin v mišicah,



zmanjšane mišične moči in tudi miopatije. Zmanjšana fizična zmogljivost je lahko posledica manjšega števila rdečih krvnih celic, ki skrbijo za primerno oksigenacijo ostalih celic v telesu. Pomaga lahko redna telesna vadba, pri hujših oblikah pa tudi fizioterapija.

Okužbe

Po zdravljenju s kemoterapijo pride do okrnjenega imunskega sistema. Zato lahko prihaja do okužb z bakterijami, glivami, virusi in tudi z nekaterimi paraziti. Do pojava okužbe pride pri 29 % bolnikov. Za okužbe so še posebej dovzetni bolniki z delno remisijo in sicer kar za 30 % bolj kot bolniki v popolni remisiji. Imunski sistem se sčasoma lahko popravi, vendar je bolnik po kemoterapiji še zmeraj bolj ogrožen za pogoste okužbe. Bolnik mora ob pojavu povišane telesne temperature čim prej opraviti, klinični pregled in pregled osnovnih laboratorijskih preiskav pri izbranem zdravniku. Prav tako je pri teh bolniki zaželeno, da redno opravljajo cepljenja proti gripi, SARS-CoV-2 virusu in prejmejo nekonjugirano pnevmokokno cepivo.

Motnje srčne funkcije

Nekateri citostatiki (antraciklini – daunorubicin, idarubicin, ...) lahko povzročajo tudi okvaro srčne mišice. Incidenca oz. pojav motenj srčne funkcije je okrog 20 %, najpogostejše je to srčno popuščanje. Do okvar lahko pride akutno, subakutno, lahko pa tudi več let po prejemu kemoterapevtskega zdravljenja. Kažejo se kot zadihanost ob naporu, kot zmanjšana fizična zmogljivost, lahko s težavami pri spanju (spanje z dvignjenim vzglavjem), prisoten je lahko dražec in suh kašelj. Ob tem je lahko prisotno otekanje spodnjih okončin, otekanje trebuha, povečanje jeter in slabo počutje. Rizični dejavniki so starost (več od 65 let), ženski spol, predhodne srčne bolezni, arterijska hipertenzija, kajenje, sladkorna bolezen in skupna prejeta doza kemoterapevtskih zdravil. Pri teh bolnikih je potrebno opravljati redne ultrazvočne preiskave srca, spremljati biokemične srčne parametre (troponin in pro BNP). Pri bolnikih, zdravljenih s kemoterapijo, so pogostejše tudi ateroskleroza in motnje srčnega ritma. Te težave se zdravijo kot pri bolnikih s srčnim popuščanjem oz. kot ostale bolezni srca pri bolnikih brez kemoterapije.



Sekundarni tumorji

Po zdravljenju je tveganje za pojav drugih rakavih bolezni veliko večja, lahko tudi do 10-krat večja. Najpogostejše so limfoproliferativne bolezni oz. druge oblike malignih hematoloških obolenj (5 do 19 %), solidni tumorji, kot so tumorji možganov, rak jeter, kože, maternice in drugih organov. Predvsem so tukaj izpostavljeni bolniki, ki so prejeli tudi radioterapijo, saj se recimo tumor možganov pojavi pri 21 % bolnikov z radioterapijo napram 1 % bolnikov, ki radioterapije niso prejeli. Tukaj je zelo pomembna družinska nagnjenost, torej prisotnost rakavih obolenj v družini. Potrebno je bolnikovo dobro samoopazovanje, torej je posameznik pozoren na pojav novih kožnih sprememb, na spremembe v barvi blata, na pojav povečane zadihanosti, ikterusa ali rumenice kože, na bolečino pod desnim rebrnim lokom in pri ženskah na ginekološke spremembe (izcedek ali krvavitev iz nožnice ali spolovila). Pozoren mora biti tudi na pojav tako imenovanih b simptomov, ki so nenamensko hujšanje, nočno potenje, nepojasnjena povišana telesna temperatura in splošna oslabelost. Če opazi kakršne koli navedene spremembe, je nujno, da obišče izbranega zdravnika oziroma se posvetuje s hematologom.

Endokrine motnje

Pri zdravljenju s kemoterapijo, še posebej pa pri bolnikih zdravljenih z alkilirajočimi zdravili in obsevanjem, lahko pride do motenj v delovanju hipofize in drugih žlez z notranjim izločanjem. Do pojava pride pri 48 % bolnikov (obdobje spremljanja 25 let). To vključuje zmanjšano delovanje ščitnice, hipogonadizem, spolno disfunkcijo in odpoved nadledvičnih žlez. Simptomi, ki se lahko pojavijo ob endokrinih motnjah, so upočasnenost, pridobivanje na telesni teži, otekanje, spremembe v poraščenosti, zmanjšana spolna moč oziroma nezanimanje, lahko z izrazito utrujenostjo, nizkim krvnim tlakom in drugimi simptomi.

Neplodnost

Pri mlajših bolnikih, zdravljenih s kemoterapijo, lahko pride do neplodnosti. Neplodnost je lahko začasna, lahko pa ostane trajna. Predvsem pri ženskah ob zdravljenju s kemoterapijo pride do izgub številnih jajčnih



celic. Tako nastopi neplodnosti pri približno 60 % žensk, zdravljenih s kemoterapijo. Pri moških lahko pride do zmanjšane funkcije spermijev oz. je okrnjena spermatogeneza. Verjetnost za neplodnost pri moških je nekje 20 do 30 %, odvisno od oblike kemoterapije. Pri bolnikih v rodnem obdobju je zato potrebno opraviti razgovor s hematologom, pred samim zdravljenjem se lahko odločimo za hranjenje genetskega materiala, kar bolnikom omogoča imeti lastne potomce po zaključku kemoterapevtskega zdravljenja. Po končanem zdravljenju pa je potrebno dodatno hormonsko zdravljenje za preprečevanje prezgodnje menopavze pri ženskah (zdravljenje z estrogeni) in spodbujanje spermatogeneze s hormoni pri moških (nadmestno testosteronsko zdravljenje).



POZNE POSLEDICE ZDRAVLJENJA Z ALOGENSKO PRESADITVIJO KRVOTVORNIH MATIČNIH CELIC (PKMC)



Klara Šlajpah, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana



Mojca Vičič Čekada, dr. med.

Splošna bolnišnica Izola

Po alogenski presaditvi krvotvornih matičnih celic (presaditev matičnih celic sorodnega ali nesorodnega darovalca) lahko pride do poznih zapletov, ki so posledica pridruženih kroničnih bolezni bolnika, kemoterapije pred presaditvijo, kemoradioterapije, ki jo bolnik prejme v času priprave na presaditev, kronične reakcije presadka proti gostitelju (kronični GvHD), ali pa so posledica samega preprečevanja in zdravljenja kroničnega GvHD. Ključno je, da zdravnik ob rednih kontrolah v ambulantni spremlja delovanje posameznih organskih sistemov, nič manj pomembno pa ni, da tudi bolnik sam zdravniku poroča o spremembah, ki jih opazi. To pripomore k pravočasni prepoznavi zapletov in ustreznemu ukrepanju, saj pozni zapleti povečujejo obolevnost, pozno umrljivost in zmanjšujejo kakovost življenja. Po nekaterih raziskavah ima kar 66 % bolnikov po PKMC vsaj en pozni zaplet, 18 % bolnikov pa ima resno obolenje, ki ogroža življenje.



Pozne posledice se kažejo s prizadetostjo srca in ožilja, jeter, pljuč, ledvic, endokrinih žlez, spolnih žlez, kosti, prenasíčenostjo z železom, okužbami ter sekundarnimi rakavimi boleznimi in kot kronični GvHD, ki lahko prizadene kateri koli organski sistem.

Najpogostejša pozna posledica zdravljenja s PKMC je kronična oblika reakcije presadka proti gostitelju (kronični GvHD) in je potencialno resni zaplet zdravljenja s presaditvijo krvotvornih matičnih celic. Pojavi se, kadar darovalčevi T limfociti (presadek) zaznajo zdrave prejemnikove celice (gostitelj) kot tujek in jih zato napadejo ter uničijo. GvHD je lahko blag, zmerni ali težek. V nekaterih primerih je lahko življenje ogrožujoč in je eden vodilnih vzrokov za bolnikove težave in smrt po PKMC. Kaže se s prizadetostjo kože, jeter, prebavil, oči, žlez slinavk, sluznice ustne votline in pljuč, prizadet pa je lahko kateri koli organski sistem v telesu, tudi osrednje živčevje. Bolniki z blagimi simptomi kroničnega GvHD, še posebej, če so ti omejeni na en organ, so lahko zdravljeni z lokalno terapijo; npr. lokalne kortikosteroidne kreme za kožo, kapljice za oči. Bolniki s hujšimi simptomi ali prizadetostjo več organov potrebujejo sistemsko zdravljenje. Glavno zdravilo je metilprednizolon (Medrol), v kolikor ta ni učinkovit, so na voljo še druga protivnetna zdravila. Sočasno s kroničnim GvHD pa poteka tudi učinek presadka proti bolnikovi osnovni bolezni, kar je primarni namen PKMC.

Pomembno je, da se bolniki zavedajo opozorilnih znakov za GvHD (suhost sluznic, kožni izpuščaj, driska, rumenica kože, težave z dihanjem) in o težavah pravočasno obvestijo svojega hematologa.

Kardiovaskularne bolezni ali bolezni srca in žil so najpogostejše po zdravljenju z antraciklinskimi citostatiki ter po obsevanju celotnega telesa. Kažejo se z okvaro srčne mišice, ki lahko napreduje do srčnega popuščanja, okvaro zaklopk, motnjami srčnega ritma, vnetjem srčne ovojnice ali prizadetostjo koronarnih žil, ki prehranjujejo srce. V primerjavi s splošno populacijo se pojavijo 4x pogosteje, tudi umrljivost je večja. Težave se lahko pojavijo tudi več mesecev ali let po zdravljenju in se kažejo s simptomi težkega dihanja ob naporu, manjšo fizično zmogljivostjo, ponoči z nezmožnostjo ležati v ravnem položaju, otekanjem nog in trebuha.



Pomembno je, da obvladujemo dejavnike tveganja, ki so v primerjavi s splošno populacijo pri bolnikih po presaditvi pogostejše prisotni in so del metabolnega sindroma. To so sladkorna bolezen, prekomerna telesna teža, hiperholesterolemija ali hipertrigliceridemija. Krvni tlak mora biti urejen, vzdrževati je potrebno redno fizično aktivnost.

Prizadetost pljuč se najpogostejše kaže kot bronhiolitis obliterans (zoženje malih dihalnih poti zaradi fibroze), kriptogena organizirajoča pljučnica, pljučna hipertenzija in pljučna fibroza. Bolezni se kažejo s simptomi, kot so težko dihanje ob naporu, nato že v mirovanju, kašljem, piskanjem pri dihanju, pomanjkanjem kisika v krvi, v pričetku pa je lahko bolnik tudi brez simptomov. Pomembno je, da redno spremljamo teste pljučne funkcije (spirometrijo), pri katerih opazimo spremembe, ki so značilne za posamezno bolezen.

S specifičnim kemoterapevtskim zdravljenjem lahko povzročimo moteno delovanje endokrinih žlez. Kaže se lahko s premajhnim (hipotiroza) ali prevelikim (hipertiroza) delovanjem ščitnice, sladkorno boleznijo, dislipidemijo in insuficienco nadledvične žleze.

Hipotiroza je pogostejša, ugotovimo jo z rednimi kontrolami ščitničnih hormonov. Sladkorna bolezen je lahko posledica terapije s kortikosteroidi ali pa obsevanja celotnega telesa in posledične okvare trebušne slinavke z zmanjšanjem izločanja inzulina, ki ureja raven krvnega sladkorja. Insuficienca nadledvičnic je najpogostejše posledica uporabe kortikosteroidov, kaže pa se z utrujenostjo in nemočjo.

Po obsevanju in kemoterapiji je pogosta težava pri obeh spolih okvara spolnih žlez (testisov in jajčnikov) ter posledična neplodnost in pomanjkanje spolnih hormonov. Mlajši bolniki, ki si po zdravljenju s PKMC želijo imeti potomce, zato pred zdravljenjem opravijo pregled pri specialistu reproduktivne medicine, saj v poštev prihaja hranjenje spolnih celic, t. i. krioprezervacija semenske tekočine ali tkiva testisov pri moškem in neoplojenega jajčeca ali tkiva jajčnika pri ženski. Včasih je pri moških potrebno nadomeščanje testosterona, pri ženskah pa zaradi prezgodnje izgube menstruacije hormonska terapija z estrogeni.



Prizadetost gastrointestinalnega trakta v sklopu kroničnega GvHD se kaže s pomanjkanjem apetita, drisko, hujšanjem. Težave so lahko tudi v sklopu okvare trebušne slinavke, ki ne izloča prebavnih encimov, kar vodi v malabsorpcijo (stanje nezadostne absorpcije zaužitih sestavin hrane skozi črevesno sluznico). Izboljša se z nadomeščanjem encimov. Prizadetost jeter se kaže s splošnimi simptomi, zlatenico (rumenim obarvanjem beločnic ter kože), temnim urinom in drisko. Najpogosteje so jetra prizadeta v sklopu kroničnega GvHD, lahko pa je vzrok poslabšanja jetrne funkcije tudi reaktivacija okužbe z virusi hepatitisa B in C (HBV, HCV). Možna je tudi prizadetost jeter v sklopu sekundarne hemokromatoze (kopičenje železa v jetrnih celicah) kot posledica zdravljenja s krvnimi pripravki.

Kronična ledvična bolezen se pojavi pri približno 20–60 % bolnikov. Najpogosteje je posledica trombotične mikroangiopatije (prizadetost žilne stene z vnetjem in posledičnim nagnjenjem k strdkom) ali nefrotskega sindroma (okvara žil v ledvicah, ki postanejo bolj propustne za beljakovine), v veliki meri pa je vzrok neznan. Lahko je posledica zdravljenja s ciklosporinom, ki ga bolnik prejema za preprečevanje GvHD. Kaže se z otekanjem, porastom telesne teže, zmanjšanim izločanjem urina, krvavkastim urinom in pekočim uriniranjem.

Zaradi zdravljenja s kortikosteroidi, kalcinevrinskimi inhibitorji, obsevanja, pomanjkanja vitamina D, kemoterapije in okvare spolnih žlez je pri bolnikih kot pozen zaplet lahko prisotna osteopenija in kar v približno 50 % osteoporoza. Priporočljivo je 1x letno opravljati meritve kostne gostote. Kot redek zaplet se lahko pojavi tudi avaskularna nekroza, predvsem glave stegenice, ki se kaže z močno bolečino v prizadetem predelu in je posledica prekinjene oskrbe kostnega tkiva s krvjo.

Zaradi zmanjšane imunosti, predvsem v prvem letu po PKMC, lahko pa tudi dlje, v kolikor bolnik nadaljuje z zdravlili, ki zavirajo imunski sistem ob kroničnem GvHD, je povečano tveganje za okužbe. Možne so okužbe z glivami, bakterijam in virusi. Pojavijo se lahko oportunistične okužbe s patogeni, ki pri zdravi populaciji ne povzročajo bolezni. Zavedati se je potrebno, da so tudi običajne virusne respiratorne okužbe (navadni prehlad) povezane s povečano umrljivostjo bolnikov po presaditvi. Pri bolnikih, ki



prejemajo imunosupresivno terapijo, je zato pogosto potrebna ustrezna profilaksa z antibiotiki, virostatiki ali antimikotiki. Po presaditvi bolnik po programu opravi tudi ponovna cepljenja za večino otroških bolezni. Svetujemo tudi vsakoletno cepljenje proti gripi in po novem tudi potrebno cepljenje proti COVID-19.

Okvara oči se pojavi pri 15 % bolnikov in se kaže s suhimi očmi, kar lahko vodi v vnetje vek, vnetje očesne veznice ter razjede roženice. Pogosti pa sta tudi siva mrena (50 % odraslih bolnikov 10 let po PKMC), glavkom (povišanje znotrajočesnega tlaka) in motnje prekrvavitve mrežnice. Te so predvsem posledica zdravljenja s kortikosteroidi in ostalimi zdravili, ki zavirajo imunski sistem. Priporočljivi so letni preventivni pregledi pri oftalmologu.

Ustna votlina je prav tako prizadeta predvsem v okviru kroničnega GvHD in se kaže s pomanjkanjem slin zaradi okvare žlez slinavk. Bolnik težko požira, v ustih ima neprijeten občutek. Pogosto je tudi kariozno zobovje ter parodontoza (bolezen v katero vodi kronično vnetje obzobnih tkiv). Svetujemo izogibanje dejavnikom, ki stanje poslabšujejo (kajenje, alkohol, pikantna hrana, slaba ustna higiena). Pomembni so redni kontrolni pregledi pri zobozdravniku.

Več let po presaditvi začne naraščati pojavnost sekundarnih rakavih bolezni. Nekatere študije, pri katerih so spremljali bolnike po presaditvi kostnega mozga, so pokazale, da je pojavnost rakavih bolezni, vključno z levkemijo, med 1 do 11 %. Razlog je zdravljenje s kemoterapijo pri prvem zdravljenju levkemije. Zaradi tako imenovanih sekundarnih tumorjev, ki nastanejo kot posledica predhodnega zdravljenja, po podatkih istih študij umre od 2 do 20 % bolnikov, ki smo jih ozdravili zaradi njihove prve rakave bolezni, najpogosteje je to levkemija.

Bolniki 15 let po presaditvi imajo 3x večje tveganje za pojav sekundarne rakave bolezni kot enako stara populacija, ki ni prejela predhodne kemoterapije ali obsevanja. V prvih dveh letih so najpogostejše limfoproliferativne bolezni, ki jih povzroča virus EBV (Epstein-Barr), ki sicer povzroča infekcijsko mononukleozo.



Najpozneje in pogosto se po PKMC pojavijo solidni tumorji, to so lahko tumorji sluznice ustne votline, ščitnice, dojke, osrednjega živčevja, maligni melanom, manj pogosto se v kasnejšem obdobju pojavijo limfomi, akutna levkemija ali mielodisplastični sindrom. Pomembno je samopregledovanje (spremljanje novonastalih kožnih sprememb, sprememb na blatu, vztrajajoč kašelj, sluznične spremembe v ustni votlini, krvavitev iz nožnice), mamografija in ostale presejalne preiskave, ki so na voljo za odkrivanje rakavih bolezni.

Nenazadnje pa je ena izmed prav tako pomembnih posledic zdravljenja s PKMC, na katero ne smemo pozabiti, zmanjšana kvaliteta življenja, ki je posledica simptomov utrujenosti, anksioznosti, depresije, kognitivnega upada, strahu pred ponovitvijo bolezni ter težkega vključevanja nazaj v socialno in delovno okolje. Ravno zato je pomembno, da sta bolnik in njegov zdravnik, poleg vseh zgoraj navedenih simptomov in znakov prizadetosti organskih sistemov, pozorna tudi na znake psihološkega in čustvenega stresa.



POZNE POSLEDICE ZDRAVLJENJA DISEMINIRANEGA PLAZMOCITOMA



Larisa Matas, dr. med.

Splošna bolnišnica Slovenj Gradec

Diseminirani plazmocitom je klonska rakava krvna bolezen, ki ima največjo incidenco v starosti okoli 70 let, vendar zbolevalo tudi mlajši. V zadnjih dveh desetletjih se je zdravljenje z razvojem tarčnih zdravil (proteasomskih inhibitorjev – bortezomib, karfilzomib, iksazomib), imunomodulatornih zdravil (lenalidomid, talidomid, pomalidomid) in monoklonskih protiteles (daratumumab) bistveno spremenilo in izboljšalo preživetje naših bolnikov. Še vedno ostaja standard zdravljenja mlajših pacientov avtologna presaditev perifernih krvotvornih matičnih celic. Ob daljšem preživetju zaradi uspešnejšega in kompleksnejšega zdravljenja, ki pogosto vključuje kombinacije različnih zdravil, opazamo tudi več poznih posledic samega zdravljenja plazmocitoma.

Okužbe so pogosto prisotne tekom aktivnega zdravljenja diseminiranega plazmocitoma. Tudi po zaključenem zdravljenju lahko pride do reaktivacije herpes zoster virusa (pasovec), ki se običajno kaže kot boleč mehurčast izpuščaj po različnih delih telesa (hrbet, obraz). V kolikor pacienti vzdrževalno prejemajo imunomodulatorna zdravila ali manjši odmerek deksametazona, so še bolj dovzetni za virusne okužbe. Pogosteje in v težjih oblikah zbolevalo za sezonskimi virozami (gripa, virusi prehlada, SARS-CoV-2), težji potek bolezni se da v veliki meri preprečiti z rednim preventivnim cepljenjem. Zaradi spremenjenega imunskega sistema po avtolognih presaditvah kostnega mozga so bolniki najpogosteje v prvih šestih mesecih po presaditvi bolj dovzetni za okužbo s pnevmocisto, zato prejemajo Primotren. Štiri do šest mesecev po avtologni presaditvi je potrebno ponovno opraviti cepljenje proti otroškim kužnim boleznim,



saj je v veliki večini presaditev uničila protitelesa, ki smo jih pridobili s cepljenjem v otroštvu. Pogostejše so lahko tudi bakterijske okužbe (pljučnice, okužbe podkožja, ...).

Zdravila, ki jih uporabljamo pri zdravljenju plazmocitoma (Talidomid, bortezomib) lahko prizadenejo drobna živčna vlakna na stopalih in dlaneh. Bolniki ob tem občutijo mravljince, izgubo občutka v prstih rok in nog, težje opravljajo fina dela (šivanje, igranje instrumentov, zapenjanje gumbov, ...), imajo pekoče bolečine v stopalih in motnje ravnotežja. To stanje imenujemo periferna polinevropatija in se običajno pojavi že med aktivnim zdravljenjem. Ob pojavu omenjenih težav najprej nižamo odmerke zdravil, ki v največji meri povzročajo omenjene stranske učinke. V primeru hudih težav, kljub dobri učinkovitosti zdravil, moramo zdravljenje z določenimi zdravili tudi prekiniti. Do določene stopnje se ob teh ukrepih okvara živcev lahko popravi, vendar dostikrat ostane trajna, ali pa se le delno popravi. Težave zaradi okvare malih živcev nog in rok lahko bolnikom bistveno poslabšajo kvaliteto življenja. Možnosti zdravljenja periferne polinevropatije je uporaba različnih protibolečinskih zdravil ali zdravil iz skupine antidepresivov, ki imajo učinek zmanjševanja občutka zaznavanja neprijetnih občutkov, ki jih povzroča periferna polinevropatija (pregabalin-Lyrica) ali z bolj alternativno metodo – akupunkturo. Ob visokih dozah kortikosteroidov lahko pride do predčasnega nastanka sive mrežnice, kar se kaže kot vse slabši vid na eno ali obe očesi in se najpogosteje pojavi po več letih. Okvara skeletnega sistema je lahko posledica same bolezni in kasneje tudi zaradi dolgotrajne uporabe kortikosteroidov, najpogosteje je to deksametazon. Večina shem zdravljenja plazmocitoma vsebuje velike odmerke glukokortikoidov (deksametazon, metilprednizolon), kar lahko čez čas povzroči zmanjšanje kostne mase – osteoporozo. Take kosti so bolj nagnjene k zlomom že pri manjših padcih ali dvigovanju težjih bremen. Kot preventivo pacientom predpišemo redno jemanje D vitamina, kalcijevega karbonata in zdravil, ki se imenujejo bisfosfonati (zoledronska kislina, denosumab, ...), ki preprečujejo zmanjšanje kostne gostote. Nekatera zdravila, kot so zoledronska kislina (Zometa), imajo na žalost tudi neželene učinke. Najbolj se bojimo pojava, ki mu pravimo nekroza kosti v področju spodnje čeljusti (osteonekroze čeljusti). Pojavi se najpogosteje ob zdravljenju z Zometo pri bolnikih, ki imajo prikrita granulome pod zobmi. Zato vsem pacientom, ki prejemajo Zometo,



odsvetujemo zobne posege vsaj še šest mesecev po zadnji aplikaciji zdravila in pred uvedbo zdravljenja svetujemo pregled pri zobozdravniku ter slikanje čeljusti – ortopan, s katerim zobozdravnik lahko vidi granulome pod zobmi, ki ne povzročajo težav. V primeru pojava osteonekroze čeljusti je zdravljenje dolgotrajno, nemalokrat je potrebna odstranitev dela čeljustne kosti in dolgotrajno antibiotično zdravljenje. Zdravljenje tega zapleta vodijo čeljustni (maksilofacialni) kirurgi. Ledvična okvara je najpogostejše prisotna že ob postavitvi diagnoze kot posledica same bolezni, pojavi pa se lahko tudi kot posledica zdravljenja, ali v kasnejšem obdobju kot posledica kombinacij večih dejavnikov (samega plazmocitoma, zdravil, povišanega krvnega tlaka, sladkorne bolezni, ...). Stopnja ledvične okvare je različna, od blage do končne, ki potrebuje nadomestno zdravljenje z dializo. Ledvična okvara, ki jo ugotovimo ob diagnozi ali zdravljenju plazmocitoma, je običajno vsaj deloma popravljiva, velikokrat pa do neke mere ostaja prisotna. Pacienti v tem primeru potrebujejo vodenje pri ustreznem specialistu (nefrologu). Potrebna je ledvična dieta in zdravila, ki zavirajo napredovanje slabšanja ledvičnega delovanja. Izjemno pomembna sta dobro urejen krvni tlak in sladkor. Zdravila, ki jih uporabljamo pri zdravljenju plazmocitoma in lahko dodatno okvarijo ledvično delovanje, je najpogostejše lenalidomid in karfilzomib. Odmerke teh zdravil moramo prilagoditi stopnji ledvične okvare. Tudi ob kontrolah pri hematologu, po zaključku aktivnega zdravljenja plazmocitoma, vedno spremljamo laboratorijske kazalce delovanja ledvic, da lahko poslabšanje pravočasno ugotovimo in ustrezno ukrepamo.

Že v poteku zdravljenja ali po njem lahko pride do zmanjšanja delovanja nekaterih žlez, kot sta ščitnica in nadledvična žleza. V primeru zmanjšane delovanja ščitnice so pacienti bolj utrujeni, upočasnjeni, pridobivajo na telesni teži. Stanje preprosto ugotovimo z laboratorijskim pregledom ščitničnih hormonov. V tem primeru nadomeščamo manjkajoče hormone z zdravili (levotiroksin). Zaradi zdravljenja z velikimi odmerki glukokortikoidov (deksametazon, metilprednizolon) lahko pride do zmanjšanja izločanja lastnih glukokortikoidov oziroma zmanjšane delovanja nadledvične žleze, ki pri zdravih izloča omenjene hormone. Tako stanje imenujemo zmanjšano delovanje nadledvične žleze (insuficienca nadledvičnice), ki se kaže predvsem s povečano utrujenostjo. Stanje se običajno s



časom samo popravi, vendar je v vmesnem obdobju potrebno podaljšano nadomeščanje majhnih odmerkov glukokortikoidov (hidrokortizona).

Po avtologni presaditvi krvotvornih matičnih celic lahko pride do hipogonadizma ali zmanjšane delovanja spolnih žlez, tako pri moškem kot pri ženskah, kar vodi v prezgodnjo menopavzo pri ženskah ali zmanjšane spolne moči pri moških. Ob visokih odmerkih glukokortikoidov (deksametazona) lahko pride do pojava steroidnega diabetesa ali do napredovanja preddiabetesa v sladkorno bolezen tipa 2. Ob prenehanju terapije z glukokortikoidi se hipoglikemija sicer lahko popravi, vendar velikokrat ostaja doživljenjsko prisotna. Okvara srčnožilnega sistema se kaže s pojavom popuščanja srčne mišice. Nemalokrat se simptomi pojavijo šele po nekaj letih. Pojavi se kratka sapa ob manjših naporih, otekanje v noge, zmanjšanje fizične zmogljivosti, potrebno je spanje s podloženim vzglavjem. Ob pregledu srca z ultrazvokom potrdimo zmanjšanje iztisa srčne mišice, pri pregledu krvi pa lahko odkrijemo povečane vrednosti parametrov srčnega popuščanja. Običajno k nastanku popuščanja srca poleg zdravljenja pripomore tudi dalj časa neurejen krvni tlak. Žal lahko napredovanje srčnega popuščanja le upočasnimo, ne moremo pa ga popolnoma pozdraviti. Pacienti s srčnim popuščanjem se spremljajo v kardiološki ambulanti. Sekundarne rakave bolezni so pogostejše pri pacientih, ki so zdravljeni zaradi plazmocitoma. Opažamo, da je pojavnost sekundarnega mielodisplastičnega sindroma (MDS), in posledično prehoda v akutno levkemijo (AL), pogostejša pri pacientih, ki so bili v preteklosti zdravljeni z avtologno transplantacijo krvotvornih matičnih celic in lenalidomidom. Ob vsaki kontroli pri hematologu vedno opravimo pregled krvne slike, kjer preverjamo vrednosti krvnih celic. V primeru nastanka MDS ali AL paciente zdravimo po smernicah za tovrstne bolezni. Predvsem po avtologni transplantaciji kostnega mozga in po obsevanju je pojavnost drugih rakov (dojke, prostate, testisov, črevesja, kožnega raka) večja kot v splošni populaciji. Pomembno je obiskovanje rednih preventivnih pregledov pri izbranem osebnem zdravniku in sodelovanje v preventivnih programih (Dora, Zora, Svit) za čim prejšnje odkrivanje rakave bolezni.



POZNE POSLEDICE ZDRAVLJENJA MIELOPROLIFERATIVNIH NOVOTVORB



Luana Laura Kosič, dr. med.

Splošna bolnišnica Murska Sobota

Glavni cilji zdravljenja esencialne trombocitemije (ET) ter policitemije vere (PRV), ki spadata med mieloproliferativne bolezni, je zmanjšanje tveganja trombemboličnih dogodkov, torej pojava strdkov v žilah. Za to se uporabljajo nizki odmerki acetilsalicilne kisline (aspirina) ter sredstva za znižanje števila celic – trombocitov ter eritrocitov. Eritrocite oz. hemoglobin učinkovito znižamo s flebotomijo – občasnim »puščanjem« približno 300–400 ml krvi. Za nižanje vseh krvnih celic pa uporabljamo zdravila, najpogosteje hidroksiureo ter interferon alfa.

Hidroksiurea, znana tudi kot hidroksikarbamin, je nespecifičen kemoterapevtik, ki se uporablja za zdravljenje vseh mieloproliferativnih bolezni. Je zdravilo, ki se uporablja že desetletja in imamo z njim dolgoletne izkušnje. Učinkovito zniža število krvnih celic, preprečuje nastanek strdkov, bolniki pa ga na splošno dobro prenašajo. Po mnenju strokovnjakov še vedno ostaja prva izbira za zdravljenje bolnikov z ET in PRV, ki imajo visoko tveganje za pojav strdkov.

V preteklosti se je pokazalo, da je ob sočasni uporabi z drugimi kemoterapevtiki in obsevanjem povečano tveganje za napredovanje bolezni v težjo obliko in akutno levkemijo. Študije, kjer se je uporabljalo hidroksiureo kot edina terapija, so pokazale, da je pojavnost napredovanja bolezni po 12 letih približno 10–12 %.

Po dolgotrajnem zdravljenju se pogosto lahko pojavijo znižane vrednosti krvnih celic, kar je popravljivo z nižanjem odmerka zdravila.



Tudi kožni neželeni učinki se pojavijo po dolgotrajnem zdravljenju in so najpogostejši vzrok za prekinitev terapije. Pojavijo se lahko izpadanje las, suha ter razpokana koža, tanjšanje kože, povečana pigmentacija kože in nohtov ter pojav kožnih in sluzničnih razjed. Razjede po nogah so pogosto lahko zelo boleče in zahtevajo začasno prekinitev zdravljenja, da se lahko zacelijo, celjenje je pa velikokrat dolgotrajno. Neželeni učinki na koži se pojavijo pri približno 8 % bolnikov, zdravljenih s hidroksiureo, in polovica njih mora zdravljenje zaradi tega prekiniti. Redko so bile opisane tudi povezave s kožnimi tumorji – ploščatoceličnim ter bazalnoceličnim kožnim rakom.

Hidroksiurea je teratogen, kar pomeni, da lahko povzroči toksične učinke na plod in pojav abnormalnosti novorojenčka, zato je njegova uporaba v nosečnosti prepovedana.

Interferoni so beljakovine, ki se naravno pojavijo v človeškem telesu in jih tvori imunski sistem.

Zaradi potencialne teratogenosti in možnega pojava sekundarne levkemije pri hidroksiurei, je, predvsem pri mlajših bolnikih in nosečnicah interferon alfa dobra alternativa za zdravljenje ET, saj se je izkazal za učinkovito zdravljenje z učinkom nižanja števila krvnih celic, zmanjšanjem tveganja za pojav strdkov ter izboljšanja simptomov ob boleznih.

Najpogostejši sopojavi pri zdravljenju so kratkoročni – zelo pogosti so simptomi, podobni gripi – povišana telesna temperatura, bolečine po sklepih, mišicah, splošno slabo počutje. Le ti po nekaj tednih zdravljenja izzvenijo in se jih ublaži z uporabo antipiretikov, kot je paracetamol, ter nižanjem odmerka interferona. Vendar zaradi slabega prenašanja neželenih sopojavov približno 25 % bolnikov zdravljenje prekine. Pozne posledice so večinoma redke, zaradi vpliva na imunski sistem lahko povzroči epizode avtoimunskih bolezni, kot so hipotiroidizem (zmanjšano delovanje ščitnice), avtoimunska vnetje ščitnice, artritis (vnetje sklepov), povišane vrednosti maščobnih kislin v krvi.



Nekoliko pogosteje se pojavijo psihiatrične težave. Depresija se pojavi pri 7–10 % zdravljenih bolnikov, predvsem v prvih 6 mesecih, zelo pogosto so bile opisane težave z anksioznostjo oz. tesnobo.

Kognitivne disfunkcije, kot so zmanjšana koncentracija, zmanjšana pozornost ter nespečnost, se pojavijo pri približno 5 % bolnikov, prav tako so bili opisani posamezni primeri nenadno nastalih psihoz.

Vsi psihiatrični učinki so bili vezani na dozo zdravila in so se izboljšali po znižanju ali ukinitvi zdravljenja. Za preprečevanje je pomembno, da so bolniki podučeni o morebitnih stranskih učinkih, da jih prepoznajo ter se redno spremljajo v hematološki ambulanti in svoje težave zaupajo zdravniku. Psihiatrične težave se lahko zdravijo tudi z ustreznimi psihiatričnimi zdravili.

Ruksolitinib se uporablja za zdravljenje nekaterih mieloproliferativnih novotvorb in sicer je indiciran za zdravljenje mielofibroze ob povečani vranici oz. izraženih motečih simptomih ter v drugi liniji zdravljenja prave policitemije (policitemia rubra vera – PRV). Zavira aktivnost proteina JAK2 in podobnega proteina JAK1 ter s tem vpliva na signalno pot številnih citokinov in rastnih dejavnikov, pomembnih pri hematopoezi in imunski funkciji.

Najpogosteje zabeležena neželena učinka zdravila sta znižana vrednost trombocitov oz. krvnih ploščic, kar imenujemo trombocitopenija, in eritrocitov oz. rdečih krvničk, kar imenujemo anemija.

Med hematološkimi neželenimi učinki se v manjši meri pojavlja tudi znižana vrednost vrste belih krvnih celic – nevtrofilnih granulocitov, kar imenujemo nevtropenija. Za trombocitopenijo je značilna večja nevarnost za krvavitve, za anemijo večja utrujenost, bledica kože, hitra zadihanost, pospešen srčni utrip, nevtropenija pa poveča tveganje za razvoj bakterijske okužbe. Za vse tri citopenije – anemijo, trombocitopenijo in nevtropenijo velja, da so odvisne od velikosti odmerka. Ob začetku zdravljenja se zato opravlja pogostejše kontrole krvne slike (na 2–4 tedne) in postopoma prilagaja odmerek zdravila, pri anemiji pa je možno tudi zdravljenje s transfuzijami eritrocitov.



Med nehematološkimi neželenimi učinki so bile pri zdravljenju zaradi mielofibroze največkrat poročane podplutbe, druge krvavitve (tudi krvavitve iz nosu, kri v urinu in krvavitve po operativnih posegih) ter omočičnost, pri zdravljenju PRV pa povečanje telesne mase, omočičnost in glavobol.

Manj pogosto lahko pride do pojava driske, napihnjenosti in zaprtja.

Pri zdravljenju z ruksolitinibom so bile poročane že omenjene bakterijske, pa tudi virusne, mikobakterijske in virusne okužbe, kar je najverjetneje povezano z njegovo imunosupresivno aktivnostjo. Med mikobakterijskimi okužbami pride predvsem do pojava tuberkuloze, med virusnimi pa do reaktivacije okužbe z virusom varicella zoster, kar privede do herpes zostra, omenja pa se tudi reaktivacija okužbe s hepatitisom B.

Jemanje ruksolitiniba prav tako lahko vpliva na določene laboratorijske vrednosti in sicer najpogosteje na povišanje vrednosti aminotransferaz (encimov, ki so nam navadno v pomoč pri ugotavljanju jetrne funkcije), pri zdravljenju mielofibroze so poročali tudi o povišanih vrednostih trigliceridov, pri zdravljenju PRV pa holesterola.



POZNE POSLEDICE ZDRAVLJENJA LIMFOMOV IN KLL



Ana Bošković, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Limfome zdravimo s kombinacijo kemoterapevtikov, monoklonskih protiteles, kortikosteroidov ter z obsevanjem. V nekaterih primerih, predvsem ob ponovitvi bolezni, zdravimo tudi s presaditvijo krvotvornih matičnih celic. Kronično limfocitno levkemijo (KLL) spremljamo v hematološki ambulanti in zdravljenje uvedemo, ko se pojavijo B simptomi (nočno potenje, nehoteno hujšanje in dolgotrajna vročina brez drugih znakov okužbe), spremembe v krvni sliki (anemija, trombocitopenija) ali ko opazimo večanje bezgavk. Okoli 40 % bolnikov s KLL zdravljenja nikoli ne potrebuje. Pri preostalih zdravimo bodisi s kombinacijo kemoterapevtikov in monoklonskih protiteles, pogosteje pa se vsaj v prvi liniji zdravljenja poslužujemo novejših tarčnih zdravil. Vrsta zdravljenja je odvisna od samega bolnika (njegove starosti, fizične zmogljivosti ipd.) in od prisotnosti za bolezen specifičnih biomarkerjev, ki jih določimo z dodatnimi genetskimi preiskavami.

Neželeni učinki in pozne posledice zdravljenja so odvisni od same terapije:

- **Kemoterapevtiki**, ki jih uporabljamo pri zdravljenju limfomov in KLL (za zdravljenje KLL so to najpogosteje ciklofosamid, fludarabin, bendamustin in klorambucil, za zdravljenje limfomov pa še številni drugi), imajo različen profil stranskih učinkov. Pri večini pa lahko pričakujemo stranske učinke, povezane s slabšanjem krvne slike; krvavitve in podplutbe zaradi znižane vrednosti trombocitov t.i. trombocitopenije, slabo počutje in utrujenost zaradi anemije in pogoste okužbe (bakterijske, virusne in glivične) zaradi padca vrednosti belih krvničk (predvsem nevtrofilcev). Proti okužbam bolnike zaščitimo s preventivnimi antimikrobnimi zdravili. V primeru, da pričakujemo



zelo nizke vrednosti nevtrofilcev po zaključku ciklusa kemoterapije, predpišemo rastne faktorje za dvig le-teh. V primeru padca vrednosti nevtrofilcev pod $0,5 \times 10^9$ in porasta telesne temp. nad 38°C za več kot 1 uro, govorimo o t. i. febrilni neutropeniji, ki je urgentno stanje.

Zato je nujno, da se takoj zglošite v najbližji urgentni ambulant v primeru, da imate povišano telesno temperaturo $>38^\circ\text{C}$ ali druge znake okužbe kot so mrzlica, kašelj, težko dihanje, kožni izpuščaj, pekoče uriniranje, driska ipd.

Prav tako pogosti zgodnji neželeni učinki kemoterapije so slabost in bruhanje (slednje znamo dobro obvladovati z zdravili proti slabosti), driska ali zaprtje (predpišemo lahko odvajala, pomembno je uživanje zadosti tekočin), izguba apetita, sprememba okusa in izguba telesne teže, rane v ustih in težave s požiranjem. Bolnikom predpišemo raztopine in oralne gele v izogib ranam v ustih. Svetujemo manjše in pogostejše obroke in uživanje hrane, ki jo imate radi. V primeru izgubljanja telesne teže predpišemo dodatke k prehrani v obliki visokoenergetskih napitkov.

Pojavljajo se tudi glavobol, izguba las (pojavi se nekaj tednov po pričetku kemoterapije. Lasje pričnejo ponovno rasti par mesecev po zaključku. V primeru, da bolnik želi lasuljo, lahko prejme naročilnico za izdajo le-te. Pomembno je, da je glava zaščitena pred soncem z ustreznim pokrivalom), zatekanje v okončine in obraz ter suha srbeča koža ali kožni izpuščaji (pomembno je izogibanje soncu med 11. in 18. uro v poletnem času in zaščita kože s sončno kremo visokega UV faktorja 50+), motnje občutka v prstih rok in nog zaradi okvar živcev, anksioznost, vrtoglavica, težave s spanjem, srčno-žilne težave (aritmije, srčno popuščanje ipd. Težave se po navadi pojavijo v prvem letu po zaključku kemoterapije.), boleči sklepi, izguba menstruacije in prehodna neplodnost.

Najpogostejše pozne posledice zdravljenja s kemoterapijo so razvoj sekundarnih rakov v do 3 % primerov (rak dojk, ščitnice, pljuč, levkemije ali mielodisplastični sindrom), trajna neplodnost, trajna okvara srca, okvara pljuč t. i. fibroza pljuč, okvara živčevja, kronična utrujenost, težave z zobovjem in suha ustna sluznica.



Monoklonska protitelesa

- **rituksimab in obinutuzumab** povzročajo podobne stranske učinke kot kemoterapevtiki. V več kot 10 % povzročajo predvsem ob prvi infuziji t. i. infuzijsko reakcijo, ki se pojavi med samo infuzijo ali v roku 24 ur. Značilni so gripi podobni simptomi (porast telesne temperature, bolečine v mišicah in mrzlica), nizek krvni tlak, rdečica, kožni izpuščaj in srbečica, lahko pa tudi zatekanje v obraz, kašelj in težko dihanje. V izogib tej reakciji je prva infuzija po navadi zelo počasna, pred samo infuzijo pa bolniki prejmejo preventivna zdravila. V 30–50 % povzročajo tudi večje nagnjenje k okužbam ter reaktivacijo prebolelih virusnih in bakterijskih okužb (npr. tuberkuloza in hepatitis B). Pomembno je tudi vedeti, da bodo vsa cepljenja (vključno s cepljenjem proti COVID-19), ki jih opravimo do 4 tedne pred pričetkom in 6 mesecev po zaključku aplikacij monoklonskih protiteles, slabše učinkovita.

Tarčna zdravila (npr. ibrutinib in venetoklaks) uporabljamo predvsem za zdravljenje KLL in nekaterih drugih nizkomalignnih limfomov. Zdravila se jemljejo peroralno. Uporabljamo jih samostojno, ali v kombinaciji z monoklonskimi protitelesi.

- **Ibrutinib** povzroča sprva dvig vrednosti limfocitov in nato njihovo normalizacijo. Tako kot klasična kemoimunoterapija v 30–40 % povzroča padec vseh vrednosti v krvni sliki in pa večje tveganje za krvavitve, kljub normalnemu številu trombocitov. V primeru, da pacient prejema antikoagulantno terapijo (npr. varfarin), je potreben posvet z antikoagulantno ambulanto o morebitni menjavi zdravila. V do 40 % se pojavijo prebavne težave z drisko in izpuščaj. V 20 % se pojavijo okužbe, predvsem okužbe dihal in slabost z bruhanjem. Pri 7 % se pojavi motnja ritma, ki jo imenujemo atrijska fibrilacija ter druge srčno-žilne težave. Večje je tudi tveganje za pojav nemelanomskega kožnega raka (2–6 %).
- **Venetoklaks** tako kot ibrutinib v veliki meri povzroča slabšanje krvne slike, večje tveganje za okužbe, slabosti, drisko in pomanjkanje apetita. Redek, a pomemben stranski učinek zdravljenja z venetoklaksom in



tudi kemoimunoterapijo, je sindrom tumorske lize, ki se pojavi v do 4 % bolnikov in zaradi česar postopno višamo odmerke venetoklaksa v tedenskih razmakih do maksimalne doze ter pri bolnikih z velikim bremenom bolezni (npr. številnimi povečanimi bezgavkami) večinoma apliciramo prvi odmerek v bolnišničnem okolju. Gre za sindrom, ki nastane zaradi hitrega razpada številnih tumorskih celic. Prvi znaki se pojavijo po navadi v 6 do 24 urah in so predvsem laboratorijski, in sicer porast vrednosti kalija, fosfata in urata v krvi, poslabšanje ledvične funkcije in padec vrednosti kalcija. Ob tem je bolnik lahko brez simptomov, ali pa se pojavijo simptomi, značilni za elektrolitska neravnovesja (slabost, otopelost in mravljinčenje v okončinah, srčne aritmije, utrujenost, mišični krči in v skrajnem primeru epileptični napadi) ter zmanjšano izločanje urina.



POZNE POSLEDICE ZDRAVLJENJA S TRANSFUZIJAMI KRVİ PRI BOLNIKI Z MDS



Mojca Dreisinger, dr. med.

Univerzitetni klinični center Maribor

Mielodisplastični sindromi (MDS) so klonske bolezni krvotvorne matične celice, pri katerih je v ospredju displazija (nepravilen razvoj, zgradba in velikost celic) ene ali več mieloičnih celičnih vrst.

Gre za raznoliko skupino bolezni, katerih skupna značilnost je neučinkovito nastajanje celic v kostnem mozgu in povečano tveganje za prehod v akutno levkemijo. Težave bolnikov so odvisne od stopnje in vrste pomanjkanja krvnih celic (eritrociti, trombociti, levkociti). V ospredju so pogosto težave zaradi anemije, ali pa krvavitve ob nizkem številu trombocitov.

Kar 90 % bolnikov z MDS ima anemijo, torej pomanjkanje eritrocitov in hemoglobina, ki je ključna beljakovina za prenos kisika do celic v telesu. Simptomi anemije so odvisni predvsem od stopnje pomanjkanja hemoglobina in hitrosti nastanka anemije. Bolniki občutijo utrujenost in zadihanost ob naporih, ob sočasnem srčnem obolenju se lahko pojavijo tudi bolečine v prsnem košu. Prisotna je bledica kože in vidnih sluznic. Redkeje se pri MDS pojavljata tudi pomanjkanje trombocitov oz. krvnih ploščic, ki so odgovorni za nastanek strdka ob krvavitvi, ali pomanjkanje nevtrofilcev, ki pa so podvrsta belih krvničk in skrbijo za obrambo pred mikroorganizmi. Pri pomanjkanju slednjih imajo lahko bolniki ponavljajoče se okužbe, pri nezadostnem številu trombocitov se lahko pojavijo spontane krvavitve v kožo, krvavitve iz nosu, iz prebavil, večje krvavitve so redkejše, a so lahko življenjsko ogrožujoče.



Pri zdravljenju bolnikov z nizkim tveganjem bolezni je v ospredju simptomatsko zdravljenje, kar pri bolnikih z anemijo pomeni, da poskušamo dvigniti raven hemoglobina. V poštevh prihaja uporaba agensov, ki posnemajo delovanje hormona eritropoetina, ki je v telesu odgovoren za povečano tvorbo rdečih krvničk. Žal pri vseh bolnikih zdravljenje ni uspešno in neredko bolniki potrebujejo transfuzije koncentriranih eritrocitov. Velikokrat le tako izboljšamo anemijo in bolnikove simptome, ki so povezani s pomanjkanjem eritrocitov in hemoglobina. Ker eritrociti, prejeti s transfuzijo, čez čas razpadejo, bolnikova proizvodnja lastnih eritrocitov pa ostaja neučinkovita, postane večina bolnikov odvisnih od transfuzij. V eni enoti koncentriranih eritrocitov je približno 200 do 250 mg železa, kar je več kot 5 % celotne koncentracije železa v telesu. Človeško telo nima mehanizma, kako odstraniti odvečno železo iz telesa, regulira lahko samo privzem železa iz hrane in sproščanje železa iz zalog v telesu, kar pa je pri MDS tudi moteno, zato se lahko preobremenjenost z železom pojavi tudi pri bolnikih, ki še sicer niso prejeli transfuzij, a glavni razlog še vedno ostajajo transfuzije eritrocitov. Zaloge železa se z večjim številom transfuzij močno povečajo in v krvi se pojavi prosto železo, t. i. labilno železo, ki vodi do nastanka reaktivnih kisikovih spojin, kar povzroči oksidativni stres, kar privede do okvare celic, beljakovin in nukleinskih kislin, ki so glavni gradniki genskega zapisa (DNA).

Prosto železo pospešuje tudi nastanek ateroskleroze, se nalaga v organih ter moti njihovo delovanje. Organi, ki so ob tem najbolj prizadeti, so jetra, srce, trebušna slinavka in druge žleze, ki izločajo hormone. Nalaganje železa v srčno mišico lahko čez čas privede do srčnega popuščanja, kar se sprva kaže z večjo utrujenostjo, zadihanostjo ob naporih, bolečinami za prsnico, v napredovanju z otekanjem v noge in pojavom odvečne tekočine v pljučih, lahko se pojavijo tudi aritmije – nenormalni srčni ritem. Prizadetost jeter se sprva odraža samo z nenormalnimi jetrnimi testi, tekom let se lahko razvije fibroza in tudi ciroza jeter, kar vodi v moteno delovanje jeter, ki se kaže s pojavom proste tekočine v trebuhu (ascites), motnjami v proizvodnji faktorjev strjevanja krvi, izgubo albuminov in preostalih beljakovin. Zastoj krvi v venskem sistemu jeter privede do razširjenih ven v požiralniku in končnem delu črevesja, iz katerih lahko bolniki zakrvavijo v prebavni sistem. Ob nalaganju železa v trebušno slinavko je možen pojav sladkorne bolezni in slabše prebavljivosti hrane,



saj trebušna slinavka izloča tudi pomembne prebavne encime. Moteno je lahko izločanje hormonov iz spolnih žlez in iz hipofize, ki izloča številne hormone, odgovorne za ravnovesje delovanja vseh žlez v telesu (ščitnice, nadledvične žleze, spolne žleze).

Praviloma se preobremenjenost z železom pojavi po prejetju več kot dvajsetih enot koncentriranih eritrocitov. Že pred tem pričnemo spremljati raven feritina v serumu, saj je največ železa shranjenega v obliki feritina in nam le ta posredno pokaže zaloge železa v telesu. Ko vrednosti feritina presežejo 1000 $\mu\text{g/l}$, se, ne glede na število prejetih transfuzij, odločimo za uvedbo kelatorjev ali odstranjevalcev železa. Odlaganje železa v tkiva in njegovo količino lahko merimo tudi s slikovnimi preiskavami, in sicer magnetno resonanco (MR) jeter in srca, a ker gre za novo in posebno metodo, se trenutno v Sloveniji v redni klinični praksi to še ne uporablja. Neposredno bi lahko dokazali količino železa v jetrih tudi z biopsijo jeter, a jo zaradi invazivnega postopka in možnosti zapletov redko izvajamo. V poštev prihaja zgolj pri bolnikih z nejasnim vzrokom za okvaro jetrnega delovanja.

V Sloveniji imamo na voljo kelatorje v obliki tablet kot tudi take, ki se jih daje v podkožje ali v žilo. Slednjega se dandanes redko poslužujemo, saj bi moral bolnik na dnevni ravni prejemati pripravek v žilo ali podkožje. Tako pri skoraj vseh bolnikih uporabimo deferasiroks (Exjade®, Deferasiroks Accord®) filmsko obložene tablete. Zdravilo se vzame enkrat dnevno na prazen želodec, ali skupaj z manjšim obrokom z nizko vsebnostjo maščob. Da lahko bolnik zdravilo prejema, mora imeti ohranjeno ledvično delovanje, kar merimo z oceno očistka kreatinina, ki mora biti 60 ml/min. Prav tako zdravila ne uvajamo pri bolnikih s hudo jetrno okvaro. Stranski učinki prejetja deferasiroksa so lahko slabost, driska, bolečine v trebuhu, razjede želodčne sluznice in posledične krvavitve iz prebavil, kožni izpuščaji, porast jetrnih encimov in poslabšanje ledvičnega delovanja, zato redno izvajamo laboratorijske kontrole. Gastrointestinalni simptomi in kožni izpuščaji z daljšim prejetjem zdravila običajno spontano minejo. Ob sočasnem prejetju zdravil, ki lahko povzročijo razjede želodčne sluznice, kot so nesteroidni antirevmatiki, ali motijo strjevanje krvi, morajo biti bolniki še posebej pozorni na pojav sveže krvi na blatu ali črnega blata, saj je potrebno deferasiroks začasno ukiniti in opraviti



endoskopske preiskave. Prav tako je smiselno zdravilo ukiniti ob bakterijskih okužbah. Odmerek zdravila postopno višamo, dokler ne dosežemo želenega znižanja nivoja feritina v serumu. Ker bolniki nenehno potrebujejo transfuzije krvi, le redko uspemo tako znižati preobremenjenost z železom, da bi lahko kelatorje ukiniteli. Kot možen stranski učinek naj omenim še poslabšanje vida in sluha, zato je priporočeno, da bolniki enkrat na leto opravijo pregled sluha pri specialistih otorinolaringologih in pregled vida pri oftalmologih.

V študijah so dokazali, da imajo bolniki, ki so kandidati za presaditev krvotvornih matičnih celic, boljše izhode in rezultate zdravljenja, če imajo v izhodišču nižje vrednosti feritina. Zato smo še posebej pozorni pri tej skupini bolnikov, da pravočasno uvedemo kelatorje in da prejmejo transfuzije eritrocitov zgolj, ko imajo simptome anemije oziroma je vrednost hemoglobina pod 70 g/l.

Vse opisane posledice preobremenjenosti z železom se razvijejo ob večletnem presežku železa v telesu, zato je uporaba kelatorjev pri bolnikih z nižjo pričakovano življenjsko dobo, kot je to pri MDS z visokim tveganjem ali pri starostnikih s številnimi pridruženimi boleznimi, omejena, saj tveganje za neželene učinke prejemanja zdravila ne odtehta njegove koristi. Velik napredek pri zdravljenju MDS pričakujemo s prihodom novih zdravil za izboljšanje anemije, saj bi bolniki tako potrebovali manj transfuzij eritrocitov in posledično manj kelatorjev železa.



OKVARE OČI



Mojca Vičič Čekada, dr. med.

Splošna bolnišnica Izola

Okvara oči po alogenski presaditvi krvotvornih matičnih celic (PKMC) se lahko kaže s sindromom suhega očesa, katarakto (sivo mreno), ishe-mično retinopatijo (motnje prekrvavitve mrežnice), z glavkomom (okvara očesnega živca zaradi povišanega očesnega tlaka) ter vnetjem različnih delov očesa. Sindrom suhega očesa ali strokovno keratokonjunktivitis sicca, pri katerem je vztrajno izsušena očesna veznica (tanka sluznica, ki pokriva notranji del veke in zrklo), je posledica zmanjšanega delovanja solznih žlez očesa v sklopu kronične reakcije presadka proti gostitelju (GvHD), pa tudi obsevanja, ki ga bolnik lahko prejme v sklopu priprave pred alogensko PKMC. Pojavi se pri približno 20 % vseh bolnikov po alo-genski PKMC, pri bolnikih s kroničnim GvHD pa kar v 40 %. Simptomi, ki jih navajajo bolniki, so solzenje, pekoče oči, občutek peska oziroma tujka v očesu, občutljivost za svetlobo ter zamegljen vid, ki se izboljša po mežikanju. Pri pregledu lahko opazimo pordele oči. Terapija so umetne solze, ki vsebujejo celulozo, ki vlaži oči, ter snovi, ki preprečujejo izsuše-vanje očesne veznice. Večkrat dnevno dajemo v oko eno kapljico umetnih solz. Pri hujših simptomih oziroma sočasnem vnetju roženice (prosojni sprednji del očesa, ki pokriva šarenico ter zenico) pride v poštev tudi zdravljenje z zdravili, ki zavirajo imunski sistem. To so lahko ciklospo-rinske ali kortikosteroidne kapljice. Ciklosporinske kapljice daje bolnik v oko 1 x ali 2 x dnevno. Ker pečejo, se jih daje minuto za umetnimi solzami. Učinek zdravljenja pričakujemo po 3 tednih, maksimalnega pa šele v 3 mesecih. Pri terapiji s kortikosteroidnimi kapljicami je potrebno



redno spremljanje očesnega tlaka, saj lahko pride do razvoja sekundarnega glavkoma (okvara očesnega živca, ki vodi v slepoto). V obeh primerih so potrebne kontrole in vodenje s strani oftalmologa. V kolikor se vnetje roženice ne pozdravi, lahko to vodi tudi v razjede ter predrtje roženice in posledičnih resnih okužb očesa.

V sklopu očesnega kroničnega GvHD lahko pride tudi do blefaritisa (vnetja vek), ki se kaže z oteklinami vek, rdečimi, srbečimi očmi in luscastimi krastami na trepalnicah. Vzrok je nedelovanje Meibomovih žlez v vekah, ki izločajo maščobna olja v solzni film. Pomembna je redna nega vek z umivanjem s toplo vodo, enkrat dnevno z umivanjem s posebnimi krpami za čiščenje vek ter masaža, ki pospeši izločanje žlez in zmanjša prisotnost mikrobov. V kolikor težave kljub negi vztrajajo, je potrebno zdravljenje z antibiotičnimi kapljicami, prav tako po navodilih in pod kontrolo oftalmologa.

Katarakta oziroma siva mrena je drugi najpogostejši zaplet po alogenski PKMC in se razvije pri približno 50 % bolnikov, 10 let po alogeni PKMC. Gre za očesno bolezen, pri kateri očesna leča postane motna, zaradi česar prepušča manj svetlobe in posledično povzroči slabšanje vida. Je posledica zdravljenja oziroma priprave bolnika na PKMC z obsevanjem celotnega telesa in zdravljenja s kortikosteroidi. Ko bolezen toliko napreduje, da onemogoča dnevne aktivnosti in normalno življenje, je potrebna operacija zamenjave očesne leče.

Ishemična mikrovaskularna retinopatija (motnja prekrvavitve mrežnice, ki leži na zadnji steni očesa in je zadolžena za nastanek slike, ki jo vidimo) nastane zaradi poškodbe malih krvnih žil mrežnice, ki se razširijo, pokajo, zapirajo, se kaže z značilnimi spremembami na mrežnici (krvavitve, tvorba novih, krhkih žilic) in je predvsem pogosta pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo ciklosporin. To je zdravilo, ki zavira imunski sistem in ga pri bolnikih po alogenski PKMC uporabljamo kot terapijo za preprečevanje in zdravljenje kroničnega GvHD. Bolezen je sprva lahko brez simptomov, ko napreduje, pa je pogosto že prepozno, da bi lahko popravili škodo. Vodi v poslabšanje ostrine vida.



Od ostalih, redkejših zapletov, ki se lahko pojavijo kot posledica terapije z zdravili, ki zavirajo imunski sistem, so še povišan očesni tlak, ki vodi v glavkom (okvara očesnega živca), ta je dolgo časa lahko brez simptomov in vodi v slepoto, ter infekcijski retinitis (vnetje očesne mrežnice), predvsem v povezavi z reaktivacijo okužbe s citomegalovirusom.

Z namenom pravočasnega odkrivanja zapletov je pomembno, da bolnik opravlja letne kontrole pri oftalmologu, ki bolniku pregleda ostrino vida, očesno ozadje in izmeri očesni tlak. V primeru kakršnih koli težav z očmi, mora bolnik to sporočiti osebnemu zdravniku ali hematologu, da se bolnika napoti na čim prejšnji pregled k oftalmologu.



POŠKODBE USTNE VOTLINE IN SLUZNIC



Tereza Urdih, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Sluznica je zaščitna plast, ki obdaja notranjost prebavnega trakta vse od ustne votline do zadnjika, dihalnih poti in rodil. Z izločanjem sekreta iz žlez skrbi za vlažnost, sodeluje pri prenosu izločkov, absorpciji snovi in z izločanjem imunoglobulinov IgA omogoča zaščito pred določenimi mikroorganizmi.

Sluznico sestavljajo hitro deleče se celice, kar jo po eni strani uvršča med najbolj ranljiva tkiva, ki so najprej podvržena škodljivim vplivom kemoterapije, obsevanja, PKMC, po drugi strani pa ima sluznica visoko zmogljivost hitrega obnavljanja in celjenja. Poškodbe se pojavijo po približno 7 dneh od pričetka zdravljenja in se zacelijo v 2–4 tednih.

Zaradi poškodbe žlez slinavk in vnetja v ustni votlini pride do zmanjšanja izločanja sline, ki ima varovalno vlogo in ohranja vlažnost v ustni votlini.

- **Mukozitis ali vnetje sluznic** povzroča neprijetne občutke od pekočine do hujše bolečine, suhost ust (kserostomija), neprijeten občutek v ustih, oteženo je požiranje hrane, odpiranje ust, govor, spremenjen je tudi okus. Nezadostno izločanje sline spodbuja nastanek kariesa in vnetja dlesni. Ob poglobljanju vnetja pride do krvavitve, nato razjed, ki olajšajo prehod bakterij in gliv ter tako povzročijo okužbo. Poškodovana sluznica globlje v prebavnem traktu se kaže z vnetjem požiralnika, gastritisom, prebavnimi težavami in drisko.

Mukozitis je najpogostejše posledica obsevanja predela glave in vratu ali v sklopu obsevanja celega telesa (TBI – total body irradiation), ki je del kondicioniranja pred avtologno presaditvijo pri limfomih, ali v sklopu



kondicioniranja oz. kemoterapije pred avto- in alogensko PKMC. S postopnim izzvenevanjem učinka kemoterapije in regeneracijo kostnega mozga – naraščanjem števila nevtrofilcev, se tudi sluznica prične postopno obnavljati.

Ob suhi sluznici uporabljamo umetno slino (Glandosane® pršilo, Xerostom®), raztopine, tablete, pastile (Tantum Verde®), protibolečinska zdravila, analgetike v obliki gela, praška, raztopine ali za sistemsko uporabo, ob okužbi protimikrobna zdravila, antibiotike in antimikotike. Pomembno je opustiti kajenje in alkohol, izogibanje začinjeni hrani in gaziranim pijačam, poskrbeti za zadostno hidracijo za ohranjanje vlažnosti sluznice in ob nezadostnem vnosu hranil tudi za prehransko podporo. Seveda zdravimo tudi osnovno bolezen, ki je do stanja pripeljala, ob GvHD uporabljamo tudi lasersko zdravljenje, ki ga izvajajo na MAFA.

K nastanku mukozitisa prispevajo tudi ustne in zobne bolezni – parodontitis, slaba ustna higiena, slabo prilegajoča se ustna proteza, uživanje alkohola in kajenje, slaba prehranjenost in določene pridružene bolezni (sladkorna bolezen), sočasni radio- in kemoterapija.

Ob vsaki spremembi, ki jo bolnik zazna v ustni votlini, naj opozori osebnega zdravnika ali hematologa, da uvede zdravljenje oz. napoti na histološki odvzem oz. na pregled k ORL specialistu ali maksilofacialnemu kirurgu. Rak ustne votline po PKMC je 7 x pogostejši in vse našteje spremembe, od mukozitisa, kserostomije, erozij so lahko prekancerorne spremembe.

Po alogenski presaditvi je v sklopu kroničnega GvHD lahko prizadeta tudi sluznica, predvsem v ustni votlini, očesni veznici, lahko tudi sluznica genitalnega predela. Za suhe oči uporabljamo umetne solze in lasersko zdravljenje, za suho vaginalno sluznico razne lubrikante. Ob znakih GvHD bolnike vedno napotimo k ustreznemu specialistu, oftalmologu ali ginekologu.

Preprečevanje omili potek in zmanjša posledice:

- redni obiski zobozdravnika, pregled in popravilo zobovja (vsakih 6 mesecev),



- redno in natančno čiščenje zob po vsakem obroku (mehke zobne ščetke, odsvetujemo nitkanje in električne zobne prhe),
- uporaba fluoriranih zobnih past,
- omejeno nošenje zobne proteze (uporaba le med hranjenjem) in njeno skrbno čiščenje,
- prenehanje kajenja, uživanja alkohola, začinjene hrane in gaziranih pijač.



POŠKODBA KOŽE



Nika Kraljić, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Koža je naš največji organ in poleg številnih drugih pomembnih funkcij ščiti naše telo pred zunanji vplivi, tako mehanskimi, kemičnimi in biološkimi, kot tudi pred različnimi okužbami. Prav tako pa je koža eden izmed organov, kjer se med prvimi kažejo vplivi in stranski učinki številnih zdravil. Tako lahko že na podlagi kožnih reakcij in izpuščajev hitro sklepamo, da je morda določeno zdravilo za bolnika neustrezno. Praviloma alergijske reakcije in izpuščaji izginejo, ko zdravilo ukinemo, ali pa se telo na njega privadi. Manj pa je znanega, kakšen dolgoročni vpliv imajo na kožo vsa ta različna zdravila ter predvsem zahtevnejše oblike zdravljenja, kot je tudi zdravljenje z alogeno presaditvijo krvotvornih matičnih celic (aloPKMC).

Alogena presaditev krvotvornih matičnih celic je sigurno eden večjih izzivov na področju hematologije in obenem tudi oblika zdravljenja, ki najtežjim bolnikom ponudi možnost dolgotrajne ozdravitve. Zaradi same kompleksnosti zdravljenja in uporabe številnih različnih zdravil, kemoterapevtikov in obsevanja, so tudi posledice na koži pri tem načinu zdravljenja najbolj v ospredju. Vsako leto se povečuje število samih presaditev, ter zahvaljujoč vedno novim zdravilom tudi daljša samo preživetje, s tem pa se pogosteje srečujemo s sekundarnimi kožnimi spremembami. Oblike zdravljenja, ki tako na koži pustijo največ dolgotrajnih posledic, so zdravljenje z alogeno presaditvijo krvotvornih matičnih celic, obsevanje celotnega telesa, ali pa obsevanje le dela telesa oz. posameznega organa.

Poleg prebavil je koža ena izmed najpogostejših tarč reakcije presadka proti gostitelju, ki se lahko pojavi po sami aloPKMC. Reakcijo pogosto



poimenujemo s kratico GvHD (graft versus host disease ali reakcija presadka proti gostitelju) in jo glede na čas, ko se pojavi, lahko razdelimo na akutni GvHD (pojavi v 40–50 % primerov) in kronični GvHD (pojavi v 30–70 % primerov). Akutni GvHD se pojavi znotraj 100 dni po sami presaditvi ter pogosto tudi nadaljuje v kronično obliko, ki nastopi po 100 dneh od presaditve. Že v osnovi se ob načrtovanju same presaditve trudimo kar najbolj zmanjšati dejavnike tveganja za pojav samega GvHD in najti čim bolj ustreznega in genetsko skladnega darovalca kostnega mozga. Poleg skladnosti darovalca pa na pojav samega GvHD vplivajo tudi številni drugi dejavniki, med katerimi so starejša starost tako bolnika kot darovalca, predhodno obsevanje celotnega telesa, okužbe s citomegalovirusom ali Epstein-Barr virusom ter pridružene bolezni in predhodne okvare organov.

Za dolgoročne posledice na koži ima veliko vlogo že pojav akutnega kožnega GvHD (prizadane skoraj polovico bolnikov), ki se nato običajno prevesi tudi v kronično obliko. Akutni kožni GvHD se običajno začne na koži trupa in hrbta ter dlaneh in stopalih v obliki makulopapularnega izpuščaja, ki se nato širi. Prvi simptomi so lahko srbečica kože, ki se pojavi še pred nastopom samih izpuščajev. Ob najhujših oblikah lahko na koži opazimo tudi razjede ter poškodbe kože, podobne opeklina. Glede na samo razširjenost izpuščaja se lahko poslužujemo lokalnega zdravljenja v obliki mazil, večinoma pa so potrebne sistemske terapije z imunosupresivnimi in imunomodulatornimi zdravili, ki pa žal dolgoročno lahko še dodatno prispevajo h kasnim posledicam na koži. Kronična oblika kožnega GvHD, ki se lahko prevesi iz akutne oblike, ali pa nastopi tudi po več mesecih po sami presaditvi ima precej bolj pestro in raznoliko klinično sliko. Lahko se kaže z različnimi oblikami dermatitisa, hiperpigmentacijami ali hipopigmentacijami, lihenoidnimi spremembami (por dela in luščeča se koža), pojavom različnih znamenj ter v najtežjih oblikah tudi sklerodermo, kjer koža postane čvrsta, neprožna in zadebeljena, obenem pa se lahko pojavijo tudi kontraktуре in tako omejena gibljivost. Zdravljene se tudi pri kronični obliki začne podobno, in glede na površino kože, ki je prizadeta, z lokalnimi mazili ter nato glede na odziv in nadaljne širjenje stopnjuje s sistemskim zdravljenjem ter novejšimi zdravili, ki prihajajo v rabo v zadnjih letih.



Spremembe v sklopu akutnega GvHD: makulopapularni izpuščaj, pojav mehurjev na koži kot pri opeklinah ter spremembe na dlaneh



Spremembe v sklopu kroničnega GvHD: eritematozne spremembe ter ostanki hipo in hiperpigmentacij na koži



Lihenoidne spremembe pri kroničnem GvHD

Spremembe v sklopu skleroderme

Kljub temu da same reakcije presadka proti gostitelju ne moremo preprečiti zgolj s preventivnimi ukrepi, pa sta pravilna nega kože ter izogibanje sončnim žarkom tudi izrednega pomena. Tako bolnikom po presaditvi svetujemo umivanje z blagimi mili in neagresivnimi sredstvi, čim manj mehanskega draženja kože s tesnimi oblačili, ustrezno vlažilno nego s kremo, da koža ni preveč izsušena, ter obvezno izogibanje soncu. V prvem letu po sami presaditvi svetujemo vedno poleg uporabe visokih zaščitnih faktorjev z večkratnimi nanosi tudi zaščitna oblačila, ki pokrijejo čim večji del kože. Priporoča se prav tako izogibanje vsem dejavnikom tveganja za nastanek rakavih bolezni, kot so kajenje in alkohol.



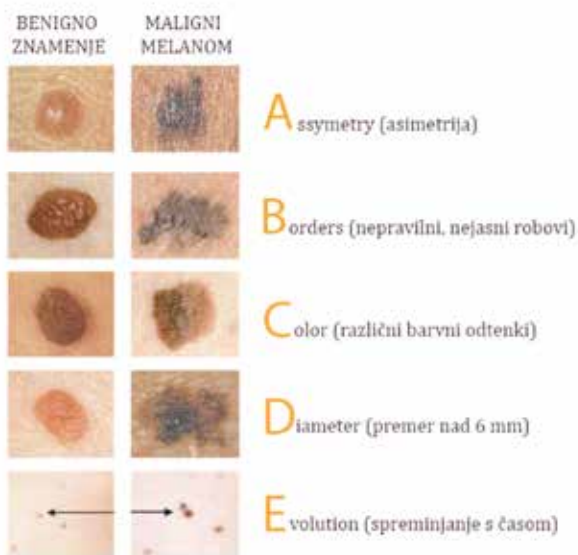
Vse kožne spremembe, ki se lahko pojavijo tudi po več letih po sami presaditvi ali po obsevanju posameznih delov telesa, je potrebno vedno spremljati. V kolikor se spremembe začno večati, spreminjati svojo obliko in barvo, pa je le te potrebno čim prej pokazati osebnemu zdravniku ali dermatologu, ki bo nato odredil ustrezne preiskave ter spremembe ali znamenja pregledal.

Po obsevanju zlasti mlajših bolnikov (10 x večje tveganje za razvoj sekundarnih rakavih kožnih sprememb), podaljšani imunosupresiji ter uporabi ciklosporina in azatioprima se namreč lahko na koži pogosteje pojavijo izpuščaji in spremembe, ki lahko kasneje pridobijo značilnosti rakavih bolezni, kot so maligni melanom, bazalno celični karcinom in skvamozno celični karcinom. Solidne kožne spremembe imajo daljšo latentno (»tiho«) dobo in se ponavadi pojavijo po več kot 10 ali 15 letih po presaditvi ter imajo vsaj dvakrat višjo incidenco pojavljanja kot v splošni populaciji. Prav tako so sekundarne rakave spremembe agresivnejše kot same primarne oblike, zaradi česar je še posebno pomembno pravočasno odkrivanje, diagnoza in zdravljenje.

- **Maligni melanom** je najagresivnejša in najnevarnejša oblika kožnega raka, ki hitro zaseva tudi v druge organe. Prvi znaki melanoma so običajno sprememba velikosti, oblike ali barve kožnega znamenja ali pa pojav novega znamenja, ki se hitro večja. Sumljiva znamenja so tista, ki so nesimetrična in nepravilne oblike, z nepravilnimi, zabrisanimi robovi, neenakomerno obarvana ali večbarvna, večja od 6 mm in nad nivojem kože. Pri prepoznavanju malignega melanoma si lahko pomagamo tudi z ABCD sistemom.



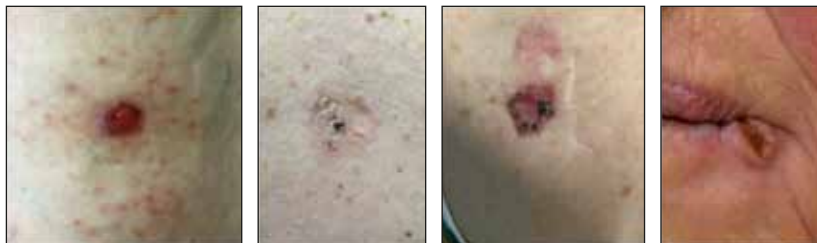
Maligni melanom
(vir: <https://www.prvalekarna.com/blog-posts/clanki-seznam/maligni-melanom>)



ABCD sistem za prepoznavanje

(vir: <https://www.prvialekarna.com/blog-posts/clanki-seznam/malignni-melanom>)

- **Bazalno celični karcinom** je najpogostejši maligni tumor pri belopol-
tih ljudeh in ima že v splošni populaciji visoko pojavnost (tveganje za
pojav 30 %), pri bolnikih po aloPKMC pa je tveganje še za 6,5 % višje.
Gre za zelo počasi rastoč tumor, ki skoraj nikoli ne zaseva, vendar,
če ga ne zdravimo pravočasno, lahko povzroči lokalno uničenje tkiva.
Najpogosteje se pojavi na glavi in vratu, kjer lahko opazimo manjšo
izboklino, ranico ali krasto, ki nastane brez poškodbe in postopoma
raste. Od začetka včasih kaže, da se bo zacelila, vendar se nato vedno
znova odpre. Lahko je rdeče, rožnate ali rjavkaste barve. Lahko ima
tudi izgled luščeče se lise ali brazgotine.



Primeri bazalno celičnega karcinoma, poznanega tudi kot bazaliom



- **Skvamozno celični karcinom** ali ploščatocelični karcinom, je prav tako pogosta oblika kožnega raka, vendar tudi zelo redko zaseva. Kaže se v obliki hrapavih, luščečih se lis, lahko se pojavi tudi osrednji trši roženi del – kot roženi rožiček ali pa kot kožna sprememba, pokrita s krasto, ki občasno zakrvavi.



Primeri ploščatoceličnega karcinoma

V začetnih mesecih in letih po sami presaditvi so pogoste kontrole pri lečečem hematologu, ki je vedno pozoren tudi na kožne spremembe, še posebno, če je imel bolnik že v preteklosti težave s spremembami na koži ali pa imel kožni GvHD. Ob stabilni krvni bolezni in odsotnosti GvHD pa se pogostost pregledov pri hematologu manjša in so običajno kontrole na več mesecev, kasneje pa enkrat letno. Prav zaradi tega je za odkrivanje sekundarnih rakavih kožnih sprememb izjemnega pomena, da so bolniki sami pozorni na dane spremembe in zadevo pravočasno prepoznajo ter obiščejo izbranega zdravnika, saj le tako lahko ustrezno ukrepamo in zadevo zdravimo.



OKVARA DIHAL/PLJUČ PO ZDRAVLJENJU Z aloPKMC



Klara Šlajpah, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Prizadetost dihal in pljuč pomembno vpliva na obolevnost in smrtnost bolnikov po alogenski presaditvi krvotvornih matičnih celic (aloPKMC). Napredek na področju protimikrobne zaščite in zdravljenja je povzročil porast neinfekcijskih zapletov po aloPKMC. Bronhiolitis obliterans (BO) in kriptogena organizirajoča pljučnica (COP) sta tako najpogostejša pozna zapleta zdravljenja.

Za bronhiolitis obliterans je značilno zoženje (obstrukcija) malih dihalnih poti zaradi fibroze. Je pljučna oblika kronične zavrnitvene reakcije presadka proti gostitelju (GvHD) in se pojavi pri 5,5 % bolnikov s kroničnim GvHD. Bolniki z BO so lahko asimptomatski, dokler ni pljučna funkcija že pomembno okvarjena. Najpogostejši simptomi vključujejo težko sapo oz. hitro zadihanost pri naporu, kašelj in kihanje. S preiskavo pljučne funkcije (spirometrija) ugotovimo zmanjšane pljučne volumne (FEV1 in Tiffenaujev indeks), s CT preiskavo pljuč pa ujetje zraka v izdihu. Spirometrijo opravimo ob pojavu simptomov in nato na 3–6 mesecev.

Standardno zdravljenje BO je sistemsko, z visokimi odmerki metilprednizolona (Medrol). Z dodatkom inhalacijskega kortikosteroida (Foster), antibiotika azitromicina (Sumamed) in levkotrienskega inhibitorja montelukasta (Singulair), kar imenujemo FAM, stabiliziramo pljučno funkcijo pri 70 % bolnikov. Po umiritvi simptomov in izboljšanju pljučne funkcije sistemski kortikosteroid počasi nižamo do ukinitve, naposled ukinemo tudi FAM. Profilaksa z azitromicinom se ni izkazala za učinkovito, nasprotno, študija je bila prekinjena zaradi pogostejše ponovitve hematološke bolezni v skupini, ki je prejela azitromicin.



Kriptogena organizirajoča pljučnica (COP) je motnja, ki prizadene najmanjše veje dihalnih poti (sapničice oz. bronhiole), alveolarne duktuse (ozki, votli prostorčki, ki povezujejo respiratorne dihalne poti s pljučnimi mešički) in alveole (pljučni mešički). Lumen teh dihalnih poti postane zapolnjen z vezivnim tkivom, ki ga tvorijo fibroblasti, celice, ki proizvajajo vezivo. COP se pojavi pri 2–10 % bolnikov in je tesno povezana z akutnim in kroničnim GvHD. Bolezen se pokaže akutno, s suhim kašljem, pojavom težke sape in povišano telesno temperaturo. Z bronhoskopijo in bronhoalveolarnim izpirkom najprej izključimo okužbo kot razlog težav, na RTG/CT prsnih organov pa vidimo difuzne periferne infiltrate. S preiskavo pljučne funkcije ugotovimo restriktivno motnjo dihanja in znižano difuzijsko kapaciteto pljuč za prenos CO. Za definitivno postavitev diagnoze je sicer potrebna biopsija pljuč, kar pa zaradi invazivnosti postopka in z njim povezanih zapletov, redko uporabljamo. Zdravljenje je ponavadi učinkovito z visokimi dozami sistemskega kortikosteroidea, ki ga postopno znižujemo. COP se rada ponovi, učinkovitega preprečevanja bolezni pa ne poznamo.

Pozna intersticijska pljučna bolezen se lahko pojavi po aloPKMC pri bolnikih, ki so v sklopu kondicioniranja prejeli ciklofosamid, busulfan, ali pa so imeli obsevanje celega telesa (TBI). Povečano tveganje za pojav bolezni je pri tistih bolnikih, ki so že v sklopu zdravljenja maligne hematološke bolezni prejeli zdravila, ki toksično delujejo na pljuča (bleomicin, metotreksat, karmustin). Pri teh bolnikih smo še posebej pozorni na razvoj intersticijske fibroze, saj je bolezen zaradi nespecifičnih znakov pozno prepoznana. Bolniki imajo kašelj, napredujočo težko sapo in restriktivno motnjo dihanja, ki jo ugotovimo s spirometrijo.

Pljučna hipertenzija je redek, a potencialno smrten zaplet po aloPKMC, z razširjenostjo 2,4 %. Najpogostejši simptomi so nizka koncentracija kisika v krvi, zadihanost, težka sapa in akutna respiratorna odpoved. V kolikor je ne zdravimo, lahko privede do desnostranskega srčnega popuščanja in posledične srčne odpovedi. Zlati standard za diagnozo pljučne hipertenzije je desnostranska kateterizacija srca, vendar zaradi invazivnosti preiskave v praksi izvajamo/uporabljamo kombinacije CT preiskave pljuč in ultrazvoka srca. Terapija izbora je zdravljenje s kisikom in inhibitorji



fosfodiesteraze-5 ter ostala zdravila, s katerimi zmanjšamo polnost žilja (diuretiki).

Pozni zapleti na dihalih oz. pljučih, v kombinaciji z imunsko pomanjkljivostjo, predstavljajo povečano tveganje za infektivne zaplete, zato je močno priporočeno cepljenje z inaktiviranimi cepivi in opustitev kajenja. Za dobro obravnavo bolnikov s poznimi zapleti na pljučih po aloPKMC je potrebno tesno sodelovanje transplantacijskega hematologa in pulmologa ter redno spremljanje bolnikov s spirometrijo.



OKVARA SRCA



Larisa Matas, dr. med.

Splošna bolnišnica Slovenj Gradec

Z napredovanjem zdravljenja malignih bolezni se večja tudi delež kasnih stranskih učinkov na srčno mišico. Kljub temu da pomembne okvare srca niso zelo pogoste, se v zadnjih letih večja zavedanje o njih, saj pridobivamo vse več podatkov in izkušenj. V tujini se s tem ukvarja tudi posebna veja kardiologije – onkološka kardiologija.

Najpogosteje pride do okvare srca po zdravljenju z visokimi odmerki antraciklinov (doksorubicin, idarubicin), ki jih uporabljamo pri zdravljenju akutnih levkemij in nekaterih vrst limfomov. Okvara srca je odvisna od prejete celotne skupne doze doksorubicina, zaradi tega smo ob zdravljenju še posebej previdni, da ne presežemo priporočenih vrednosti. Do poškodbe srčne mišice lahko pride tudi po visokih odmerkih melfalana, ki ga uporabljamo pri avtologni presaditvi ob zdravljenju diseminiranega plazmocitoma. V redkih primerih lahko proteasomska inhibitorja bortezomib in karfilzomib, ki ju uporabljamo za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma, povzročita okvaro srčne mišice. Prav tako lahko v redkih primerih zaviralci tirozinske kinaze, ki jih uporabljamo pri zdravljenju kronične mieloične levkemije (nilotinib, dasatinib), povzročijo poškodbo srca. Najpogosteje se okvara srca kaže kot postopno pešanje mišice in pojav popuščanja srca. Vodilni simptomi pri popuščanju srca so zadihnost ob vse manjših naporih, otekanje obeh nog, hitrejša bitje srca, povišan krvni tlak, zadrževanje tekočine v telesu, ... Težave se s časom stopnjujejo do te mere, da bolniki ne morejo opravljati vsakodnevnih opravil. Ko je popuščanja srca enkrat prisotno, ga ne moremo pozdraviti. Z zdravlili lahko pomembno zmanjšamo simptome, povečamo telesno zmogljivost in podaljšamo preživetje, zato je zgodnja prepoznavna ključnega pomena.



Paciente nato obravnavajo kardiologi, ki predpišejo zdravila, ki zmanjšajo zastajanje vode v telesu, znižajo krvni tlak, upočasnijo srčno frekvenco. Na diagnozo srčnega popuščanja pomislimo na podlagi težav pacienta in povišanih vrednosti markerjev srčnega popuščanja v krvi, dokončno diagnozo potrdimo z ultrazvočnim pregledom krčenja srčne mišice.

Kemoterapevtsko zdravljenje lahko vpliva na srce tako, da poveča nastanek ishemične bolezni srca zaradi povečanega poapnenja žil – ateroskleroze. Pri nastanku ishemične bolezni srca igrajo pomembno vlogo klasični dejavniki tveganja za koronarno bolezen (povišan krvni tlak, debelost, diabetes, povišan holesterol, kajenje), kemoterapevtsko zdravljenje je samo dodaten dejavnik tveganja. Zaplet ishemične bolezni srca je srčni infarkt, ki lahko pomembno okrni funkcijo srca ali povzroči smrt. Pomembna je preventiva – dobro urejen krvni tlak, urejen krvni sladkor, primerna telesna teža, redna telesna aktivnost, zdrava mediteranska prehrana in opustitev kajenja.



OKVARA JETER



Tereza Urdih, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Jetra so največji presnovni organ, nahajajo se v trebušni votlini, desno zgoraj, skrita pod rebrnim lokom. Z izločanjem žolča sodelujejo pri prebavi hrane, presnavljajo ogljikove hidrate, maščobe in beljakovine, uravnavajo nivo glukoze v telesu, razgrajujejo hemoglobin, toksične snovi in zdravila, udeležena so pri nastajanju faktorjev strjevanja krvi, skladiščijo vitamine in minerale, pretvarjajo amonijak v sečnino.

Prizadetost jeter se pokaže s hepatomegalijo – povečanimi jetri, bolečnostjo pod desnim rebrnim lokom, lahko le med kašljanjem in globokim vdihom, z zlatenico kože in veznic, srbečico kože, temnim urinom in odvajanjem svetlega blata. Prisotni so tudi nespecifični simptomi, kot so splošno slabo počutje in utrujenost, slaba prebava. Jetra sicer sama po sebi ne bolijo, ker niso oživčena. Zanimivo je, da so sposobna naravne regeneracije in se lahko popolnoma obnovijo. V laboratorijskih izvidih opazimo povišane jetrne encime transaminaze, alkalno fosfatazo, bilirubin, ob hujši jetrni okvari je okvarjena tudi funkcija strjevanja krvi.

Večina kemoterapevtikov, kamor sodijo alkilirajoča zdravila (ciklofosfamid, melfalan, klorambucil), antimetaboliti (citarabin, 5-fluorouracil, 6-merkaptopurin, azatioprin, 6-tiogvanin, metotrexat, gemcitabin), antraciklini (daunorubicin, doksorubicin, idarubicin), inhibitorji topozimeraz (etopozid) in številni drugi, ki ji uporabljamo za zdravljenje akutnih levkemij, lahko povzročajo akutno okvaro jeter, od minimalnega dviga jetrnih encimov do hujše prizadetosti jeter.



Pri zdravljenju diseminiranega plazmocitoma predstavljajo proteasomski inhibitorji (bortezomib, karfilzomib), poleg imidov in glukokortikoidov ter monoklonskih protiteles, steber zdravljenja. Eden od pogostejših sopojavov teh zdravil je tudi hepatotoksičnost. Hematolog ob kontrolnih pregledih redno preverja jetrne teste in ob povišanju vrednosti aminotransferaz prilagodi odmerek zdravila oz. ga ob hujši jetrni okvari ukine in zamenja z drugim.

Ob zdravljenju hematoloških bolezni in oslabitvi imunskega sistema (s kemoterapijo, rituksimabom, PKMC) pride pogosto do reaktivacije virusov hepatitisa B in C, EBV in CMV. Zato vsem bolnikom pred uvedbo zdravljenja preverimo serologijo na omenjene viruse in po potrebi uvedemo zdravljenje. V primeru reaktivacije spečih virusov pride do izrazitega porasta transaminaz in poslabšanja jetrnega delovanja.

Po alogenski presaditvi kostnega mozga je potrebno za obdobje najmanj šestih mesecev oz. do vzpostavitve novega imunskega sistema za preprečevanje GvHD uporabljati imunosupresive iz skupine kalcinevrinskih inhibitorjev, kot so takrolimus (Prograf®, Advagraf®) in ciklosporin (Sandimun®) ter metotreksat. Ta zdravila imajo znane toksične učinke na jetra. Zato hematolog redno, sprva tudi dvakrat tedensko, spremlja nivoje zdravila v krvi in jetrne teste ter sproti prilagaja odmerke zdravila.

Po alogenski presaditvi je v obdobju prvih treh mesecev povečana možnost nastanka **akutne GvHD jeter**, kože in prebavil (reakcije presadka proti gostitelju). Navadno nastopi sočasno s kožnimi in gastrointestinalnimi spremembami, redko je izolirana. Kaže se s kožnim izpuščajem, drisko, bolečino v trebuhu, zlatenico in patološkimi jetrnimi testi. Diagnoza je težavna, saj gre sočasno lahko za toksične učinke kemoterapije, ki je bila uporabljena pred in med presaditvijo, sopojave imunosupresije po presaditvi, virusne hepatitise in sinusoidni obstruktivni sindrom. Za dokončno potrditev diagnoze je potrebna jetrna biopsija. Zdravimo z imunosupresivi.

Tudi oportunistične okužbe z bakterijami in glivami lahko povzročijo spremembe v hepatogramu.



Ob rednih in pogostih transfuzijah koncentriranih eritrocitov pride postopoma do odlaganja železa v organih, predvsem srcu, trebušni slinavki in jetrih, kar okvari njihovo delovanje, saj železo tvori proste radikale, poveča oksidativni stres in je zato škodljivo. Govorimo o sekundarni hemokromatozi. V laboratorijskih izvidih opazimo povišane vrednosti jetrnih encimov, klinično se lahko pojavijo zlatenica, povečana in boleča jetra, splošna utrujenost, slabše delovanje jeter in celo jetrna odpoved ali ciroza.

Poskušamo čim bolj omejiti število transfuzij, za povečano izplavljanje železa iz telesa pa uporabljamo kelator deferasiroks (Exjade®). O tem si lahko podrobneje preberete v poglavju o MDS.

Mieloproliferativna obolenja s pozitivno JAK2 mutacijo zaradi hiperviskoznosti krvi povečajo tveganje za tromboze. Posebno nevarna je tromboza portalne jetrne vene in splahnčnih ven znotraj trebušne votline. Nagnjenost k trombozam je povečana tudi pri trombofilijah (okvarah faktorjev strjevanja krvi), paroksizmalni nočni hemoglobinuriji, antifosfolipidnem sindromu in drugih stanjih. Lahko napreduje v jetrno cirozo in odpoved jeter.

Tako kot ostali organi so tudi jetra lahko podvržena sopojavom številnih zdravil, kot so antibiotiki (fluorokinoloni, makrolidi, tetraciklini), protiglivična zdravila (azoli, ehinokandini), zdravila za zdravljenje tuberkuloze, pa tudi alopurinol, antiepileptiki itd. Tudi različni zeliščni pripravki (šentjanževka) ali npr. marihuana, lahko, predvsem v kombinaciji z zdravili, povzročijo hudo jetrno okvaro. Zato je pomembno, da se pred uporabo tovrstnih pripravkov posvetujete z vašim zdravnikom oz. hematologom.

Preprečevanje:

- redni obiski pri hematologu in spremljanje hepatograma (ALT, AST, bilirubin, AF),
- serologija za viruse hepatitisa B in C, EBV in CMV,
- spremljanje nivoja feritina,
- izogibanje snovem, ki so za jetra škodljiva, npr. alkohol in mastna hrana.



OKVARA LEDVIC



Luana Laura Kosič, dr. med.

Splošna bolnišnica Murska Sobota

Veliko različnih ledvičnih bolezni in elektrolitskih motenj lahko nastane po zdravljenju rakastih bolezni – tako konvencionalna kemoterapija kot novejša tarčna in imunska terapija lahko povzročijo dolgotrajno škodo v ledvičnem delovanju. Nekateri podatki kažejo, da se med zdravljenjem rakastih bolezni uporabi v 80 % zdravila, ki bi lahko pripeljala do trajne škode na ledvicah. Le te pa so glavna pot za izločanje večine zdravil in njihovih presnovkov, motnja v njihovem delovanju pa lahko pripelje do zmanjšanega izločanja zdravil in do večjega vpliva toksičnosti na celotno telo.

Številni dejavniki sočasno vplivajo na poškodbo ledvic, tako kot zmanjšan volumen tekočine v ožilju, zaradi premajhnega uživanja tekočin kot tudi izgube v tretji prostor (otekline in trebušno votlino), hkratna uporaba drugih zdravil, ki toksično vplivajo na ledvice, kot so nesteroidni antirevmatiki (naproksen, ibuprofen, ...), določeni antibiotiki, zmanjšano odvajanje vode zaradi zapore ter že prej prisotna ledvična bolezen iz drugih vzrokov, tudi kot posledice same rakaste bolezni.

Ciklosporin se uporablja za preprečevanje GvHD (napada novega imunskega sistema, ki je bil tvorjen iz darovalčevih matičnih celic na telo prejemnika, ki ga vidi kot tuje) – deluje kot zaviralec imunskega sistema. Dolgotrajna uporaba teh zdravil lahko pripelje do ledvične okvare, škoda pri bolnikih po presaditvi kostnega mozga nastane sicer redko, saj je terapija običajno potrebna le nekaj mesecev (v primerjavi z bolniki s presajenimi organi, kot so ledvice ali jetra, ki morajo prejemati zaviralce imunskega sistema celo življenje). Po nekaterih podatkih naj bi prišlo do poslabšanja



ledvičnega delovanja pri 17 % bolnikov, zdravljenih s ciklosporinom po transplantaciji (tako kostnega mozga, kot drugih organov) – verjetnost pojava se poveča s trajanjem zdravljenja in drugih pridruženih boleznih, ki vplivajo na delovanje ledvic.

Ciklosporin naj bi zmanjšal ledvično delovanje zaradi vpliva na manjše žile v ledvicah – pripelje do njihove zožitve, kar pomeni slabšo prekrvitev in posledično okvaro tkiva, pozneje, ob dolgotrajni uporabi, lahko pride tudi do brazgotinjenja tkiva.

Bolezen ledvic se lahko pokaže kot akutno, nenadno poslabšanje ledvične funkcije, kar pogosto vidimo le po laboratorijskih vrednostih (povišane vrednosti kreatinina, s katerim ocenjujemo ledvično delovanje) – ta škoda je običajno popolnoma odpravljiva z zmanjšanjem doze ter se pojavi nekaj ur do dni po začetku zdravljenja. Nasprotno pa je kronična, torej dolgotrajna okvara ledvic, ki se pojavi pozneje in je prav tako posledica poškodbe ožilja, pogosto nepopravljiva – pojavi se ob dolgotrajni uporabi ciklosporina in se lahko kaže prav tako le kot zvišanje laboratorijskih vrednosti, pozneje tudi s povišanim krvnim tlakom, zmanjšanim izločanjem seča, v redkih primerih pa lahko napreduje do odpovedi ledvic in potrebi po nadomestnem zdravljenju (na primer s hemodializo).

Da okvaro ledvic preprečimo, bolnike na terapiji s ciklosporinom redno spremljamo v hematološki ambulanti, kontroliramo nivo zdravila v krvi, ga držimo v pravem območju ter redno preverjamo ledvično delovanje. Ob pojavu okvare se lahko uporablja naprej v manjši dozi, če ostane zmanjšana ledvična funkcija stabilna, torej se ne poslabšuje. Glede na odziv bolnika na presajen kostni mozeg počasi zmanjšujemo dozo zdravila, dokler ga lahko varno ukinemo. Opravljene so bile raziskave o učinkovinah, ki bi lahko zmanjšale neželene posledice zdravljenja s ciklosporinom, tako s terapijami, ki jih običajno uporabljamo za zmanjšanje pritiska, kot tudi s pripravki iz ribjega olja – na žalost se nobeno ni izkazalo za učinkovito. Antraciklini, med katere spadata doxorubicin in daunorubicin (uporabljata se za zdravljenje akutnih levkemij in limfomov) lahko povzročijo trajno okvaro ledvic z nefrotskim sindromom – izdatne zgube beljakovin skozi seč ter posledično pojav oteklina, povišane telesne teže, povišane vrednosti maščob v krvi, pozneje pa se lahko pojavijo krvni strdki, povišan krvni tlak ter pogostejše okužbe.



Lenalidomid, zdravilo, ki se pogosto uporablja za zdravljenje plazmocitoma in drugih krvnih bolezni, ima dokazane primere akutno povzročene ledvične prizadetosti, tudi vnetja ledvičnega tkiva. Po podatkih naj bi se poslabšanje funkcije pojavilo pri 66 % bolnikov, hujša disfunkcija pri 30 % bolnikov, v nekaterih primerih je prišlo do odpovedi ledvic. Pojav okvare se pokaže v prvih mesecih zdravljenja. Pomembno je predvsem spremljanje ledvične funkcije ob kontrolah v hematološki ambulanti, ob poslabšanju pa se zniža odmerek zdravila.

Tudi pomalidomid, ki je po delovanju podoben lenalidomidu, se uporablja za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma. Ker se zdravilo uporablja pri izrazito manjšem številu bolnikov, je podatkov o potencialnih neželenih učinkih manj, prišlo bi naj do poslabšanja ledvičnega delovanja pri 6 % vseh zdravljenih bolnikov.

Proteosomski inhibitorji, med katere spadajo bortezomib, karflizomib ter ixazomib, predstavljajo temeljna zdravila pri zdravljenju diseminiranega plazmocitoma in amiloidoze. Pri vseh treh zdravilih so bili opisani redki primeri trombotične mikroangiopatije (TMA)– uničenje krvnih celic (trombocitov ter eritrocitov) v obtoku ter tvorba mikrostrdkov, ki zamašijo manjše žile v obtoku in povzročijo škodo v številnih organih, najpogosteje v možganih ter ledvicah.

Pri zdravljenju s karflizomibom pride do povišanja nivoja kreatinina pri 25 % bolnikov, večinoma pa gre za blage posledice, ki so vidne le v laboratorijskih izvidih, do hujše ledvične okvare pride le pri 4 % vseh bolnikov.



OKVARA MIŠIC IN ŽIVČEVJA



Peter Fazarinc, dr. med.

Splošna bolnišnica Celje

Polinevropatija pri hematološkem bolniku se pojavi pri številnih boleznih. Lahko je posledica krvne bolezni (monoklonalna gamopatija kliničnega pomena, amiloidoza), paraneoplastičnega sindroma, okužbe ali posledica zdravljenja. Še posebej so ogroženi bolniki, ki imajo predhodno okvaro živčevja, nevrološko bolezen, sladkorno bolezen ali so kadilci.

Delitev polinevropatije glede na znake:

- **Senzorična:**
mravljinčenje, zbadanje, pekoča ali stiskajoča bolečina v konicah prstov rok in nog, slabši občutek za toplo in hladno, gluhost kože.
- **Motorična:**
trzljaji v mišicah, gomazenje v mišicah, spotikanje, motena hoja, nezmožnost dvigovanja stopala, usihanje mišic, težave pri pobiranju manjših predmetov.
- **Vegetativna :**
motnje v uravnavanju krvnega tlaka in bitja srca s posledično vrtoглаvico, izgube zavesti, spremembe na koži, manjša poraščenost, upočasnjena rast nohtov, motnje erekcije, motnje prebave, kot so diareja in zaprtje.

S kemoterapijo povzročena polinevropatija je pogost zaplet antineoplastične terapije. Pojav polinevropatije ima globok učinek na kvaliteto življenja in preživetje. Različna zdravila, ki so prišla v redno uporabo, so



močno podaljšala preživetje rakavih obolenj, posledično opazujemo več polinevropatij povzročenih s terapijo.

Najpogostejša zdravila, ki povzročajo polinevropatijo in jih uporabljamo v hematologiji, so borteomib, talidomid, lenalidomid, pomalidomid, cisplatin in vinkristin.

- **Borteomib** povzroča blago do zmerno polineuropatijo vseh oblik ter boleče okončine. Občasno povzroča prizadetost avtonomnega živčevja, ki se kaže z nizkim tlakom ob hitrem vstajanju, drisko ali zaprtjem. Ponavadi izzveni po 3 mesecih, a je lahko tudi trajna. Prizadetost se lahko pojavi kadar koli med zdravljenjem, zato je ključno prizadetost takoj poročati lečecemu hematologu. Polinevropatija katere koli oblike in intenzivnosti se pojavi pri 40 % bolnikov.
- **Talidomid** povzroča blago do zmerno polinevropatijo okončin. Najpogostejše se zapleti pojavijo pri kombinaciji z borteomibom, kjer se pojavijo pri več kot 50 % bolnikov. Dodatno se pojavljajo tudi tremor, šibkost mišic in zaprtje. Prizadetost živcev je odvisna od količine prejetega zdravila. Delno se prizadetost živcev lahko popravi, a tipično vztraja dlje kot 1 leto.
- **Lenalidomid** in pomalidomid povzročata praktično enako prizadetost živčevja kot talidomid, a je pojav polinevropatije bistveno redkejši. Še posebej redki so pojavi hude polinevropatije, ki se pojavi pri manj kot 5 % bolnikov.
- **Cisplatin** se uporablja le redko v hematologiji. Je kemoterapevtik na osnovi kovine, platine. Kot vsi ostali kemoterapevtiki na osnovi platine povzroča neuropatijo, ki se kaže s tipično prizadetostjo rok in nog na mestih, kjer nosimo nogavice in rokavice. Povzroči izgubo občutkov, moči mišic in bolečine. Stopnja prizadetosti je odvisna od prejete količine zdravila in se redko izboljša po prenehanju zdravljenja. V nasprotju z ostalimi zdravili se lahko simptomi slabšajo še mesece po ukinitvi zdravila. Le redko povzroči vegetativne spremembe. Pogostnost je tudi preko 80 % bolnikov.



- **Vinkristin** spada v skupino vinca alkaloidov. Tipično prizadene noge in le redko roke. Povzroča predvsem senzorično polineuropatijo in le redko motorično. Predvsem povzroči izgubo čutenja v nogah, ki se prične v prstih in se postopoma širi navzgor po nogi. V sklopu avtonomnega živčevja povzroča predvsem zaprtje. Polineuropatija se redko izboljša, ponavadi je trajna.

Polinevropatija se pojavlja pri hematoloških bolnikih zaradi različnih vzrokov. Preprečevanje je predvsem na osnovi natančnega samoopazovanja in prilagajanja zdravljenja, v kolikor je to možno. Pri večini se prizadetost živcev izboljša po ukinitvi terapije, a le redko popolnoma izzveni. Klinične raziskave še niso dokazale učinkovite terapije polinevropatije. Trenutno svetujemo simptomatsko zdravljenje ter rekreacijo.



POŠKODBA SKELETA



Tajda Starman, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Pozne posledice zdravljenja rakavih krvnih bolezni na kosteh se kažejo na različne načine, in sicer kot:

- osteoporoza oziroma osteopenija, za kateri je značilna zmanjšana kostna gostota ter tudi sprememba mikroarhitekture kostnega tkiva. Nastaneta zaradi porušenega razmerja med izgubljeno in obnovljeno kostno maso, kosti postanejo luknjičaste, bolj krhke in lomljive. V praksi na osteopenijo gledamo kot na predhodnico osteoporoze, vendar ni nujno, da vsi bolniki z osteopenijo preidejo tudi v stanje osteoporoze, je pa nevarnost za to večja. Osteoporozo imenujemo tudi tiha bolezen, saj do pojava zlomov ponavadi ne povzroča težav. Najpogostejši so zlomi vretenc, poleg tega pa tudi zapestja, nadlahtnice in kolka. Značilno je tudi, da do zloma pride ob padcu s stojne višine ali ob dvigu manjšega bremena. V predelu hrbtenice lahko do zloma pride tudi zaradi same gravitacije oz. telesne teže. Zloma oseba tako lahko ne zazna, opazimo pa zgrbljeno držo oz. zmanjšanje telesne višine. Za opredelitev osteoporoze oz. osteopenije se opravi merjenje kostne gostote (tako imenovano dvojno rentgensko absorcimetrijo oz. densitometrijo). Zdravljenje vključuje kalcij, ki je potreben za izgradnjo kosti, in vitamin D, ki pospeši absorpcijo kalcija iz prebavil.

Zdravljenje poteka tudi z zdravili, ki zavirajo razgradnjo kosti - zdravila iz skupine bisfosfonatov in monoklonsko protitelo denosumab.

- **Avaskularna nekroza (AVN)**, pri kateri nastanejo različno veliki predeli odmrle kosti in kostnega mozga, ki segajo do sklepnega hrustanca. Pri bolnikih z AVN se pojavi bolečina v prizadetem sklepu, metoda



izbora je MRI slikanje, s katerim je za razliko od RTG slikanja možno diagnosticiranje v zgodni fazi bolezni, ko je še mogoče preprečiti kolaps kosti. Napredovalo bolezen je mogoče zdraviti z zahtevnejšimi kirurškimi posegi, to je z dekompresijo oz. korektivnimi osteotomijami ali z zamenjavo sklepa (najpogosteje kolka).

Pozne posledice na kosteh se pojavljajo pri naslednjih načinih zdravljenja rakavih krvnih bolezni:

- **Alogenska presaditev krvotvornih matičnih celic (PKMC)**

Pozni zapleti se pojavijo po 100 dneh od PKMC, lahko pa tudi po več letih. Značilni sta tako osteopenija oz. osteoporoza kot tudi avaskularna nekroza. Razlogi so multifaktorski: moteno ravnovesje kalcija in vitamina D, disfunkcija kostnih celic (osteoblastov in osteoklastov), zmanjšano izločanje spolnih hormonov (hipogonadizem), jemanje glukokortikoidov, elektrolitsko neravnovesje, telesna neaktivnost, izguba telesne teže itd. Hitrejša izguba kostne gostote je najbolj izražena v prvem letu po PKMC. Osteoporoza oz. osteopenija se pojavi pri do 50 % oseb po uspešnem zdravljenju s PKMC, pri katerih je indicirano merjenje kostne gostote 1 x letno, saj do zlomov pride brez opozorilnih znakov. Preventivni ukrepi vključujejo minimalno možno uporabo glukokortikoidov, optimiziran vnos kalcija in vitamina D ter vzpodbujanje telesne aktivnosti. V primeru potrditve osteopenije/osteoporoze je indicirano zdravljenje oz. eventuelno pregled pri endokrinologu. Ženske bolnice, ki so v predmenopavzalnem obdobju, lahko v primeru hipogonadizma prejemajo nadomestno estrogensko hormonsko zdravljenje. Avaskularna nekroza se pojavi pri približno 10 % odraslih ljudi po zdravljenju z alogensko PKMC, najpogosteje 15 mesecev po zdravljenju. Dejavniki tveganja vključujejo podaljšano jemanje glukokortikoidov, moški spol in obsevanje celega telesa, ki se uporablja pred presaditvijo krvotvornih matičnih celic. Najpogostejša je prizadetost kolkov (80 %), sledijo kolena (10 %), zapestja in gležnji. Pri bolnikih z AVN se pojavi bolečina v prizadetem sklepu. Metoda izbora je, kot že omenjeno, MRI slikanje in kirurško zdravljenje pa. Približno 40 % bolnikov potrebuje zamenjavo kolka 2 do 42 mesecev po diagnozi. Večje tveganje za pojavnost osteoporoze/osteopenije in avaskularne nekroze po zdravljenju z alogensko PKMC je prisotno pri dolgotrajnem zdravljenju



s kortikosteroidi. Slednje je največkrat potrebno pri zdravljenju kronične bolezni presadka proti gostitelju (ang. graft-versus-host disease – GvHD). Slednja je posledica aktivacije darovalčevih limfocitov proti prejemnikovim antigenom in je eden glavnih zapletov alogenske presaditve krvotvornih matičnih celic. Do osteoporoze in osteopenije pride pri 60 % bolnikov z GvHD, pojavnost AVN pa se poveča za več kot trikrat pri bolnikih s kroničnim GvHD po alogeni PKMC.

- **Dolgotrajno zdravljenje z glukokortikoidi**

Dolgotrajno zdravljenje z glukokortikoidi se v hematologiji uporablja za zdravljenje že omenjene bolezni presadka proti gostitelju. Prav tako se glukokortikoidi lahko uporabljajo pri zdravljenju avtoimunske hemolitične anemije ter idiopatske trombocitopenične purpure, vendar je zdravljenje ponavadi kratkotrajnejše.

Glukokortikoidi vplivajo na zmanjšanje kostne gostote, in sicer z delovanjem na različne kostne celice povečajo razgradnjo in zmanjšajo izgradnjo kosti, prav tako pa zmanjšajo absorpcijo kalcija iz črevesja in povečajo njegovo izločanje preko ledvic.

Upad kostne gostote (osteoporoza/osteopenija) je največji v prvih 6–9 mesecih terapije, z daljšo uporabo pa glukokortikoidi vplivajo le na manjšo izgradnjo kosti.

Zlomi so pogostejši pri večjih odmerkih glukokortikoidov, daljšem trajanju zdravljenja in višji starosti bolnikov. Zlomi, predvsem vretenčnih kosti, se pojavijo pri 30 do 50 % ljudi, ki redno jemljejo glukokortikoidno terapijo. Tveganje se poveča že pri jemanju 2,5 mg do 7,5 mg glukokortikoida prednizona (oz. njegovega ekvivalenta) dnevno. Pri jemanju glukokortikoidov v trajanju več kot tri mesece, je potrebno merjenje kostne gostote. Preventivni ukrepi tudi v tem primeru vključujejo optimiziran vnos kalcija in vitamina D, spodbujanje telesne aktivnosti in opustitev morebitnega uživanja alkohola ter kajenja. Zdravljenje potrjene osteoporoze vključuje bisfosfonate oz. denosumab.



Dolgotrajno jemanje glukokortikoidov je prav tako dejavnik tveganja za razvoj avaskularne nekroze, vendar jassen vzrok ni poznan. Večina raziskav je pokazala, da je tveganje za razvoj AVN majhno pri jemanju glukokortikoida prednizona v odmerku manj kot 15–20 mg dnevno, povečuje pa se s povečanjem odmerka. Zdravljenje je kirurško.



OKVARA ŠČITNICE



Andraž Dobnik, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Ščitnica je žleza z notranjim izločanjem, ki se nahaja na spodnjem sprednjem delu vratu v področju sapnika. Zadolžena je za proizvodnjo in sproščanje ščitničnih hormonov T3 (triiodtironina) in T4 (tiroksina), ki na splošno spodbujata metabolizem v človeškem telesu, zadolžena pa sta tudi za stimulacijo proizvodnje rdečih krvnih celic v kostnem mozgu. Delovanje ščitnice nadzirata hipofiza preko hormona TSH (tiroideo stimulirajoči hormon) in hipotalamus, ki se nahajata v možganih, njun odziv pa je odvisen od nivoja ščitničnih hormonov v krvi. Seveda pa lahko na to hormonsko os vplivajo tudi drugi faktorji kot naprimer glikokortikoidi (Deksametazon, Medrol), ki imajo kot T3 in T4 tudi sami zaviralen učinek na izločanje ščitnice.

Najpogostejše se okvara ščitnice ob zdravljenju hematološke maligne bolezni kaže kot zmanjšanje delovanja ščitnice oz. hipotiroza, in sicer 2 leti po avtologni ali alogenski presaditvi krvnih matičnih celic.

Obstaja več mehanizmov poškodbe žleze. Velik vpliv na njeno delovanje ima sevanje, ki se ga v obliki obsevanja celotnega telesa poslužujemo v fazi priprave na alogensko presaditev.

Ostali mehanizmi so kemoterapija v sklopu priprave na presaditev (BU-CY) in avtoimunski odziv v smislu protiščitničnega delovanja lastnih oz. donorjevih limfocitov.



Poleg intenzivnega zdravljenja krvnih rakov s presaditvijo se hipotiroza lahko razvije tudi ob uporabi nekaterih zdravil proti plazmocitomu (talidomid, lenalidomid) in kronični mieloični levkemiji (zaviralci tirozin kinaze).

Najpogostejša je subklinična oblika hipotiroze z incidenco 30 %. Takrat opazamo samo povišan nivo TSH in normalne nivoje hormonov v laboratorijskih izvidih brez prisotnih simptomov. Takšne izvide lahko opazamo v prvem letu po alogenski presaditvi, ko poteka ponovno vzpostavljanje imunskega sistema in je prehodne narave.

Izražena oblika hipotiroze, ki je mnogo redkejša (3,4–9 %), ima poleg povišanega TSH znižane tudi ščitnične hormone. Kaže se kot splošna utrujenost in mišična oslabeledost, zdravljenje simptomatske hipotiroze pa je enostavno s samim nadomeščanjem ščitničnih hormonov v obliki tablet.

V prvih mesecih po presaditvi lahko zaznamo laboratorijsko znižanje TSH z normalnimi ščitničnimi hormoni. To je subklinična hipertiroza oz. povečano delovanje ščitnice. Podobno ima tudi tu vlogo iztirjen imunski sistem. Ker je ta odziv burnejši pri alogenski presaditvi z donorjevimi celicami kot pri avtologni, se tudi hipertiroidizem sam tam kaže v milejši obliki.

Obstajajo tudi redki primeri simptomatske oblike s hujšanjem, nemirom, motnjami srčnega ritma. Zdravimo jo z betablokatorji in metimazolom. Zaradi možnosti, da hipertiroza preide v hipotirozo, so pri takšnih pacientih potrebne redne kontrole ščitnične funkcije do normalizacije laboratorijskih parametrov.

Dolgotrajni zaplet naše terapije je tudi rak ščitnice. Pojavlja se več kot 5 let po presaditvi s 3 x večjim tveganjem, kot velja za ostalo populacijo, tveganje pa povečujejo obsevanje vratnega predela, ženski spol in kronični GvHD. Svetuje se redno pregledovanje v smislu ultrazvoka ščitnice. Rak sam ima ugodno prognozo in se zdravi operativno ali z radioterapijo.



OKVARA KOSTNEGA MOZGA



Enver Melkić, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Pri nastanku rakave krvne bolezni pride do neželene spremembe v genetskem materialu, bodisi v sami matični celici ali kasneje v času dozorevanja matične celice v eno izmed usmerjenih celičnih vrst, kot so granulociti, rdeče krvničke, limfociti ali trombociti.

Ker je izvor bolezni v samem kostnem mozgu, je z zdravljenjem rakave krvne bolezni potrebno uničiti tiste izvirne celice, tako imenovani klon celic, ki so nosilke genetske napake in predstavljajo bolezensko breme. Zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje rakavih krvnih bolezni, v splošnem imenujemo »kemoterapija« in so citostatiki z različnimi mehanizmi delovanja, ki preprečujejo delitev in nastajanje rakavih celic. Na žalost pa s svojim načinom delovanja prizadenejo tudi še vse druge mlajše zdrave krvne celice, ki niso dokončno dozorele in tako povzročijo zavoro delovanja kostnega mozga.

Zavora kostnega mozga ali mielosupresija je pri uporabi standardnih citostatikov najbolj izražena med 7 do 14 dni po končani terapiji, pri nekaterih citostatikih pa lahko nastane tudi kasneje med 28 in 35 dnevom. Kratkoročni stranski učinki so posledica začasne popolne zavore, ki traja približno 2 do 3 tedne. V tem času so bolniki odvisni od transfuzij krvi in imajo povečano tveganje za nastanek različnih okužb, najpogosteje tistih, ki jih povzročijo bakterije.

Ker kemoterapijo odmerjamo na telesno površino bolnika, ne presežemo tistega toksičnega učinka, s katerim bi dosegli trajno dokončno odpoved kostnega mozga, ampak se po določenem času, ko njen učinek izzveni,



ponovno vzpostavi njegovo delovanje. Tako s cikličnim ponavljanjem zdravljenja želimo doseči uničenje klona celic, ki je nosilec bolezni, in omogočiti normalno delovanje zdravega kostnega mozga.

S takšnim zdravljenjem v določeni meri pride tudi do trajnih poškodb zdravih krvotvornih celic, zaradi katerih se kasneje, več mesecev ali let, pojavi trajno zmanjšano število ene ali vseh celičnih vrst v krvi. Takšno povzročeno stanje krvi, ki je posledica predhodnega zdravljenja, imenujemo sekundarni mielodisplastični sindrom (sekundarni MDS). Nove oblike zdravil, ki sodijo v tako imenovana biološka ali tarčna zdravila, lahko povzročijo zavoro nastajanja določenih krvnih celic, najpogostejše trombocitov in nevtrofilnih granulocitov tudi po nekaj mesecih zdravljenja.

Pri pregledu kostnega mozga bolnikov, po zaključenem kemoterapevtskem zdravljenju, največkrat lahko odkrijemo različne stopnje morfoloških sprememb na mlajših oblikah krvnih celic, zaradi katerih je moteno njihovo dozorevanje v zdrave funkcionalne celice. Ker gre za trajne poškodbe zdravega kostnega mozga, obstaja določena stopnja tveganja, da po nekaj letih pride do nastanka druge rakave bolezni oziroma sekundarne levkemije. Po podatkih različnih študij, s katerimi so sledili pojavnost druge rakave bolezni vključno z levkemijo, ki je posledica predhodnega zdravljenja s kemoterapijo ali obsevanjem, so ocenili, je tveganje v povprečju okoli 10 %.



OKVARA PLODNOSTI



Miroslav Luci, dr. med.

Splošna bolnišnica Murska Sobota

Ker so kemoterapevtska zdravila, ki se uporabljajo ob zdravljenju akutnih levkemij in ob alogeni presaditvi matičnih celic (okr. PKMC) zelo učinkovita in agresivna, da lahko uničijo maligne celice, uničijo tudi ostale zdrave celice, vključno z germinalnimi celicami. S tem pride do zmanjšane števila normalnih in funkcionalnih jajčec in spermijev. Sama verjetnost, da pride do pojava neplodnosti, je dosti večja pri ženskah, saj prizadene približno 70 % bolnic na kemoterapiji in skoraj 100 % bolnic, ki dobijo visokodozno mieloablativno kemoterapijo pred alogeno PKMC. Pri moških je pojav neplodnosti pri sami kemoterapiji večinoma začasen in se po 2 letih po zaključku intenzivne kemoterapije popravi (normalno število spermijev in normalen nivo FSH hormona). Pri bolnikih, ki so imeli opravljeno alogeno PKMC, je po kondicioniranju z busulfanskimi režimi ali samo ciklofosfamidom prišlo do povrnitve spermatogeneze. Pri bolnikih, ki pa so imeli v kondicioniranje vključeno radioterapijo oz. obsevanje, pa je lahko spermatogeneza okrnjena doživljenjsko.

Vzrok za pojav neplodnosti so zdravila, ki jim rečemo alkilirajoči agensi in radiološka terapija oz. obsevanje. Med te spadajo busulfan, ciklofosfamid, klorambucil, metotreksat, fludarabin in drugi.

Bolnikom lahko pred začetkom shranimo genetski material, torej ženskam jajčeca in moškim spermije. O potrebnih postopkih se pogovorijo z lečečim hematologom. To še posebej svetujemo osebam, ki so kandidati za PKMC. Lahko se tudi shranijo oplojena jajčeca žensk s spermo partnerjev, ki se po končani terapiji s postopki IVF vstavijo nazaj v maternico



in se nato donosijo. Seveda je s temi postopki potrebno začeti pravočasno, saj so akutne levkemije agresivne bolezni, ki lahko hitro napredujejo in je potrebno takojšnje zdravljenje.



PRIPOROČILA BOLNIKOM PO ZDRAVLJENJU

Bolnikom, ki so bili zdravljeni s kemoterapijo, biološkimi zdravili ali obsevanjem, svetujemo zdrav način življenja, ki vključuje dovolj zmerne fizične aktivnosti, redno, kuhano in pestro prehrano ter izogibanje škodljivim navadam, kot so kajenje in prekomerno uživanje alkohola.

Z redno fizično aktivnostjo vzdržujemo primerno telesno težo in preprečujemo nastanek povišanega krvnega tlaka in srčno-žilnih bolezni. Visok krvni tlak lahko nastane tudi kot pozna posledica zdravljenja, zato priporočamo redno merjenje krvnega tlaka in srčnega utripa ter samoopazovanje pri telesni zmogljivosti in pojavu oteklin okoli gležnjev.

Kadar govorimo o zmerni fizični aktivnosti, mislimo na sprehode v naravi, ki trajajo 1 do 2 uri počasne ali hitre hoje ter kolesarjenje po ravnem. Za takšne aktivnosti so dovolj vsakodnevni sprehodi na zunanjem svežem zraku. Pretirana fizična aktivnost, kot je kolesarjenje po več deset kilometrov dnevno, naporen tek ali hoja v visokogorje prvo leto po zdravljenju, so lahko za telo prevelik napor. Po intenzivnem zdravljenju telo in imunski sistem potrebuje tudi počitek in kar nekaj časa, pogosto do dve leti, da se popolnoma povrne v normalno stanje. Zato prekomerno energetsko izčrpavanje s pretirano telesno aktivnostjo ni zaželeno.

Izpostavljenost direktnemu sončenju ni primerno zaradi dodatne poškodbe kože in nastanka sekundarnih kožnih karcinomov.

O prehrani smo že veliko pisali in bolnikom po odpustu iz bolnišnice svetujemo predvsem pestro, uravnoteženo, doma kuhano in pripravljeno hrano. Pri takšnem načinu prehranjevanja, ki vključuje dovolj beljakovin, ogljikovih hidratov, sadja in zelenjave, telo dobi vse potrebne elemente, vitamine in minerale, ki so potrebni za naš imunski sistem. Začimbe, ki so pekoče in dražijo ustno sluznico, niso primerne, saj pogosto povzročajo dodatne poškodbe ustne sluznice. Zaradi poškodbe sluznice celotne prebavne poti, predvsem želodca, bolnikom tudi odsvetujemo pitje gaziranih



pijač z umetnimi sladili, ki pogosto povzročajo dodatno poslabšanje slabosti in razjed sluznice želodca.

Prekomerno uživanje alkohola prav tako ni primerno in ima škodljiv učinek na jetra in kostni mozeg.

Kupovanje dodatnih in pogosto predragih energetskih in vitaminskih dopolnil, ob doma pripravljeni kuhani prehrani, večinoma ni potrebno. Na področju hematologije za odrasle bolnike v Sloveniji še nimamo delujoče referenčne ambulante za spremljanje poznih posledic zdravljenja. Trenutno je najpogostejše v praksi, da bolnika spremljata hematolog ali izbrani zdravnik splošne medicine vsaj enkrat letno ter ga v primeru pojava določenih težav napotita v primerno specialistično obravnavo.

Ob pregledu osnovne krvne slike, pri kateri spremljamo delovanje kostnega mozga, je smiselno opravljati letne laboratorijske kontrole delovanja ledvic, jeter, srca ter hormonov ščitnice. V primeru znakov srčnega popuščanja je upravičena in smiselna napotitev h kardiologu.

Za lastno zdravje bolnik sam naredi veliko, če se popolnoma izogiba kajenju. Kajenje zelo škodljivo vpliva na dodatno poškodbo celotne ustne votline, sluznice grla in dihalnih poti. Težave se lahko kažejo tudi več let po zaključenem zdravljenju v obliki težke in/ali kratke sape. V tem primeru je potrebno opraviti preiskave pljučne funkcije in slikanje pljuč oziroma pregled pri pulmologu.

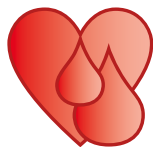
Po intenzivnem kemoterapevtskem zdravljenju je povečana pogostnost bolezni zob in dlesni, zato priporočamo redne preglede pri zobozdravniku. Bolniki, ki so prejeli dolgotrajno zdravljenje s kortokosteroidi (Medrol, Deksametason), imajo povečano tveganje za nastanek tako imenovanega steroidnega diabetesa. V tem primeru je pregled v diabetološki ambulanti nujno potreben. Zaradi istega zdravljenja obstaja povečano tveganje za nastanek sive mrene, zato so priporočljivi redni pregledi oči pri oftalmologu.



Za ženske, ki so bile zdravljene v mlajši odrasli dobi, so smiselni redni ginekološki pregledi zaradi povečanega tveganja za nastanek prezgodnje menopavze in drugih rakavih sprememb na rodilih ter redno pregledovanje dojk. Tudi pri moških se pojavijo lahko podobne hormonske težave. Nenazadnje je izrednega pomena vključitev v družbeno skupnost in nudenje socialne podpore.

Veliko bolnikov se po zaključenem aktivnem zdravljenju in spremljanju v hematološki ambulanti sooča z negotovostjo in strahom pred ponovnim pojavom bolezni in drugimi socialnimi težavami, ki vodijo v čustvene stiske in nastanek depresije. V takšnih primerih je prav, da bolnik odkrito pove osebnemu zdravniku ali hematologu o svojih stiskah, da se mu lahko ponudi dodatna psihološka podpora in socialna pomoč pri ponovnem vključevanju v družbeno življenje in iskanju primerne zaposlitve.





**Društvo bolnikov
s krvnimi boleznimi Slovenije**

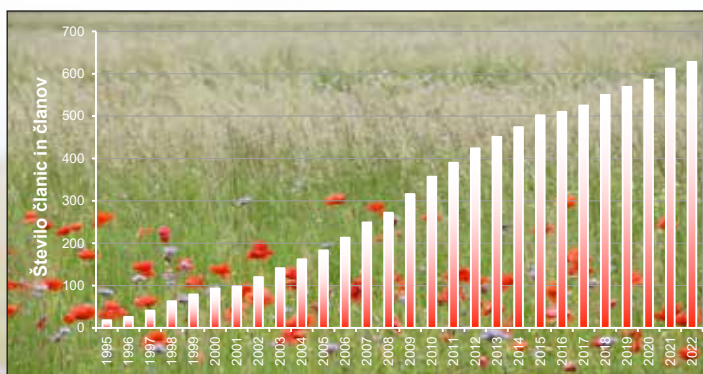
... že od leta 1995



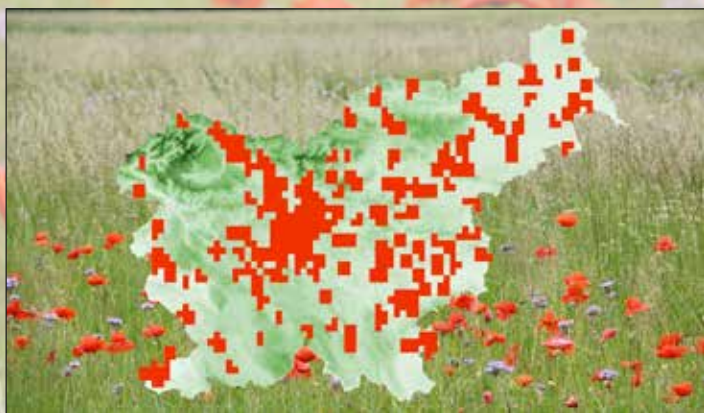


**Društvo bolnikov
s krvnimi boleznimi Slovenije**

... že od leta 1995



Članstvo po letih od ustanovitve leta 1995



Geografska porazdelitev članstva po Sloveniji



DRUŠTVO BOLNIKOV S KRVNIMI BOLEZNIMI SLOVENIJE

Jožica Filipčič, predsednica društva

Društvo bolnikov s krvnimi boleznimi Slovenije deluje od 13. 12. 1995. Z odločbo Ministrstva za zdravje Republike Slovenije je leta 2002 pridobilo status društva, ki deluje v javnem interesu na področju javnega zdravstvenega varstva, leta 2006 pa status humanitarnega društva kroničnih bolnikov. Društvo danes povezuje več kot 600 članic in članov iz vse Slovenije: bolnikov s področja krvnih bolezni ter njihovih svojcev in prijateljev, zdravstvenega osebja in podpornikov.

Poslanstvo društva je usmerjeno v bolnika, v podporo njegovim potrebam in v krepitev odnosa »bolnik – zdravnik«, ki je eden najpomembnejših pogojev uspešnega zdravljenja. Ob takem poslanstvu društvo sledi viziji nenehnega nadgrajevanja VSESLOVENSKE MREŽE ZA POVEZOVANJE, PODPORO IN OZAVEŠČANJE BOLNIKOV S KRVNIMI BOLEZNIMI.

Društvo bolnikov s krvnimi boleznimi Slovenije od leta 2022 vodi predsednica Jožica Filipčič, s podpredsednikom Gorazdom Koletnikom, tajnico Alenko Rak, blagajničarko Uršo Ulaga ter člani izvršnega odbora Ksenijo Vogrin, Jožetom Uhanom in zdravnikom specialistom hematologom Enverjem Melkićem, dr. med..

Društvo bolnikov s krvnimi boleznimi Slovenije izvaja programe, med katerimi so najpomembnejši in najobsežnejši:



1. Preventivni socialni program z zdraviliškim ali fizioterapevtskim zdravljenjem ter organizacijo strokovnih predavanj, izobraževanj ter druženj

Program je usmerjen v sofinanciranje zdraviliškega ali fizioterapevtskega zdravljenja bolnikov, izboljšanje kvalitete življenja po zaključku zdravljenja s kemoterapijo, radioterapijo in presaditvijo krvotvornih matičnih celic ter skrb za ohranitev na novo pridobljenega zdravja. V programu se zagotavlja pomoč tudi socialno najšibkejšim bolnikom, članom društva. Program vključuje skrb za čim boljše informiranost bolnikov in njihovih svojcev o pravočasnem odkrivanju in prepoznavanju bolezni, načinih zdravljenja ter ponovne vključitve v aktivno življenje. V okviru programa poskrbi društvo tudi za organizirano druženje z namenom spontanega izmenjavanja izkušenj in socialne vključenosti.



Članice in člani Društva bolnikov s krvnimi boleznimi Slovenije na izletu, Avstrijska Koroška, maj 2023

2. Program »Bolnik – bolniku« – psihološka pomoč in podpora

Program je namenjen laični psihološki pomoči in podpori med bolniki in se izvaja na Kliničnem oddelku za hematologijo UKC Ljubljana (od 2008) in UKC Maribor (od 2016) ter v Splošnih bolnišnicah Novo mesto (od 2016), Slovenj Gradec (od 2017), Celje (od 2022), Murska Sobota (od 2022) ter Splošni bolnišnici Nova Gorica (od 2022). Zaradi velikega



Izobraževanje izvajalcev programa »Bolnik – bolniku«, Mengeš, maj 2023

zanimanja bomo program širili tudi po hematoloških oddelkih ostalih bolnišnic v Sloveniji. Izvajalci programa – nekdanji bolniki obiskujejo oddelke zdravstvenih ustanov s hematološkimi bolniki in so na voljo za pogovore o vseh nemedicinskih vprašanjih, ki se porajajo bolniku pred, med in po zdravljenju. Na mnoga vprašanja najlažje odgovarjajo nekdanji bolniki, ki že imajo izkušnje zdravljenja različnih krvnih bolezni. Od leta 2022 deluje zaprta facebook skupina BOLNIK – BOLNIKU.

3. Program izdajanja publikacij in informiranja

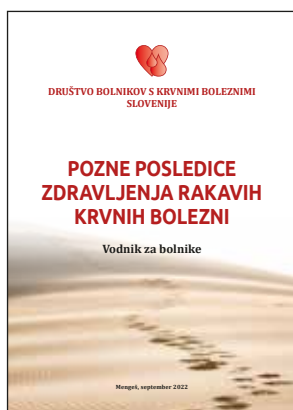
Društvo izdaja številne strokovne vodnike za bolnike z različnimi krvnimi boleznimi in načini njihovega zdravljenja ter druge društvene publikacije (hematološki vodniki, almanahi, zloženke, zgodbe bolnikov itd.). Za dobro informiranost članov in podpornikov pa društvo vzdržuje spletno stran (posodobljena 2022), kjer so poleg osnovnih informacij o delovanju društva objavljeni vsi društveni dogodki in novice ter strokovni prispevki o krvnih boleznih.

V posebni rubriki:

- zdravnik odgovarja, pa bolniki lahko pridobijo mnoge informacije v zvezi z boleznijo ter zdravljenjem;
- pravnik odgovarja, kjer bolniki lahko dobijo osnovni pravni nasvet;
- psiholog odgovarja, kjer bolniki lahko poiščejo psihološko pomoč.



Predstavitve vodnika Pozne posledice zdravljenja rakavih krvnih bolezni, dvorana Krka, Novo mesto, oktober 2022



Izdajanje društvenih publikacij in skrb za informiranje preko društvenih socialnih omrežij

Povezani smo preko odprtih strani Facebook (od 2014), LinkedIn in Instagram. V letu 2018 smo pričeli izdajati tudi mesečni e-novičnik, v katerem poročamo o preteklih dogodkih in obveščamo o načrtovanih društvenih aktivnostih.





Pregled izdanih publikacij Društva bolnikov s krvnimi boleznimi Slovenije

Leto	Naslov publikacije	Vrsta publikacije
2023	Okužbe in preprečevanje okužb pri bolnikih s krvno rakavo boleznijo – 2. izdaja	Vodnik za bolnike
2023	Pozne posledice zdravljenja rakavih krvnih bolezni – 2. izdaja	Vodnik za bolnike
2023	Bolnik – bolniku, psihološka pomoč in podpora	Vodnik za bolnike
2023	Imunski sistem in krvne bolezni	Vodnik za bolnike
2023	Diagnostična pot pri plazmocitomu	Letak
2023	Prehrana in gibanje gresta z roko v roki	Vodnik za bolnike
2023	Redke bolezni 2023 – 13. knjižica	Vodnik za bolnike
2023	Simptomi in znaki najpogostejših krvnih bolezni in stanj – dopolnjena izdaja	Vodnik za bolnike
2023	Bolnik bolniku, psihološka pomoč in podpora – dopolnjena izdaja	Zloženka
2022	V iskanju upanja, volje in moči	Zgodbe bolnikov
2022	Pozne posledice zdravljenja rakavih krvnih bolezni	Vodnik za bolnike
2022	Redke bolezni 2022 – 12. knjižica	Vodnik za bolnike
2021	Simptomi in znaki najpogostejših krvnih bolezni in stanj	Vodnik za bolnike
2021	Redke bolezni 2021 – 11. knjižica	Vodnik za bolnike
2020	Okužbe in preprečevanje okužb pri bolnikih s krvno rakavo boleznijo	Vodnik za bolnike
2020	Bolnik – bolniku, psihološka pomoč in podpora	Zloženka
2020	Društvo bolnikov s krvnimi boleznimi	Zloženka
2020	Redke bolezni 2020 – deseta izdaja	Vodnik za bolnike
2019	Presaditev krvotvornih matičnih celic	Vodnik za bolnike
2019	Redke bolezni 2019 – deveta izdaja	Vodnik za bolnike
2018	Mielodisplastični sindrom MDS	Vodnik za bolnike
2018	Fourth National Conference on Rare Diseases 2018 Slovenia – Brdo Congress Centre	Zloženka
2018	Anemije - dopolnjena izdaja	Vodnik za bolnike
2018	Redke bolezni 2018 – osma izdaja	Vodnik za bolnike
2017	Bolnik – bolniku, psihološka pomoč in podpora	Zloženka
2017	Association of patients with blood diseases in Slovenia	Zloženka
2017	Društvo bolnikov s krvnimi boleznimi Slovenije	Zloženka
2017	Kronična mieloična levkemija, Dopolnjena izdaja	Vodnik za bolnike
2017	Bolnik – bolniku, psihološka pomoč in podpora	Vodnik za bolnike
2017	Third National Conference on Rare Diseases 2017 Slovenia – Brdo Congress Centre	Zloženka
2017	Redke bolezni 2017 – sedma izdaja	Vodnik za bolnike
2016	Presaditev krvotvornih matičnih celic	Navodila za bolnike
2016	Second National Conference on Rare Diseases 2016 Slovenia – Brdo Congress Centre	Zloženka
2016	Redke bolezni 2016 – šesta izdaja	Vodnik za bolnike
2016	Dan redkih bolezni 2016	Plakat



Leto	Naslov publikacije	Vrsta publikacije
2015	20 let 1995 – 2010	Zbornik
2015	First National Conference on Rare Diseases 2015 Slovenia – Brdo Congress Centre	Zloženka
2015	Redke bolezni 2015 – peta izdaja	Vodnik za bolnike
2015	Dan redkih bolezni 2015	Plakat
2014	Anemije – Vodnik za bolnike, ponatis	Vodnik za bolnike
2014	Anemije – Vodnik za bolnike	Vodnik za bolnike
2014	Redke bolezni 2014 – četrta izdaja	Vodnik za bolnike
2014	Predstavitev Društva bolnikov s krvnimi boleznimi	Zloženka
2014	Pamphlet – Association of patients with blood diseases	Zloženka
2014	Press release – Association of patients with blood diseases	Gradivo za medije
2014	Dan redkih bolezni 2014	Plakat
2013	Akutne levkemije in presaditev krvotvornih matičnih celic – Dopolnjena navodila za bolnike	Vodnik za bolnike
2013	Redke bolezni 2013	Vodnik za bolnike
2013	Zgodbe iz šestega nadstropja	Zgodbe bolnikov
2013	Partners for Progress 2013 – »Rare Disorders without Borders«	Zloženka
2013	Dan redkih bolezni 2013	Plakat
2013	Društvo bolnikov s krvnimi boleznimi	Plakat
2012	Dan bolnikov in njihovih svojcev oktober 2012	Vodnik za bolnike
2012	Vodnik za bolnike s kronično mieloično levkemijo 2012	Vodnik za bolnike
2012	Manj pogoste bolezni 2012	Vodnik za bolnike
2012	Partners for Progress – »Rare disease day 2012«	Zloženka
2012	Pamphlet – Association of Patients with Blood Diseases	Zloženka
2012	Zloženka – Predstavitev Društva bolnikov s krvnimi boleznimi	Zloženka
2012	Predstavitveni plakat Društva bolnikov s krvnimi boleznimi	Plakat
2011	Akutne levkemije in presaditev krvotvornih matičnih celic – Navodila za bolnike	Vodnik za bolnike
2010	Dan bolnikov 2010 – Zbornik predavanj	Vodnik za bolnike
2010	15 let delovanja »Društva bolnikov s krvnimi boleznimi« 1995 – 2010	Zbornik
2009	20 let presaditev matičnih celic v Sloveniji – Dan bolnikov 2009	Vodnik za bolnike
2008	Društvo bolnikov s krvnimi boleznimi – predstavitev društva	Zbornik
1999	Zdravljenje s presaditvijo krvotvornih matičnih celic nesorodnega darovalca	Vodnik za bolnike
1999	Presaditev krvotvornih matičnih celic pri odraslem človeku – Navodila za odpust	Vodnik za bolnike
1997	Predstavitev društva s pristopno izjavo	Zloženka

4. Program mednarodnega sodelovanja

Društvo sodeluje s sorodnimi mednarodnimi organizacijami in leta 2014 je bilo društvo kot polnopravni član sprejeto v evropsko združenje društev bolnikov z redkimi boleznimi EURORDIS, ki povezuje preko



Predstavnici Društva bolnikov s krvnimi boleznimi Slovenije Cvetka F. C. in Mojca L. na MPE Masterclass 2023, Dubrovnik, 2023

30 milijonov bolnikov in jih zastopa v različnih evropskih institucijah. Predstavniki društva se udeležujejo dnevov bolnikov, njihovih družin in darovalcev na konferencah evropske skupine za presaditev krvotvornih matičnih celic in kostnega mozga EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) ter mednarodnih srečanj PfP (Partners for Progress) in CEE (Patients' Partners Summit). Od leta 2019 je društvo tudi polnopravni član evropske zveze bolnikov z limfomom LCE (Lymphoma Coalition Europe) in mreže društev bolnikov s plazmocitomom MPE (Myeloma Patients Europe).

5. Program ozaveščanja ob Dnevu redkih bolezni

Ob svetovnem dnevu redkih bolezni društvo organizira ali soorganizira strokovna srečanja in izdaja publikacije s področja redkih bolezni. Društvo je s temi aktivnostmi ob Dnevu redkih bolezni pričelo že leta 2010, z letom 2015 pa se je društvo pridružilo organizaciji 1. nacionalne konference o redkih boleznih in leto kasneje sodelovalo pri ustanovitvi Združenja za redke bolezni Slovenije. Takratna predsednica društva gospa Majda Slapar je postala podpredsednica združenja. Od leta 2017 društvo občasno organizira tudi usmerjena strokovna srečanja na temo redkih krvnih bolezni. Ob vsakoletnem srečanju ob Dnevu redkih bolezni v društvu izdamo knjižico Redke bolezni, kjer so predstavljena predavanja s srečanja in objavljene predstavitve društev bolnikov, ki sodelujejo na vsakoletni konferenci.



Dan redkih bolezni 2023



6. Program spodbujanja zdravega življenjskega sloga

Društvo organizira redne mesečne oblike gibanja (pohodništvo, nordijska hoja itd.) in občasna predavanja o zdravi prehrani. S tem programom že več let zasledujemo cilje Nacionalnega programa o prehrani in telesni dejavnosti za zdravje (2015–2025). V času epidemije, leta 2020, smo pričeli z organizirano tedensko strokovno vodeno telovadbo preko spletne platforme Zoom, ki še vedno poteka v mesecih od oktobra do aprila.



Pred Centrom za krepitev zdravja Brežice, april 2023



Pohod po Machovi poti, Novo mesto, junij 2023



Nordijska hoja, Ljubljana, september 2023



7. Program ozaveščanja ob Dnevu krvnih bolezni

V letu 2018 je Društvo bolnikov s krvnimi boleznimi Slovenije pričelo še z eno pomembno aktivnostjo: z obeleževanjem DNEVA KRVNIH BOLEZNI, ki je z leti prerasel v MESEC KRVNIH BOLEZNI.

Septembra po vsem svetu ozaveščajo o krvnih boleznih, ki postajajo vse večji zdravstveni izziv tako v EU kot v Sloveniji. Ob DNEVU KRVNIH BOLEZNI vsako leto sredi septembra, skupaj z medicinsko stroko, širšo javnost obveščamo o napredku in novih možnostih zdravljenja ter o problematiki na področju hematologije. Osrednji društveni dogodek je septembra, ko na Dan krvnih bolezni v središču Ljubljane in po mnogih krajih v Sloveniji organiziramo informativne točke ter srečanje članic in članov »Sprehod v rdečem«.



Dan krvnih bolezni, Marjan H., ZD Kranj, september 2023



Dan krvnih bolezni, Danica P. in Angelca B., ZD Celje, september 2023



Dan krvnih bolezni, Romana M. in Zdenka Z., ZD Brežice, september 2023



Dan krvnih bolezni, Jana L. V., SB Nova Gorica, september 2023



Dan krvnih bolezni, Gordana R. in Irena L., ZD Maribor, september 2023



Dan krvnih bolezni, ZD Slovenj Gradec, Milan B., september 2023



Sodelovanje v oddaji na Radio Sraka, Jožica F., Novo mesto, september 2023



Festival LUPA, Urša U. in Milojka J., Ljubljana, september 2023



Dan krvnih bolezni, Ksenija V., Zdravstvena postaja Beltinci, september 2023



Dan krvnih bolezni, srečanje članic in članov »Sprehod v rdečem«, Ljubljana, september 2023



Dan krvnih bolezni, informativna stojnica, Ljubljana, september 2023



Dan krvnih bolezni, srečanje članic in članov »Sprehod v rdečem« Ljubljana, september 2023



Pridruži se tudi akcija Osvetlimo rdeče, kjer smo leta 2023 v rdeče osvetlili kar 13 znanih objektov v Sloveniji. Z osvetlitveno kampanjo in fotografskim natečajem na temo rdeče osvetljenih zgradb, mostov, stopnišč, parkov itd. želimo opozoriti najširšo javnost na področje krvnih bolezni, katerih simptome prepogosto spregledamo ali podcenimo. V mesecu oktobru pa na strokovnem srečanju v novem vodniku predstavimo aktualne vsebine s področja krvnih bolezni.

Na javnem fotografskem natečaju **ex-tempore »OSVETLIMO RDEČE, SKUPAJ PREMAGAJMO KRVNE BOLEZNI 2023«** v organizaciji Društva bolnikov s krvnimi boleznimi Slovenije in Digitalnega Foto Kluba pod pokroviteljstvom Fotografske zveze Slovenije je ZLATO MEDALJO FZS prejela fotografija z naslovom **Razpršenost** fotografkinje *Alenke Mužar*, SREBRNO MEDALJO FZS je prejela fotografija **Enaindvajset do osmih** fotografa *Simona Krejana*, BRONASTO MEDALJO FZS pa je prejela fotografija z naslovom **Pod mostom** fotografa *Matica Borkoviča*.

»OSVETLIMO RDEČE, SKUPAJ
PREMAGAJMO KRVNE BOLEZNI
2023«



Društvo bolnikov
s krvnimi boleznimi Slovenije



FOTOGRAFSKA
ZVEZA
SLOVENIJE

TISK VODNIKA ZA BOLNIKE JE OMOGOČILO PODJETJE



Novartisova hematologija



Smo Novartis. Soustvarjamo medicino.

V Novartisu uporabljamo moč inovacij v znanosti za iskanje rešitev nekaterih najzahtevnejših zdravstvenih izzivov sodobne družbe. Naši raziskovalci premikajo meje znanosti, da bi izboljšali razumevanje bolezni in razvili nova zdravila na področjih z velikimi neizpolnjenimi zdravstvenimi potrebami. Stremimo k odkrivanju novih poti do boljšega in daljšega življenja.





**Društvo bolnikov
s krvnimi boleznimi Slovenije**

DRUŠTVO BOLNIKOV S KRVNIMI BOLEZNIMI SLOVENIJE

Slovenska cesta 30, 1234 Mengeš, Slovenija

Telefon:

041 649 735 predsednica

051 493 680 tajnica

Elektronski naslov:

info@drustvo-bkb.si

Spletna stran:

www.drustvo-bkb.si

Facebook stran:

www.facebook.com/drustvoBKB

LinkedIn:

www.linkedin.com/company/drustvo-bkb

Instagram:

www.instagram.com/drustvobkb/



**Društvo bolnikov
s krvnimi boleznimi Slovenije**

Slovenska cesta 30, 1234 Mengeš, Slovenija

info@drustvo-bkb.si, www@drustvo-bkb.si
Tel.: 041 649 735 (predsednica), 051 493 680 (tajnica)
Davčna številka: 26996855
TRR: SI56 0400 1004 6478 412 pri Nova KBM d.d.

PRISTOPNA IZJAVA

Želim postati član
Društva bolnikov s krvnimi boleznimi Slovenije

Ime in priimek

Datum rojstva

Naslov stalnega bivališča (ulica, hišna številka, poštna številka in kraj)

Telefon doma

Mobilni telefon

E-pošta

Status (označi): ☐ dijak ☐ študent ☐ zaposlen ☐ upokojen

Izobrazba (neobvezno)

Pristopam kot (označi): ☐ bolnik ☐ sorodnik ☐ poklicno ☐ ostalo

Diagnoza (označi – neobvezno):

☐ Akutna levkemija ☐ Kronična levkemija ☐ Limfom ☐ Diseminirani plazmocitom ☐ MDS ☐ Anemija

Ostale krvne bolezni (vpiši – neobvezno)

S to izjavo pristopam v Društvo bolnikov s krvnimi boleznimi Slovenije in dovoljujem uporabo svojih (otrokovih) osebnih podatkov pri vodenju evidenc, obveščanju o novostih in dejavnostih društva ter objavo fotografij z dogodkov društva na spletni strani in društvenih omrežjih. Hkrati se zavežujem, da bom spoštoval pravila društva in deloval v korist le tega.

Osebnne podatke bo društvo hranilo v času trajanja članstva, obdelovalo v skladu z navedenimi nameni in veljavno Splošno uredbo Evropske komisije o varstvu osebnih podatkov EU 2016/679 (GDPR) in Zakonom o varstvu osebnih podatkov (ZVOP-1), ter jih ne bo posredovalo tretji osebi.

Soglasje za obdelavo osebnih podatkov lahko kadarkoli prekličete z odstopno izjavo društvu. Preklic privolitve ne vpliva na zakonitost obdelave podatkov pred preklicem.

Datum pristopa

Lastnoročni podpis

* Zakoniti zastopnik

* Če se v društvo včlani mladoletna oseba do dopolnjenega 7. leta starosti ali oseba, ki nima poslovne sposobnosti, podpiše pristopno izjavo njen zakoniti zastopnik. Za osebo od 7. do dopolnjenega 15. leta starosti mora zakoniti zastopnik pred njenim vstopom v društvo podati pisno izjavo. Član društva ne more biti samo otrok ali mladoletnik, temveč vsaj eden od staršev.

Izpolnjeno pristopno izjavo pošljite na naslov:
Društvo bolnikov s krvnimi boleznimi Slovenije, Slovenska cesta 30, 1234 Mengeš.





PODATKI O DAVČNEM ZAVEZANCU:

(ime in priimek)

--	--	--	--	--	--	--	--

(davčna številka)

(podatki o bivališču: naselje, ulica, hišna številka)

(elektronski naslov)

--	--	--	--

(poštna številka, ime pošte)

--	--	--	--	--	--	--	--

(telefonska številka)

**ZAHTEVA
za namenitev dela dohodnine za donacije**

upravičencu:

Ime oziroma naziv upravičenca	Davčna številka upravičenca								Odstotek (%)
Društvo bolnikov s krvnimi boleznimi Slovenije	2	6	9	9	6	8	5	5	

šolskemu skladu oziroma skladu vrtca:

Ime oziroma naziv šolskega sklada ali sklada vrtca	Davčna številka šolskega sklada								Odstotek (%)

V/Na _____, dne _____



podpis zavezanca/ke



NAVODILO ZA IZPOLNJEVANJE ZAHTEVE ZA NAMENITEV DELA DOHODNINE ZA DONACIJE

V skladu s 142. členom [Zakona o dohodnini – ZDoh-2](#) in 60. členom [Zakona o interventnih ukrepih za pomoč pri omilitvi posledic drugega vala epidemije COVID-19](#) (v nadaljevanju ZIUPOPĐVE) lahko davčni zavezanec rezident zahteva, da se do 1 % dohodnine, odmerjene po zakonu, ki ureja dohodnino, od dohodkov, ki se všttevajo v letno davčno osnovo, nameni za financiranje upravičencev do donacij.

Upravičenci do donacij iz namenitve dela dohodnine za posamezno leto so nevladne organizacije, politične stranke, reprezentativni sindikati, registrirane cerkve in druge verske skupnosti ter šolski skladi oziroma skladi vrtca, ki na dan 31. decembra prejšnjega leta izpolnjujejo pogoje iz 142. člena ZDoh-2.

Ne glede na drugi odstavek 142. člena ZDoh-2 so upravičenci do donacij za namenitev dela dohodnine tudi nevladne organizacije, imajo v skladu z zakonom, ki ureja nevladne organizacije, status nevladne organizacije v javnem interesu, so vpisane v evidenco nevladnih organizacij v javnem interesu ter imajo ta status pridobljen 31. decembra preteklega leta. V evidenco nevladnih organizacij v javnem interesu so vpisane do 30. junija tekočega leta.

Za nevladne organizacije se štejejo tiste nevladne organizacije, ki imajo v skladu z zakonom, ki ureja nevladne organizacije, status nevladne organizacije v javnem interesu.

Za politične stranke, reprezentativne sindikate ter registrirane cerkve in druge verske skupnosti se štejejo subjekti, ki imajo v skladu z zakonom, ki ureja politične stranke, reprezentativne sindikate oziroma versko svobodo, status politične stranke, reprezentativnega sindikata oziroma registrirane cerkve in druge verske skupnosti.

Poleg zgoraj navedenih upravičencev lahko posamezni zavezanec nameni del dohodnine za donacije šolskemu skladu na podlagi določbe 135. člena Zakona o organizaciji in financiranju vzgoje in izobraževanja (ZOFVI). Upravičenec do 0,3% donacije posameznega rezidenta je lahko tudi šolski sklad oziroma sklad vrtca, ki sredstva iz sklada namenja tudi otrokom, učencem in dijakom iz socialno manj vzpodbudnih okolij. Ministrstvo, pristojno za šolstvo, ministrstvu, pristojnem za finance, enkrat letno zagotovi podatke o skladih, potrebne za namen priprave seznama upravičencev do donacij.

Določitev in objavo seznama upravičencev do donacij, katerim je mogoče nameniti del dohodnine, ureja [Uredba o namenitvi dela dohodnine za donacije](#). Trenutni seznam (z imenom oziroma nazivom upravičencev in davčno številko) je objavljen na spletni strani Finančne uprave Republike Slovenije: http://www.fu.gov.si/davki_in_druge_dajlatve/podrocja/dohodnina/letna_odmera_dohodnine/.

Zahtevo vložijo zavezanci, ki svoje zahteve za namenitev dela dohodnine še niso podali in zavezanci, ki želijo že dano zahtevo preklicati ali spremeniti.

Davčni zavezanec lahko enemu ali več upravičencem s seznama nameni do 1% odmerjene dohodnine in sicer:

- posameznemu upravičencu (po ZDoh-2) lahko nameni odstotek dohodnine, zaokrožen na desetinko odstotka, pri čemer skupno namenjen odstotek več upravičencem **ne sme presegati 1% odmerjene dohodnine** in
- posameznemu šolskemu skladu (po ZOFVI) lahko nameni **največ 0,3% odmerjene dohodnine**, zaokrožen na desetinko odstotka, pri čemer odstotek namenitve upravičencem in skladom ne sme preseči enega odstotka.

To pomeni, da lahko davčni zavezanec posameznemu upravičencu (po ZDoh-2 in ZOFVI) nameni 0,1%, 0,2%, 0,3%,... ali 1% dohodnine. Skupni seštevek vseh namenitev ne sme presegati 1% odmerjene dohodnine.

Davčni organ upošteva veljavne zahteve, s katerimi razpolaga na dan 31. decembra leta, za katero se dohodnina odmerja. Zahteva velja do trenutka, ko davčni organ prejeme novo zahtevo ali preklic zahteve.



**Društvo bolnikov
s krvnimi boleznimi Slovenije**

ISBN-13: 978-961-96160-5-5



9 789619 616055