

ňují provedení transplantace i u starších a komorbidních či předléčených pacientů. Na druhé straně u mnohých onemocnění je významně snížený antileukemický efekt přípravného režimu.

V zásadě může být přípravný režim nejčastěji tvořen cytostatiky, celotělovým ozářením a monoklonálními protilátkami.

## Celotělové ozáření (TBI – Total Body Irradiation)

Běžná dávka aplikovaná u celotělového ozáření je 12 Gy. Aplikuje se frakcionovaně a to ještě v průběhu 3–4 dnů. Zahrnuje jak antileukemický, tak imunosupresivní potenciál. Zkoušené vyšší dávky mají sice lepší antileukemický efekt, ale jsou již spojeny s významnou toxicitou. Studie prováděné v posledních letech ukazují, že u akutní myeloidní leukémie v efektivitě jsou režimy s TBI srovnatelné s čistě chemoterapeutickými. U akutní lymfoblastové leukémie (ALL) se jedná o první volbu. Kombinuje se obvykle s cyklofosfamidem, eventuálně antithymocytárním globulinem.

## Základní chemoterapeutické myeloablativní režimy

Bu/Cy: základní režim s busulfanem, při užití perorálního busulfanu 4 dny po sobě 4x denně 1 mg/kg, tedy kumulativně 16 g/kg, u intravenózního, kterému se v současné době dává přednost, je jednotlivá dávka zredukována na 0,8 mg/kg. Cyklofosfamid se standardně dává 2 dny po 60 mg/kg. Vzhledem k toxicitě tohoto režimu bývá často cyklofosfamid nahrazován fludarabinem. Ten je pak dávkován 2x 25 mg/m<sup>2</sup> až 5x 30 mg/m<sup>2</sup>. V rámci potenciace antileukemického efektu a redukce toxicity je snaha do přípravných režimů zařazovat i nové léky, jako je například treosulfan či thiotepa. Tyto režimy jsou individuální pro jednotlivá pracoviště, ale s nadějnými výsledky.

## Režimy s redukovanou intenzitou

Snížením toxicity přípravného režimu jeho redukcí je sice většinou zároveň snížen jeho antileukemický efekt, nikoliv však GVL. Tím je umožněna transplantační léčba i pacientům, pro něž by standardní přípravný režim zvyšoval mortalitu spojenou s léčbou (TRM).

Základní schémata jsou: fludarabin – plná dávka s busulfanem podobně aplikovaným jako u plných režimů, ale pouze 2–3 dny. Jinou možností je kombinace fludarabinu s melfalanem 110 mg/m<sup>2</sup>, další s využitím minimálního celotě-

lového ozáření (pouze 2 Gy) společně s fludarabinem. I u těchto režimů se zkouší efekt clofarabinu, thiotepy a dalších novějších léků (1, 2, 3, 4).

## Profylaxe reakce štetu proti hostiteli (GVHD)

Jak již bylo řečeno, rozvinutá reakce štetu proti hostiteli může být velmi závažnou komplikací, která by mohla vyústit až v úmrtí pacienta. Z tohoto důvodu je nutné zamezit této komplikaci profylaktickou léčbou a pokud se objeví, pak včasné zahájit terapii této komplikace.

## Antithymocytární globulin (ATG), alemtuzumab

ATG bývá v současné době standardním lékem aplikovaným v rámci přípravného režimu transplantujeme-li od nepříbuzného dárce. Jeho hlavní funkcí je jak působení proti rejekci štetu, tak profylaktické působení proti akutní i chronické GVHD.

Alemtuzumab – monoklonální protilátka proti CD52 (antigen na povrchu u zralých lymfocytů). Oblíbený v transplantačních protokolech především ve Velké Británii.

## Kalcineurinové inhibitory

Cyklosporin a takrolimus jsou základní imunosupresiva používaná v prevenci (i léčbě) GVHD. Působí blokádu transkripce genů pro IL-2. Dávkování záleží na cílové požadované hladině a tato zase jednak na typu transplantace a době od převodu.

## Methotrexát a mykofenolát mofetil

Do kombinace s kalcineurinovými inhibitory vyžadují časně po transplantaci potenciaci buď methotrexátem (15 mg/mg/m<sup>2</sup> D +1 a 10 mg/m<sup>2</sup> D +3, +6 a +11, který je stále považován za „zlatý standard“, byť je v současné době častěji nahrazován mykofenolát mofetilem 15 mg/kg 2x denně s různou dobou podávání podle typu transplantace.

## Cyklofosfamid v časném potransplantačním období

Aplikace cyklofosfamidu třetí a čtvrtý (či pátý) den po převodu v dávkách 50 mg/kg je jedním z běžných postupů haploidentických transplantací (rodinný dárce je s pacientem shodný pouze v jednom HLA haplotypu). Principem je selektivní deplece expandovaných alloreaktivních T-lymfocytů. Postupně

se v některých centrech začíná užívat i při transplantaci od jiných než haploidentických dárců (5, 6, 7, 8).

## Podpůrná léčba v peritransplantačním období

Období samotné transplantace je pro organismus extrémně náročným obdobím, vyžadující intenzivní podpůrnou léčbu, na níž spolu s léčbou komplikací závisí především redukce TRM (transplant related mortality) – mortality spojené s transplantací. Oblasti zahrnuté v této kapitole se týkají:

## Antiemetická terapie v průběhu aplikace přípravného režimu

Není třeba podrobně vysvětlovat, že aplikovaná cytostatika umožňující dostatečnou myeloablacii a imunosupresi k přijetí štetu jsou významně emetogenní, rovněž tak i celotělové ozáření. Emetogenní potenciál pak může přetrvávat i několik dní po dokončení aplikace conditioningu.

Užívají se standardní antiemetické kombinace, setrony, inhibitory NK1 receptoru – aprepitant, dexamethason s eventuální potenciací agosnistů dopaminového receptoru (metoklopramid) či psychofarmak (olanzapin).

Většinou se postupy mírně liší mezi pracovišti a samozřejmě mezi jednotlivými typy přípravných režimů.

## Analgetická terapie toxického efektu transplantace

V průběhu transplantace nedochází pouze k poškození kostní dřeně, ale samozřejmě i jiných tkání s vysokou proliferační aktivitou, především sliznice gastrointestinálního traktu. Její poškození, které v sobě nese především riziko poškození bariéry, je zároveň velmi bolestivé a je nutné vést dostatečnou analgetickou léčbu, většinou i s užitím opiátů. Opět se jedná o zvyklosti každého jednotlivého pracoviště.

## Nutriční podpora

U myeloablativních transplantací téměř ve 100 %, ale i ve velké většině u transplantací s redukováným přípravným režimem je nutno překlenout období, kdy je pacient neschopný perorálního příjmu. V tu dobu je jediným možným postupem plná parenterální výživa, dostatečně včas nasazená, a postupně ukončovaná se zvyšujícím se perorálním příjmem. Jedná se o samo-