

## MEDYCYNĄ RATUNKOWĄ

# Ryzyko zgonu po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych

**Źródło:** van Gestel JPI, Bollen CW, van der Tweel I, et al. *Intensive care unit mortality trends in children after hematopoietic stem cell transplantation: a meta-regression analysis.* *Crit Care Med.* 2008;36 (10):2898-2904; doi:10.1097/CCM.0b013e318186a34a

### PICO

**Pytanie:** *Czy zmienia się umieralność w grupie dzieci, które wymagają opieki na oddziale intensywnej opieki medycznej po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych?*

**Typ zagadnienia:** *Prognostyczne*

**Projekt badania:** *Przegląd piśmiennictwa z analizą metaregresji*

Celem badania była analiza umieralności na oddziałach intensywnej opieki medycznej (OIOM)

oraz określenie najważniejszych czynników prognostycznych wiążących się ze szpitalną umieralnością wśród dzieci-biorców po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (zwanym też przeszczepieniem szpiku).

W aspekcie historycznym konieczność hospitalizacji na OIOM-ie po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT), wiązała się z wysoką śmiertelnością. To, czy umieralność na OIOM-ie biorców komórek macierzystych zmniejszyła się wraz z wprowadzeniem lepszych metod wspomagających opiekę i leczenie, jest jednak dyskusyjne.<sup>1-3</sup>

Badacze z Wilhelmina Children's Hospital i Utrecht University w Holandii na podstawie dostępnego piśmiennictwa opublikowanego do sierpnia 2006 roku przeprowadzili wszech-

stronną analizę umieralności na OIOM-ie chorych po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych oraz analizowali czynniki mające związek ze zgonem. Z powodu heterogenności danych na temat umieralności na OIOM-ie, w celu oceny wpływu niezależnych czynników prognostycznych na umieralność, przeprowadzono wieloczynnikową analizę metaregresji z wykorzystaniem modelu efektów losowych.

Spośród zebranych 187 artykułów, w 23 opisano przyjęcia 1101 chorych na OIOM, które zawierały wystarczające informacje pozwalające na obliczenie współczynników zgonów na tych oddziałach oraz ocenę czynników ryzyka zgonu. Do czynników ryzyka zaliczono: wiek, konieczność zastosowania wentylacji mechanicznej, choroby płuc, niewy-

dolność wielonarządową, niewydolność wątroby, nasiloną chorobę przeszczep przeciwko gospodarzowi (graft versus host disease, GVHD), stosowanie terapii wspomagającej czynność nerek, typ przeszczepu (alogeniczny czy autologiczny) i choroby towarzyszące (np. nowotwór).

Opublikowane współczynniki umieralności u dzieci wymagających opieki na oddziale intensywnej opieki medycznej po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych są bardzo różne (od 25 do 91%) i zmniejszają się z upływem lat (z 80-90% opisanych w piśmiennictwie z lat 1988-1995 do 30-70% z lat 2003-2006). Od 4 do 30% dzieci po przeszczepieniu szpiku wymagało zastosowania mechanicznej wentylacji (oddychania wspomaganego). W tej grupie dzieci umieralność wynosiła 25-91% (średnio 71%). W ostatnich latach znacznie niższy odsetek chorych przebywających na OIOM-ie wymagał stosowania oddechu wspomaganego. Do czynników wiążących się z umieralnością po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych należy rok publikacji, średni wiek biorcy oraz stosowanie wspomaganego oddechu. Związek z umieralnością na OIOM-ie miało zastosowanie terapii wspomagającej czynność nerek ( $p=0,06$ ) oraz choroby płuc ( $p=0,08$ ). W wieloczynnikowej analizie metaregresji tylko choroby płuc miały istotny związek z umieralnością (OR=1,21, 95% PU 1,01-1,46).

Autorzy zwracają uwagę, że z upływem lat znacznie zmieniła się charakterystyka chorych przyjmowanych na OIOM po przeszczepieniu szpiku i że wskaźnik przeżycia pacjentów z chorobami układu oddechowego mógł się nie poprawić.

### Komentarz Susan L. Bratton, MD, MPH, FAAP

Pediatric Critical Care Medicine, Primary Children's Medical Center, University of Utah Health Sciences Center, Salt Lake City, UT

Doktor Bratton deklaruje brak jakichkolwiek powiązań finansowych mogących wpłynąć na niniejszy komentarz. Komentarz nie omawia produktu/urządzenia dostępnego na rynku, niedopuszczonego do stosowania ani będącego przedmiotem badań.

Wskazania do wykonania u dzieci przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych są coraz szersze i obecnie obejmują choroby o podłożu immunologicznym i metabolicznym, zaburzenia przebiegające z nieprawidłowym składem krwi i nowotwory układu krwiotwórczego.<sup>4</sup> Szacuje się, że toksyczność narządowa powoduje 6-10% zgonów po przeszczepieniu szpiku, a ostre zakażenia są dodatkowo przyczyną 8-20% zgonów.<sup>5</sup>

Publikacje pochodzące z późnych lat 90. XX wieku sugerują, że umieralność po przeszczepieniu komórek macierzystych krwi maleje<sup>1</sup> i dzieje się tak dzięki lepszym metodom opieki, takim jak np. wentylacja mechaniczna z małą objętością oddechową czy wczesne zastosowanie stałego leczenia nerkozastępczego.

W doniesieniu opublikowanym przez van Gestela i wsp. wzrost wskaźników przeżywalności dzieci po przeszczepieniu szpiku, które wymagały opieki na OIOM-e, jest w dużej mierze spowodowany rzadszym występowaniem niewydolności oddechowej, a nie poprawą przeżycia w grupie chorych leczonych z powodu niewydolności oddechowej.

Te obserwacje są podobne do niedawno opublikowanych danych dotyczących chorych wypisanych ze szpitali w Stanach Zjednoczonych, w których porównywano dzieci po przeszczepieniu szpiku w latach 1997, 2000 i 2003.<sup>6</sup> W ciągu tych lat znacznie zmniejszyła się liczba chorych na posocznicę, wymagających zastosowania mechanicznego oddechu czy przypadków GVHD. Wskaźnik chorych, u których po przeszczepieniu szpiku stosowano mechaniczną wentylację zmniejszył się z 9% w roku 1997 do 6% w 2003. Ogólna umieralność szpitalna zmniejszyła się z 12% w 1997 roku do 6% w 2003 roku.

Nadal jednak występuje silny związek między zgonami a mechaniczną wentylacją, posocznicą i koniecznością leczenia nerkozastępczego (dializoterapią). Tylko 36% dzieci, u których zastosowano wspomaganie oddechu, przeżyło i zostało wypisanych ze szpitala.

Lepsze leczenie wspomagające, ze skróceniem czasu oczekiwania na przeszczepienie komórek dawcy, lepsza profilaktyka przeciwbakteryjna w okresie neutropenii, poprawa monitorowania zakażeń subklinicznych i stosowanie mniej toksycznych sposobów kondycjonowania mogą się przyczynić do zmniejszenia częstości zakażeń i mniejszej toksyczności narządowej leków.<sup>4</sup> Lepszy dobór chorych i dawców w zakresie HLA, zmienione protokoły immunosupresji i coraz powszechniejsze wykorzystywanie krwi pępowinowej jako źródła komórek macierzystych najprawdopodobniej odpowiadają za zmniejszenie częstości występowania GVHD. Nadal jednak duże jest ryzyko zgonu chorych po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych, u których rozwinęła się niewydolność narządowa, szczególnie niewydolność oddechowa, stąd konieczność przeprowadzenia szczerej rozmowy z chorym i jego rodziną na temat dalszego rokowania. Postęp w opiece na OIOM-ie powinien polegać raczej na zapobieganiu wystąpienia powikłań niż na ich leczeniu.

Artykuł ukazał się oryginalnie w AAP Grand Rounds, Vol. 21, No. 1, January 2009, p. 6: Risk of Death After Hematopoietic Stem Cell Transplantation, wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez Medical Tribune Polska. AAP i Medical Tribune Polska nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i Medical Tribune Polska nie popierają stosowania ani nie ręką (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.

#### Piśmiennictwo

- Rossi R, et al. *Crit Care Med.* 1999;27:1181-1186.
- DiCarlo JV, et al. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003;25:801-805.
- Keenan HT, et al. *Crit Care Med.* 2000;28:830-835.
- Copelan ED. *N Engl J Med.* 2006;354:1813-1826.
- Center for International Blood and Marrow Transplant Research. [http://www.cibmtr.org/SERVICES/Observational\\_Research/Summary\\_Slides/index.html](http://www.cibmtr.org/SERVICES/Observational_Research/Summary_Slides/index.html). Accessed October 29, 2008.
- Bratton SL, et al. *Crit Care Med.* 2008;36:923-927.