



Z vami življenje teče dalje...

Poročilo transfuzijske dejavnosti v Sloveniji
2015 - 2016

Jubilejna publikacija ob 25. obletnici registra
nesorodnih darovalcev krvotvornih matičnih
celic Slovenija Donor



**SLOVENIJA
DONOR**

Naslov:

Življenje teče. Poročilo transfuzijske dejavnosti v Sloveniji, 2015 – 2016

Jubilejna publikacija ob 25. obletnici registra nesorodnih darovalcev krvotvornih matičnih celic Slovenija Donor

Urednice:

Blanka Vidan - Jeras
Natalija Lampreht
Polonca Mali
Irena Bricl

ISSN 2232-4054

Izdajatelj:

Zavod Republike Slovenije
za transfuzijsko medicino

Fotografija:

Arhiv Zavoda Republike Slovenije
za transfuzijsko medicino

Arhiv Slovenskega
združenja bolnikov
z limfomom in levkemijo, L&L

Naklada:

200 izvodov

Zasnova in oblikovanje:

SUPER8 d.o.o.

Tisk:

STILGRAF d.o.o.

December 2017

KAZALO

4	Osebna izkaznica krvodajalstva in transfuzijske službe v Sloveniji	20	Iskanje tkivno skladnega darovalca krvotvornih matičnih celic
6	Uvod	22	Darovalec in odvzem krvotvornih matičnih celic
10	Zakaj in kako se je začelo	26	Pomen imunohematoloških in mikrobioloških preiskav pri darovalcu in prejemniku krvotvornih matičnih celic
12	Slovenija Donor nekoč, danes in jutri	28	»DAJ SE NA SEZNAM« za bolnike s krvnimi raki
16	Ugotavljanje tkivne skladnosti pri presaditvi krvotvornih matičnih celic	30	Transfuzijska medicina v Sloveniji
18	Zdravljenje s presaditvijo krvotvornih matičnih celic v Sloveniji s poudarkom na nesorodnem darovalcu		

OSEBNA IZKAZNICA KRVODAJALSTVA IN TRANSFUZIJSKE SLUŽBE V SLOVENIJI

2 milijona prebivalcev **62.000 krvodajalcev letno** **3 % populacije daruje kri**

31 krvodajalcev na 1.000 prebivalcev *100 % prostovoljnih, neplačanih in anonimnih krvodajalcev*

1.150 organiziranih krvodajalskih akcij letno **370 terenskih krvodajalskih akcij letno**

10 % novih krvodajalcev letno *13 % odklonjenih krvodajalcev letno*

Krvodajalci po spolu



60 %
moških



40 %
žensk

Pogostost darovanja krvi na leto

- 60 %** ---> krvodajalcev daruje kri **1x** letno
- 28 %** ---> krvodajalcev daruje kri **2x** letno
- 10 %** ---> krvodajalcev daruje kri **3x** letno
- 2 %** ---> krvodajalcev darujeta kri **4x** letno

TRANSFUZIJSKA SLUŽBA OPRAVI PRIBLIŽNO
90.000 ODVZEMOV KRVI LETNO:

95 % polne krvi:

43 odvzemov polne krvi na 1.000 prebivalcev
66 % opravi ZTM s pripadajočimi centri
24 % opravi CTM Maribor s pripadajočima enotama
10 % opravi TC Celje
45 % polne krvi se zbere na terenskih krvodajalskih akcijah
55 % polne krvi se zbere v transfuzijskih ustanovah

5 % afereznih odvzemov krvi:

2,2 aferezna odvzema na 1.000 prebivalcev
98 % afereznih odvzemov opravi ZTM

Pripravimo

200.000
komponent krvi

Opravimo

več kot 1,5 milijonov
diagnostičnih storitev

4.000
terapevtskih storitev

(avtotransfuzij, terapevtskih odvzemov polne
krvi, odvzemov in shranjevanja KMC ter drugih
postopkov)

Razporeditev krvnih skupin

ABO in RhD

A RhD+	31 %	
A RhD-	9 %	
O RhD+	30 %	
O RhD-	8 %	
B RhD+	12 %	
B RhD-	3 %	
AB RhD+	6 %	
AB RhD-	1 %	

RhD

RhD+	80 %	
RhD-	20 %	

Kell

K+	10 %	
K-	90 %	

Starostna porazdelitev krvodajalcev

18 - 22	----->		9 %
23 - 27	----->		9 %
28 - 32	----->		10 %
33 - 37	----->		14 %
38 - 42	----->		14 %
43 - 47	----->		14 %
48 - 52	----->		13 %
53 - 57	----->		11 %
58 - 62	----->		6 %

01

A B



UVOD

TRANSFUZIJSKO SLUŽBO V SLOVENIJI SESTAVLJAJO
ORGANIZACIJSKO IN FINANČNO LOČENE USTANOVE:



Zavod Republike Slovenije za
transfuzijsko medicino s pripadajočimi centri
za transfuzijsko dejavnost v Novem mestu,
Trbovljah, Slovenj Gradcu, Izoli,
Novi Gorici in na Jesenicah



Center za transfuzijsko medicino
Univerzitetnega kliničnega centra
Maribor z enotama za transfuzijsko
dejavnost na Ptuju in v Murski Soboti



Transfuzijski center Celje,
Splošna bolnišnica Celje

Vse ustanove s pripadajočimi centri in enotami imajo vzpostavljeno **vođenje sistema kakovosti** in pridobljen certifikat ISO 9001, njihova osnovna naloga pa je oskrba bolnikov z ustrežno, kakovostno in varno krvjo ter krvnimi pripravki.

Osnovno vodilo transfuzijske medicine **je varna, ustrežna in kakovostna kri**. Kot del medicinske stroke se transfuzijska služba ukvarja s tremi zelo različnimi, a tesno povezanimi in prepletenimi sklopi: s preskrbo s krvjo, laboratorijskimi preiskavami ter zdravljenjem s krvnimi pripravki in celicami.

Vsi centri/enote transfuzijske službe izvajajo dejavnost zbiranja krvi v transfuzijskih ustanovah in na terenu. Testiranja krvi in predelava v komponente potekajo na Zavodu Republike Slovenije za transfuzijsko medicino v Ljubljani (ZTM), Centru za transfuzijsko medicino UKC Maribor (CTM) in Transfuzijskem centru SB Celje (TC). Določen del testiranja krvi (NAT) opravljamo zgolj na ZTM. Predelano kri vračamo v centre/enote v skladu s potrebami in načrtom za oskrbo bolnišnic na njihovem območju.

V sklopu ZTM deluje nacionalni register nesorodnih darovalcev krvotvornih matičnih celic, Slovenija Donor (SD). Vsi centri/enote transfuzijske službe vpisujejo darovalce in sodelujejo pri širitvi SD.

Register Slovenija Donor letos praznuje 25 let obstoja, zato je letošnje poročilo osredotočeno na ta jubilej.

25 LET SLOVENIJA DONOR

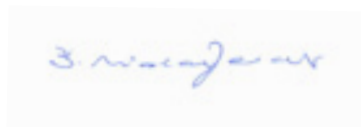
Ponosni smo, da v okviru Zavoda Republike Slovenije za transfuzijsko medicino že petindvajset let deluje register nesorodnih darovalcev krvotvornih matičnih celic Slovenija Donor. Za to se moramo najprej zahvaliti našim predhodnikom, ki so imeli vizijo in moč, da so ujeli korak z velikimi in razvitimi državami ter register ustanovili in omogočili njegovo delovanje. Njihovo vztrajnost in energijo so podedovale naslednje generacije, ki register nadgrajujejo.

Slovenija Donor se letos z 20.000 potencialnih darovalcev enakovredno uvršča v skupino srednjevelikih evropskih

registrov, kar povečuje njegov ugled in vpliv v mednarodnem prostoru. Povečanje registra za 3000 darovalcev v zadnjem letu je rezultat uspešne kampanje "Daj se na seznam". Za odlično sodelovanje pri kampanji se zahvaljujemo Slovenskemu združenju bolnikov z limfomom in levkemijo, ki je bilo njen pobudnik. To je čudovita novica predvsem za bolnike, ki potrebujejo zdravljenje s presaditvijo krvotvornih matičnih celic, saj obsežnejši register poveča možnost, da se bo v njem našel bolniku ustrezni darovalec.

Ob 25. obletnici in zavidljivih uspehah čestitamo vsem, ki so prispevali k ustanovitvi registra in tistim, ki nadaljujejo njihovo delo. Prav tako se zahvaljujemo sodelujočim v nacionalnem programu zdravljenja s presaditvijo krvotvornih matičnih celic. V imenu bolnikov se zahvaljujemo darovalcem, ki so že darovali krvotvorne matične celice in vsem vpisanim v register.

Vodja registra Slovenija Donor
dr. Blanka Vidan Jeras, mag. farm., spec.

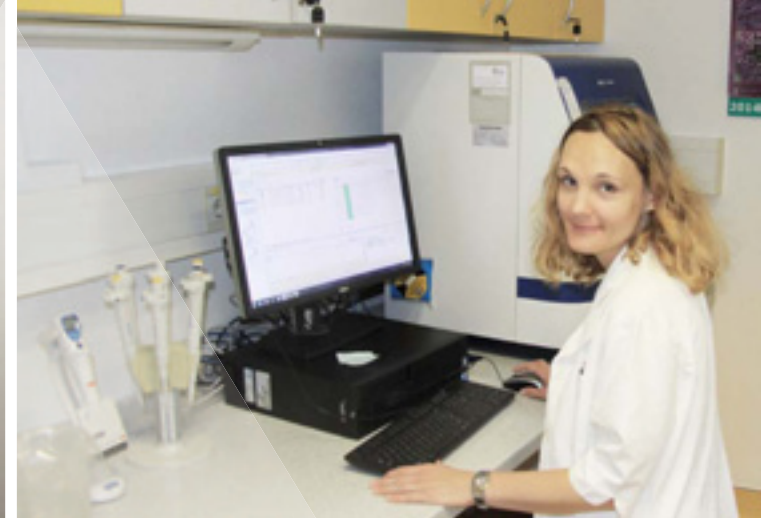


Strokovna direktorica ZTM
Polonca Mali, dr. med., spec.



Direktor ZTM
dr. Danijel Starman, univ.dipl. ekon.





02

MILENA
PREJEMNICA KMC

Če bi pogledali samo postopek
prejemanja, bi lahko rekli: povsem preprosto,
ležiš in v žilo ti počasi teče rdeča tekočina.
Kot bi dobil kri.
Ampak dejansko ti v žilo teče življenje.

ZAKAJ IN KAKO SE JE ZAČELO

prim. Jože Pretnar, dr. med., specialist internist/specialist hematolog, Klin. oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

S prvimi presaditvami kostnega mozga (PKMC) pri bolnikih z napredovalimi oblikami levkemije je pričel prof. Thomas v Seattlu v petdesetih letih 20. stoletja. Leta 1960 je prof. Mathe v Parizu opravil PKMC pri več bolnikih, ki so bili obsevani ob nesreči jedrskega reaktorja v Vinči pri Beogradu. Val navdušenja nad novim načinom zdravljenja je hitro dosegel tudi Slovenijo. Tako so prve PKMC opravili v Mariboru, Slovenj Gradcu, Brežicah in Jesenicah. Nekaj teh presaditev so opisali tudi v Zdravniškem Vestniku. Zaradi imunoloških zapletov pa je pri večini bolnikov prišlo do zapletov zaradi nepoznavanja sistema transplantacijskih humanih levkocitnih antigenov (HLA) in je ta način zdravljenja zamrl. Njegov ponovni zagon je pomenilo odkritje sistema HLA v petdesetih letih prejšnjega stoletja.

V prejšnji skupni državi so s sodobnim načinom PKMC pričeli leta 1983 v Zagrebu. Ustanovitev transplantacijske enote je bila povezana z zagonom jedrske elektrarne v Krškem. Prizadevanja takratnega predstojnika hematološkega oddelka, prof. Bohinjca, za vzpostavitev programa v Ljubljani so bila neuspešna. Takratna doktrina presajanja je namreč zahtevala zdravljenje v »sterilnih šotorih«, kar pa je bilo povezano z izrednimi stroški. Leta 1983 sem na izpopolnjevanju v Londonu spoznal prof. Prentica, ki je uspešno izvajal presaditve v navadnih enoposteljnih sobah s sistemom obratne izolacije, podobnim tistemu v operacijskih dvoranh.

Zaradi širjenja indikacij je bilo že po nekaj letih jasno, da samo zagrebški center za celotno državo ne bo zadostoval, zato smo na hematološkem oddelku v Ljubljani ponovno oživili idejo o ustanovitvi enote za PKMC. S pripravami smo pričeli leta 1985. Za ustanovitev enote in izvajanje programa je bilo potrebno premagati številne administrativne, kadrovske, prostorske in finančne ovire. Zaradi požrtvovalnega dela vseh sodelavcev v programu s hematološkega oddelka Interne (Pretnar in Černelč s sodelavci) in Pediatrične klinike (Anžič in Benedik s sodelavci), Zavoda Republike Slovenije za transfuzijsko medicino (Lukič s

sodelavci), Onkološkega inštituta (Habič in Zwitter s sodelavci) ter inštitutov Medicinske fakultete in ob pomoči kolegov iz kliničnega centra Rebrow v Zagrebu ter Royal Free Hospital v Londonu smo decembra 1988 odvzeli in zamrznili prvi kostni mozeg ter zatem januarja 1989 opravili prvo avtologno PKMC. Sočasno s pripravami na PKMC je bilo potrebno razviti številne druge dejavnosti, kot je obsevanje celega telesa, obsevanje krvnih pripravkov ter tipizacijo bolnikov in darovalcev kostnega mozga. Ta del programa je izpeljala prof. Bohinjčeva s sodelavci v Centru za tipizacijo tkiv na ZTM.

Decembra 1988 smo odvzeli in zamrznili prvi kostni mozeg in zatem januarja 1989 opravili prvo avtologno PKMC.

Podobno kot v drugih evropskih državah je bilo tudi v Sloveniji zaradi majhnosti družin pogosto nemogoče najti ustreznega sorodnega darovalca. Tako so v Veliki Britaniji že leta 1974 ustanovili register nesorodnih darovalcev, Anthony Nolan. Kasneje so podobne registre ustanovili v številnih drugih državah in na ta način omogočili zdravljenje s PKMC številnim bolnikom, ki sicer te možnosti ne bi imeli. Bolnike, ki niso imeli ustreznega sorodnega darovalca, smo pričeli pošiljati na nesorodne PKMC v tujino, predvsem v Veliko Britanijo.

S sorodnimi PKMC je bilo moč zdraviti le približno 25 % bolnikov, ki bi potrebovali presaditev, poleg tega pa je bil postopek nesorodne PKMC v tujini zelo zamuden in drag, zato smo se odločili, da je potrebno vpeljati tovrstni program tudi v Sloveniji. Za izvajanje programa nesorodnih PKMC je bilo potrebno ustanoviti register slovenskih darovalcev ter pridobiti dovoljenje Evropske skupine za transplantacijo krvi in kostnega mozga (EBMT). Slovenski register prostovoljnih nesorodnih darovalcev kostnega

mozga oz. krvotvornih matičnih celic, Slovenija Donor (SD), je ustanovila prof. Bohinjčeva leta 1991 v okviru Centra za tipizacijo tkiv. V register je bilo sprva vključenih le nekaj sto darovalcev, njihovo število pa se je bistveno povečalo po odmevni akciji svetovno znane umetnice Irene Grafenauer, ki je potrebovala darovalca. Prvi odvzem kostnega mozga za nesorodnega prejemnika v tujini smo opravili leta 1995, prvo nesorodno PKMC za slovenskega bolnika z darovalcem iz tujine pa leta 2002, ko smo pridobili dovoljenje EBMT.

Danes je v register SD vpisanih več kot 19.000 darovalcev, ki so vsi vključeni med več kot 30.000.000 nesorodnih darovalcev v registru Bone Marrow Donors Worldwide (BMDW). Od začetka izvajanja programa nesorodnih PKMC do konca leta 2016 smo zdravili 227 bolnikov. Za nekatere bolnike dobimo krvotvorne matične celice iz našega registra, za ostale pa iz tujih, najpogostejše nemških in ameriških. Prav tako do 6 slovenskih darovalcev letno daruje krvotvorne matične celice za bolnike v tujini.

Od začetka izvajanja programa nesorodnih PKMC do konca leta 2016 smo zdravili 227 bolnikov.



03

Ob vpisu v register sem bila trdno odločena,
da bom tudi darovalka, če do tega pride.
Smisel vpisa je namreč pomoč nekomu, ki je v
stiski. Če smo zdravi, je to naša dolžnost.

VESNA
DAROVALKA KMC

SLOVENIJA DONOR NEKOČ, DANES IN JUTRI

dr. Blanka Vidan - Jeras, mag. farm., spec.,
vodja Centra za tipizacijo tkiv, vodja registra
Slovenija Donor, Zavod Republike Slovenije za
transfuzijsko medicino

Neskladnost v tkivnih antigenih - ovira za presaditev krvotvornih matičnih celic (KMC)

V sedemdesetih letih prejšnjega stoletja je postajala presaditev KMC vse bolj uspešen način zdravljenja predvsem levkemij in sorodnih malignih krvnih bolezni. Želja pomagati bližnjemu z darovanjem KMC žal vedno ne zadostuje za uspešno presaditev. Predpogoj za to je namreč, da med prejemnikom in darovalcem ni neskladnosti v tkivnih antigenih imenovanih humani levkocitni antigeni (HLA). Danes vemo, da slednje nosimo na večini svojih celic, vendar iz zgodovinskih razlogov poimenovanje »levkocitni antigeni« ohranjamo, saj so jih prvič odkrili prav na levkocitih. Zbir tkivnih antigenov ali genskih različic HLA vsake osebe imenujemo tip HLA. Dve naključni osebi, ki nista v sorodu, imata zelo redko enak tip HLA, torej je verjetnost, da bosta tkivno skladni, majhna. Lahko pa pričakujemo, da si bodo osebe iste rase in (še bolj) narodnosti med seboj bolj podobne, kot osebe različnih ras ali narodnosti.

**S pomočjo akcije
»Daj se na seznam«
se je število darovalcev v registru
SD povečalo na več kot 19 000.**

Prva uspešna presaditev KMC nesorodnega darovalca na svetu

Kljub majhni verjetnosti za uspeh ne preseneča dejstvo, da so leta 1973 za rešitev življenja takrat 4-letnega dečka Simona Bostica, ki je lahko preživel le s presaditvijo KMC, prišli na zamisel, da bi darovalca iskali tudi med nesorodniki. Zdravniki so staršema Londončanoma povedali, da nihče izmed družinskih članov ni primeren darovalec KMC in da lahko njihov sin preživi le s pomočjo presaditve KMC. Simonova mati je v obupu poiskala pomoč pri medijih, da bi spodbudili možne darovalce k vpisu na seznam. V dveh mesecih se je prijavilo več tisoč ljudi, da bi jih testirali in ugotovili, ali so tkivno skladni s Simonom. Zgodilo se je neverjetno – eden izmed njih je bil res ustrezen in tako so leta 1973 v Angliji pri Simonu opravili prvo uspešno presaditev KMC nesorodnega darovalca na svetu. Leta 2013 je praznoval 40. obletnico presaditve.

Iskanje tkivno skladnega darovalca – razlog za nastanek seznamov (registrov) darovalcev

Zaradi Simonove izkušnje je že naslednje leto v Angliji začel rasti prvi register nesorodnih darovalcev KMC, Anthony Nolan Bone Marrow Donors, ki ga je ustanovila mati obolelega Anthonyja. Danes ta register šteje 620.885 darovalcev in letno pomaga najti tkivno skladnega darovalca 2.000 angleškim bolnikom. Postopoma so podobni registri začeli nastajati tudi drugod po svetu. Tako so pred 25 leti ustanovili tudi danes največji register na svetu, ameriški Be the Match. Da bi za vsakega bolnika omogočili iskanje darovalca v vseh registrih in s tem povečali možnost, da ga najdemo, so se na pobudo prof. Jona van Rooda iz Leidna na Nizozemskem leta 1988 posamezni registri združili v svetovni register, Bone Marrow Donors Worldwide (BMDW). Slednji ima svoj sedež v Leidnu še danes ter združuje več kot 30 milijonov odraslih darovalcev z vsega sveta in 700.000 enot popkovnične krvi, za katere se je sčasoma izkazalo, da so primeren vir KMC za presaditev.

Slovenija Donor

Prof. Mateja Bohinjec je skupaj s sodelavci Centra za tipizacijo tkiv (CTT) nekaj let ustvarjala pogoje za nastanek slovenskega registra nesorodnih darovalcev KMC, Slovenija Donor (SD). Za izgradnjo in razvoj takšnega nacionalnega registra je bilo potrebno mnogo interdisciplinarnega sodelovanja, v katerega so bili vključeni tako strokovnjaki z vseh oddelkov ZTM kot tudi zunanji sodelavci, predvsem s Kliničnega oddelka za hematologijo Univerzitetnega kliničnega centra (UKCL). Tem so se v novejšem času pridružili tudi strokovnjaki iz Kliničnega oddelka za hematologijo

in onkologijo Pediatricne klinike UKCL, zavoda Slovenija Transplant, transfuzijske ustanove v Mariboru in Celju ter centrov za transfuzijsko medicino po vsej Sloveniji. Na prošnjo prim. Jožeta Pretnarja je republiška strokovna komisija za medicinsko etiko novembra 1991 odobrila ustanovitev in delovanje registra SD. Pod budnim očesom prve zdravnice registra, dr. Urške Lunder, so se v registru začeli nabirati darovalci, ki so jim v laboratorijih CTT serološko določili tkivne antigene HLA. Orumeneli papirji pričajo, da so podatki o tipih HLA prvih 117 darovalcev registra na disketah odpotovali v BMDW 31. 1. 1992, s čimer je SD postal viden in prepoznaven v svetu, naši darovalci pa so bili ponujeni ne samo slovenskim, temveč tudi vsem ostalim bolnikom.

V slovenski zakonodaji se je register SD prvič pojavil leta 2003 s Pravilnikom o načinu delovanja in pogojih za razvoj nacionalnega programa zdravljenja s presaditvijo krvotvornih matičnih celic in načinu delovanja registra nesorodnih dajalcev krvotvornih matičnih celic. Pri nastanku le-tega je – tako kot pri mnogih drugih za register neizbežnih dokumentov – ustvarjalno sodelovala dolgoletna tajnica Centra za tipizacijo tkiv, ga. Lea Lampret. Register je doživel svoj razcvet po decembru 2004, ko je priznana flavtistka, ga. Irena Grafenauer, javnosti oznanila, da ima levkemijo in potrebuje presaditev KMC, pri tem pa bi imela zaradi genetskih značilnosti populacije največjo možnost, da bi zanjo našli tkivno skladnega darovalca, ravno v slovenskem registru, ki je takrat štel 400 darovalcev.

V tem prelomnem času je ključno vlogo za register odigral njegov dolgoletni vodja, prof. Matjaž Jeras, pri čemer je imel podporo vseh sodelavcev v CTT in mnogih na ZTM, ki jih zaradi številčnosti ni mogoče naštet.

Prav gotovo gre zahvala za brezpogojno podporo registru SD tudi dr. Božidarju Voljču, takratnemu direktorju ZTM in strokovni direktorici prim. Ireni Brcl. Z ureditvijo financiranja dograjevanja SD s strani Ministrstva za zdravje, ki še danes poteka preko Slovenija Transplanta, so bili izpolnjeni pogoji za širitev registra. Medijska odmevnost, ki se je kot plaz sprožila po oznanitvi ge. Grafenauer, je imela za posledico številne akcije (104), s katerimi je register vključeval nove darovalce po vsej Sloveniji. Vodil jih je dolgoletni medicinski vodja SD, mag. Mihael Tonejc.

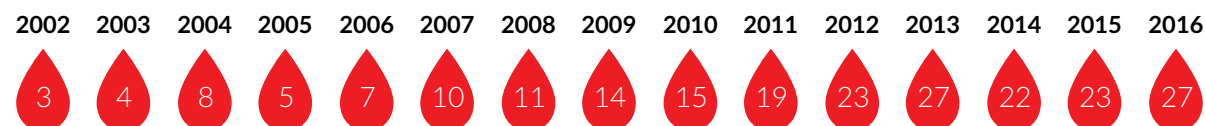
Delovanje registra ne bi bilo mogoče brez računalniških programov, ki omogočajo tako samo poslovanje registra kot tudi prenos tipov HLA iz podatkovne baze laboratorijev CTT v SD ter naprej v BMDW.

Prve programe za SD je pripravil mag. Bojan Jurca in nekateri izmed njih so v izpopolnjeni obliki še vedno v uporabi. Ga. Cvetka Flajs Cotič, ekonomistka in organizacijska koordinatorica, daje posebno noto registru SD od leta 2005 naprej.

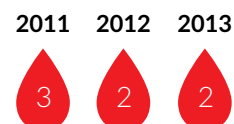
V letu 2014 ji je Društvo bolnikov s krvnimi boleznimi podelilo priznanje za požrtvovalno delo pri izvajanju programa Presaditev KMC nesorodnih darovalcev. Prav tako ji je zahvalo za predano in nesebično delo podelilo Združenje hematologov Slovenije. Danes poleg nje v SD delujemo še Primož Poženel, dr. med. (medicinski vodja registra), dr. Sendi Montanič (imunogenetičarka in koordinatorica za iskanje nesorodnih darovalcev), Sabina Kunilo Jamnik, mag. lab. biomed. (imunogenetičarka in bioinformatičarka), ga. Marjeta Voje Planinšek (komercialistka), dr. Blanka Vidan - Jeras (vodja registra), vsi zaposleni na CTT in mnogi na ZTM ter zunanji sodelavci, ki se odzovejo vedno, ko potrebujemo njihovo pomoč.

Od ustanovitve registra leta 1991 do leta 2012 je število darovalcev v SD rastle in doseglo 16.000–17.000 članov. To število se je ohranilo do konca leta 2016, ko je ravno ob pravem času prišla pobuda Slovenskega združenja bolnikov z limfomom in levkemijo. Takrat smo se namreč skupaj lotili akcije Daj se na seznam, ki od organizatorjev zahteva veliko entuziazma in energije. Črpamo ju iz želje, da bi čim več bolnikom pravočasno zagotovili optimalnega darovalca. Vir navdiha so prav gotovo tudi slovenski študentje in ljudje z dobrimi nameni, ki se ravno ob 25. obletnici SD v velikem številu vpisujejo v register. Tako kot vsako leto, bi se tudi letos v imenu vseh bolnikov zahvalila tistim, ki so pripravljeni darovati, predvsem pa tistim, ki so darovali del sebe, da bi drugim pomagali ponovno zaživeti, in izkoristila to priložnost, da jim izrečem svoje osebno spoštovanje.

ŠTEVILO DAROVALCEV KMC IZ TUJINE ZA SLOVENSKE BOLNIKE

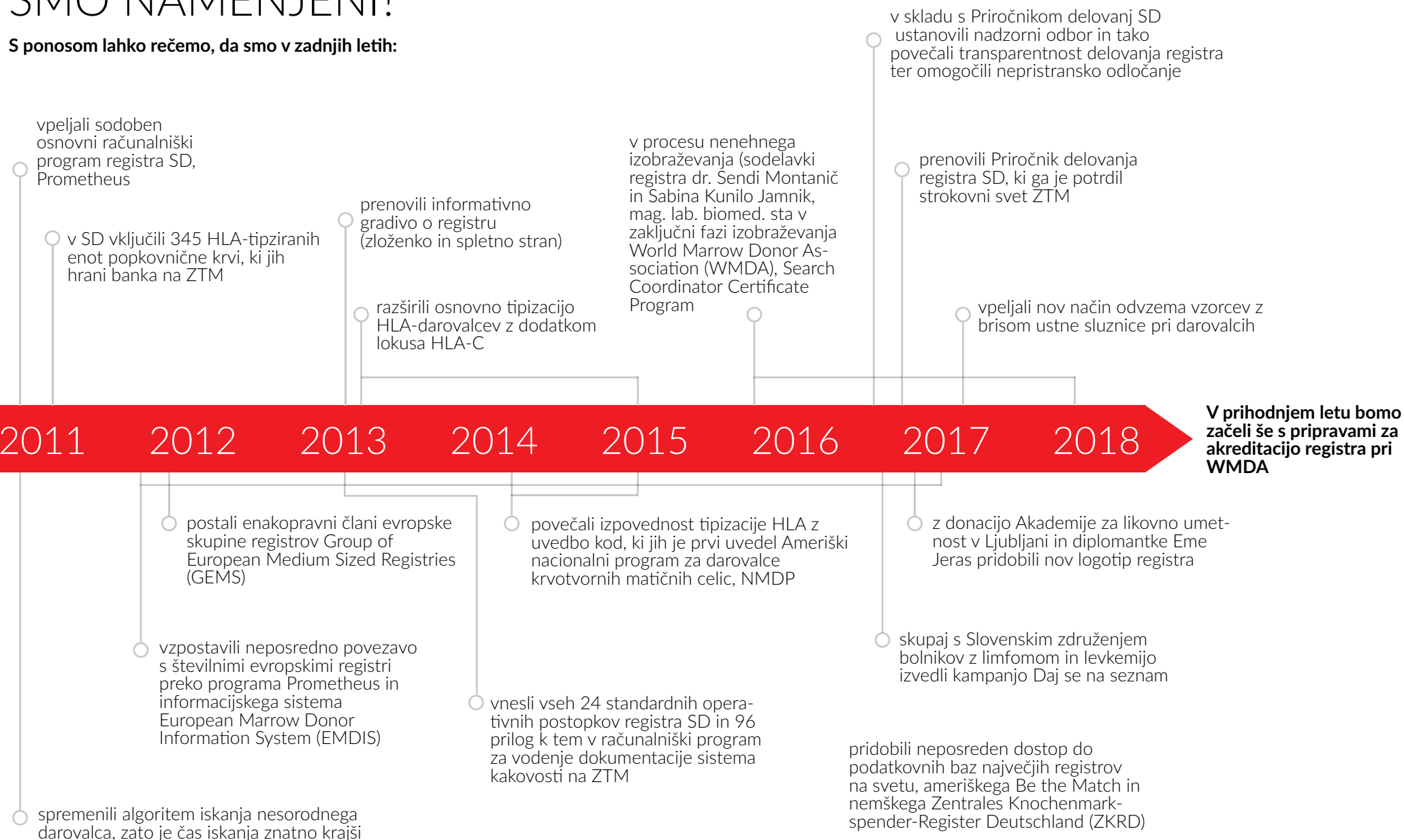


ŠTEVILO DAROVALCEV ENOT POPKOVNIČNE KRVI IZ TUJINE ZA SLOVENSKE BOLNIKE



KJE SMO DANES IN KAM SMO NAMENJENI?

S ponosom lahko rečemo, da smo v zadnjih letih:





04

UGOTAVLJANJE TKIVNE SKLADNOSTI PRI PRESADITVI KRVOTVORNIH MATIČNIH CELIC

dr. Blanka Vidan - Jeras, mag. farm., spec.,
vodja Centra za tipizacijo tkiv, vodja registra
Slovenija Donor, Zavod Republike Slovenije za
transfuzijsko medicino

Minister za zdravje je leta 2003 za laboratorijsko testiranje tkivne skladnosti pri presajanju organov in tkiv v Republiki Sloveniji pooblastil Center za tipizacijo tkiv na ZTM. Dolgoletne izkušnje CTT segajo v leto 1969, ko je prof. Mateja Bohinjec ustanovila njegov prvi laboratorij. Metode, ki so jih takrat uporabljali, so bile izključno serološke, kar pomeni, da omogočajo določitev oz. tipizacijo antigenov, izraženih na površinah limfocitov.

Osebe nosijo na celičnih površinah **svoj tip humanih levkocitnih antigenov**, ki ga sestavlja vrsta različnih antigenov, kot so HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ in HLA-DP. Genski zapisi zanje so na lokusih, ločenih mestih na kromosomu. Kadar opazujemo tipe HLA večje skupine oseb, npr. več tisoč darovalcev registra Slovenija Donor, lahko na vsakem izmed lokusov HLA najdemo celo vrsto genskih različic (alelov). Na lokusu HLA-B so npr. do sedaj potrdili 4.859 alelov, vseh genski različic HLA skupaj pa je že več kot 17.000, kar regijo HLA uvršča med najbolj raznolik predel človeškega genoma.

Prve darovalce registra Slovenija Donor, vanj vpisane leta 1992, smo **tipizirali** serološko. Enako smo pridobili tipe HLA bolnikov in njihovih darovalcev, ki so omogočali ugotavljanje tkivne skladnosti med njimi pred presaditvijo krvotvornih matičnih celic.

Serološka tipizacija HLA daje rezultat na **nizki stopnji ločljivosti**, zato so lahko bili tipi HLA določeni v grobem. Pri tem so ostajale neznane mnoge podrobnosti, ki so pri presajanju krvotvornih matičnih celic (KMC) odločilnega pomena. Da bi zaobšli to pomanjkljivost, smo v laboratoriju, ki ga je vodil prof. Matjaž Jeras, izvajali funkcijske teste. Slednji so obsegali mešane limfocitne kulture in določitev prekurzorjev citotoksičnih limfocitov T. Ključni razvojno-raziskovalni mejnik je bil začetek tipizacije HLA na ravni deoksiribonukleinske kisline (DNA) leta 1992, ki smo jo uvedli v sodelovanju s prof. Katjo Breskvar in prof. Vito Dolžan. V laboratoriju, ki sem ga vodila (s sodelavkama Ireno Kemperle in Natalijo Ambrož), smo sprva izvajali tipizacijo HLA na nizki stopnji ločljivosti, ki daje podoben rezultat kot serološka tipizacija, le da lahko z njo določimo tudi genske zapise za antigene, ki so slabo (ali sploh niso) izraženi na celičnih površinah. Takšni so npr. mnogi antigeni lokusov HLA-C in HLA-DQ. Z napredkom stroke in metod tipizacije pa je bilo mogoče tip HLA določiti na **srednji** in kasneje **visoki stopnji ločljivosti**. Slednjo je omogočilo predvsem sekvencioniranje DNA z metodo po Sangerju, s čimer smo dobili dovolj natančno informacijo o HLA-tipih bolnikov in možnih darovalcev KMC, zato funkcijski testi niso bili več potrebni. V laboratorijih CTT smo (S. Montanič, I. Kemperle in S. Kunilo Jamnik) že pred nekaj leti začeli zelo zahtevni interni razvojno-raziskovalni projekt tipizacije HLA z novo generacijo sekvencioniranja. Pričakujemo, da bomo metodo vpeljali v rutinsko delo v letu 2018 in tako ujeli korak s sodobnimi laboratoriji za ugotavljanje tkivne skladnosti.

Velik korak k izboljšanju kakovosti dela je CTT naredil leta 2000, ko je uspešno preстал presojo Evropske Federacije za Imunogenetiko (EFI) in pridobil certifikat, da svoje delo opravlja v skladu s standardi organizacije. Akreditacijo EFI, ki jo za laboratorije, sodelujoče z registri darovalcev KMC, v svojih standardih zahteva tudi World Marrow Donor Association, vzdržujemo še danes.

Od zgodnjih let do danes je imunogenetika – raziskovanje raznolikosti tkivnih antigenov in alelov HLA med posamezniki, etničnimi skupinami, narodnostmi ter rasami, ki združuje imunologijo in genetiko – rdeča nit stroke. Center za tipizacijo tkiv v Ljubljani pri tem ni izjema. Med ključnimi razlogi za te raziskave sta želja in potreba po novih znanjih o vplivu tkivne skladnosti med darovalcem in prejemnikom organa, tkiva ali celic na izhod presaditve.



Nizka stopnja ločljivosti



Srednja stopnja ločljivosti



Visoka stopnja ločljivosti



05



Prof. Samo Zver, ki vztrajno
pomaga življenju, da teče dalje.

ZDRAVLJENJE S PRESADITVIJO KRVOTVORNIH MATIČNIH CELIC V SLOVENIJI S POUDARKOM NA NESORODNEM DAROVALCU

izr. prof. dr. Samo Zver, dr. med.,
specialist internist/specialist hematolog,
Klinični oddelek za hematologijo, vodja enote
za presaditev krvotvornih matičnih celic,
Univeritetni klinični center Ljubljana

Krvotvorne matične celice (KMC) za presaditev najdemo v kostnem mozgu, periferni krvi in popkovni krvi novorojenca. Poimenovanje zdravljenja – »presaditev kostnega mozga« – je ravno zaradi tega postalo neprimerno in preozko, zato danes govorimo o presaditvi krvotvornih matičnih celic (PKMC), s čimer zajamemo vse vire KMC: periferno in popkovno kri ter kostni mozeg.

S PKMC lahko ozdravimo ali pa vsaj za vrsto let »zazdravimo« številne maligne in nemaligne bolezni. Značilne lastnosti KMC, ki omogočajo zdravljenje s PKMC, so:

- regeneracijska sposobnost,
- sposobnost diferenciacije v visoko specifične krvne celice,
- zmožnost, da potom krvnega obtoka najdejo pot do prejemnikovega kostnega mozga, kjer se zadržijo, preživijo in v nadaljevanju delijo oz. obnavljajo,
- sposobnost, da ohranijo vitalnost tudi po daljšem obdobju hranjenja pri zelo nizkih temperaturah (krioprezervacija).

V letu 2015 je bilo v Evropi s PKMC zdravljenih več kot 42.000 bolnikov, od tega več kot 17.000 z alogenično (sorodno in nesorodno) in 25.000 z avtologno PKMC. Njihovo število pa strmo raste. Med indikacijami za alogenično PKMC so na prvem mestu

akutne levkemije, za avtologno pa limfoproliferativne bolezni in bolezni plazmatk. V Sloveniji opravimo pri odraslih bolnikih letno 120–130 zdravljenj z avtologno (približno 85) in alogenično (približno 45) PKMC. Sem prištevamo tudi zdravljenje otrok s PKMC, česar je približno 10 primerov letno. Če upoštevamo slovenske potrebe, smo pri zdravljenju samozadostni. V letu 2016 smo s PKMC zdravili 134 bolnikov, 126 odraslih in 8 otrok. Skupno smo opravili 89 avtolognih in 45 alogenskih PKMC, od tega 27 z nesorodnimi darovalci.

Razdelitev PKMC in osnovna načela zdravljenja

Če upoštevamo odnos med dajalcem in prejemnikom, je lahko PKMC singenična, avtologna ali alogenična. V primeru, da je dajalec enojajčni dvojček, govorimo o **singenični PKMC**. Zanj je značilno, da zaradi popolne tkivne skladnosti ne pride do reakcije presadka proti gostitelju (GVHD), pri čemer gre za nekakšno avtologno PKMC. Pri **avtologni PKMC** je vir KMC bolnik sam, glavno težavo pa predstavlja relaps osnovne krvne bolezni. Vzrok zanj je predvsem odsotnost reakcije presadka proti tumorju/levkemiji (GVT/GVL) in v manjši meri tudi dejstvo, da so v avtolognem presadku pogosto tumorske/levkemične celice. Za **alogenično PKMC** mora imeti bolnik ustreznega darovalca KMC, ki ga iščemo na osnovi tkivne skladnosti oz. skladnost v alelih humanih levkocitnih antigenov (HLA).

Zaradi izjemno velikega polimorfizma regije HLA – poznanih je več kot 17.000 alelov – najdemo ustreznega darovalca za približno 80 % bolnikov, ki jih želimo zdraviti na tak način. Tako tipiziramo alele HLA razreda I (HLA-A, -B in -C) in razreda II (HLA-DQ in -DR). Večinoma dopuščamo neskladje v enem alelu HLA (9/10), lahko tudi v dveh (8/10), če je vir presadka popkovnična kri. Slednja namreč vsebuje imunološko še nedozorele, naivne limfatične celice, katerih imunska toleranca je večja kot pri odrasli osebi. Najbolj imunogeni so antigeni HLA-A, -B in -DR, nekoliko manj HLA-C, -DQ ter -DPw. Povsem skladnega sorodnega ali nesorodnega darovalca najdemo v približno 50 %.

Če obstaja neskladje v alelih HLA, potem je večja verjetnost nastanka akutne in kronične GVHD, kar vpliva na preživetje zdravljenih bolnikov. Poleg sistema HLA obstajajo še številni drugi antigenski sistemi, ki jim pravega pomena še ne vemo določiti, npr. minor antigeni, zato tipizacij na tej ravni ne izvajamo. Če je darovalec KMC nesoroden, je lahko v primerjavi s sorodnim

pojav akutne in kronične GVHD pri prejemniku večja, posledično pa je večja tudi umrljivost po zdravljenju s PKMC. Z leti in vse učinkovitejšimi imunosupresivnimi zdravili postaja razlika sicer vse manj pomembna. Obstaja tudi večja verjetnost, da presadek, ki ni povsem skladen, ne bo deloval v prejemnikovem kostnem mozgu (odpoved presadka, angl. »graft failure«). To se primeri v do 10 % primerov, verjetnost pa narašča sorazmerno z neskladjem antigenov HLA. Do sedaj je na svetu v številnih nacionalnih registrih tipiziranih približno 30 milijonov nesorodnih darovalcev KMC, od tega v Sloveniji več kot 18.000. Solidna verjetnost, da bomo v registru našli ustreznega darovalca KMC obstaja v primeru, ko je v registru HLA tipiziran približno 1 % populacije, kar za Slovenijo pomeni vsaj 20.000 ljudi.

Zadnji in zadnja leta vse pogosteje uporabljeni način zdravljenja z alogenično PKMC je **haploiditična PKMC**. Darovalci pri tem zdravljenju so najpogosteje starši, lahko pa tudi drugi sorodniki, ki se polovično oz. v enem haplotipu HLA ujemajo z bolnikom. Tovrstna PKMC je dobra izbira predvsem z vidika dejstva, da darovalca praviloma zelo hitro najdemo in so postopki tipizacije hitri. Slednje je pomembno, če se bolniku s presaditvijo mudi. Zaradi precejšnjega neujemanja v antigenih HLA na ta način zdravimo predvsem mlajše bolnike, ki nimajo na razpolago ustrežnejšega darovalca KMC in imajo brez PKMC izrazito slabo napoved poteka krvne bolezni. Dandanes je zdravljenje varnejše zaradi novih pristopov k pripravi bolnika na PKMC in učinkovitejših načinov imunosupresivnega zdravljenja.

**V letu 2016 smo s PKMC
zdravili 134 bolnikov, 126
odraslih in 8 otrok. Skupno smo
opravili 89 avtolognih PKMC
in 45 alogenskih, od tega 27 z
nesorodnim darovalcem.**



Boštjan Kljun demonstrira
odvzem brisa ustne sluznice.

06

ISKANJE TKIVNO SKLADNEGA DAROVALCA KRVOTVORNIH MATIČNIH CELIC

dr. Sendi Montanič, univ. dipl. biokem., vodja odseka za ugotavljanje tkivne skladnosti CTT, koordinatorica za iskanje nesorodnega darovalca v registru Slovenija Donor, Zavod Republike Slovenije za transfuzijsko medicino

Neskladnost v humanih levkocitnih antigenih (HLA) je eden izmed poglavitnih razlogov, da veliko bolnikov nima primerne sorodnega ali nesorodnega darovalca krvotvornih matičnih celic (KMC). Neskladnost v HLA med darovalcem in prejemnikom KMC odločilno vpliva na pojav bolezni presadka proti gostitelju GVHD ter na preživetje bolnika po presaditvi.

V slovenskem transplantacijskem programu in tudi drugje v svetu se bolniku najprej išče ustreznega darovalca znotraj njegove ožje družine. Idealni darovalec je (z ozirom na HLA) identični monozigotni dvojček, ki mu sledi bolniku **HLA identični sorojenec**, naslednja izbira pa je HLA skladni nesorodni darovalec. Kadar poznamo tipe HLA staršev in potomcev, lahko ugotovimo vzorec dedovanja v družini, tako da določimo gene HLA, ki jih je posameznik podedoval od matere in od očeta. Glede na Mendlove zakone dedovanja lahko teoretično pričakujemo identična sorojenca v 25 % družin z dvema otrokoma. Kadar imamo na razpolago zadostno število družinskih članov, da jasno razberemo vzorec dedovanja genov HLA s staršev na potomce, lahko družino tipiziramo na nizki stopnji ločljivosti.

V primeru, da vzorca dedovanja ne vidimo, bolnika in darovalca tipiziramo kot nesorodnika. S študijo, ki smo jo izvedli leta 2012, smo želeli ugotoviti, v kolikšnem odstotku smo v praksi za slovenske bolnike našli tkivno skladnega sorodnega darovalca. Analizirali smo 744 družin, ki smo jih v Centru za tipizacijo tkiv obravnavali med letoma 1996 in 2011. Največ sorodnih daroval-

cev za naše bolnike smo našli v letu 1998 (43,6 %). Z družinskimi analizami smo ugotovili, da v veliki meri vpliva na možnost izbire sorodnega darovalca upadanje povprečnega števila otrok znotraj slovenskih družin. Z ozirom na to, da lahko kot refleksijo dogajanja v zahodni Evropi pričakujemo nadaljnje upadanje števila otrok tudi v slovenskih družinah, bo zelo verjetno dobivala vedno več pomena presaditev KMC nesorodnih darovalcev. Kadar med družinskimi člani ni primerne darovalca, ga namreč poskušamo najti v registrih nesorodnih darovalcev KMC.

Pri presajanju KMC nesorodnega darovalca je testiranje tkivne skladnosti med bolnikom in darovalcem širše ter bolj poglobljeno kot pri sorodnih parih, saj se usklajuje 5 lokusov HLA na visoki stopnji ločljivosti tipizacije. Ker ima vsakdo po 2 alela vsakega lokusa, se usklajuje 10 alelov (dvakrat A + dvakrat B + dvakrat C + dvakrat DR + dvakrat DQ). Zadnje študije nakazujejo, da je pomembno tudi usklajevanje v T-celičnih epitopih antigenov HLA-DP, saj neujemanje v le-teh povečuje tveganje za GVHD po presaditvi KMC. Tako v zadnjih letih tudi za naše bolnike iščemo darovalce, ki so skladni glede epitopov HLA-DP.

V registru Slovenija Donor (SD) **iskanje nesorodnega darovalca** za slovenske bolnike vedno pričnemo med slovenskimi darovalci s pomočjo računalniškega programa Prometheus, nadaljujemo pa ga v svetovnem registru Bone Marrow Donors Worldwide (BMDW). Iskanje ustreznega darovalca med več kot 30 milijoni vpisanih v svetovnem registru je lahko hitro ali zelo zapleteno in dolgotrajno, vedno pa je podprto z računalniškim programom, ki ga zagotavlja BMDW in kasneje posamezni registri, od koder so možni izbrani darovalci. Pri slovenskih bolnikih s tipi HLA, ki se pogosto pojavljajo v populaciji oseb evropskega izvora, je iskanje darovalca navadno zelo hitro. Zapleti pa se pojavijo pri bolnikih z redkim tipom HLA. Največ slovenskih darovalcev (približno 40 %) je darovalo za slovenske bolnike. Eden izmed razlogov za to so značilni vzorci tipov HLA, ki jih opazimo v slovenski populaciji, zato ima naš nacionalni register poseben pomen. Darovalci v BMDW iz različnih nacionalnih registrov imajo tipe HLA določene na različnih stopnjah ločljivosti tipizacije, nekaj jih ima visoko, nekaj nizko, nekaj pa vmesno, srednjo stopnjo.

Hitrost, s katero lahko za določenega bolnika najdemo darovalca, je odvisna tudi od stopnje ločljivosti tipizacije darovalca v registru. Nižja kot je stopnja ločljivosti tipizacije, več časa porabimo za dodatne manjkajoče tipizacije HLA, ki jih naročamo pri registru, iz katerega je darovalec. Pri nepopolno tipiziranih darovalcih je v veliko pomoč znanje populacijske genetike sistema HLA. Predvideti moramo, pri katerem darovalcu lahko pričakujemo,

da se bodo manjkajoči deli tipa HLA skladali z bolnikovimi. Veliko podporo pri tem nam nudijo računalniški programi s populacijsko genetsko osnovo; predvsem ameriški register Be the match in njihov nacionalni program za darovalce KMC daje svoje računalniške programe brezplačno na razpolago vsem drugim registrom.

Kadar lahko izbiramo med več darovalci, ki so vsi skladni v alelih HLA z bolnikom, pri končni izbiri upoštevamo tudi okuženost bolnika in darovalca s citomegalovirusom (CMV), ujemanje v krvnih skupinah ABO, starost, spol in težo darovalca ter število nosečnosti, kadar gre za darovalko. Dodatno potrebne informacije nekateri registri ponudijo takoj, spet pri drugih pa je nanje potrebno počakati. Pri iskanju najustrežnejšega darovalca imamo vedno v mislih, da je od hitrosti in natančnosti, s katerima delamo, nemalokrat odvisno življenje bolnika, ki čaka na presadek.

Medsebojno povezovanje in tesno sodelovanje med registri je tako ključnega pomena za uspešno in hitro pot do bolniku ustreznega darovalca.

07

VANJA
PREJEMNICA KMC

»Občutek, da na svetu obstaja oseba, ki ti
lahko reši življenje, je neopisljivo dober.
In sama sem imela neizmerno srečo, da se je
tista prava oseba odločila za darovanje.«

DAROVALEC IN ODVZEM KRVOTVORNIH MATIČNIH CELIC

Primož Poženel, dr. med., spec. transf. med., medicinski
vodja registra Slovenija Donor, Zavod Republike Slovenije
za transfuzijsko medicino

Odvzemi krvotvornih matičnih celic so v Sloveniji še dobri desetletji nazaj potekali tako, da so hematologi iz črevnične kosti medenice z večkratnimi aspiracijami v zbiralno vrečko odvzeli kostni mozeg. Spremembo je prineslo leto 1994, ko smo na Zavodu Republike Slovenije za transfuzijsko medicino izvedli prvi odvzem KMC s celičnim ločevalcem, pri čemer je šlo za sorodno presaditev KMC.

Pri nesorodnem darovalcu smo KMC prvič odvzeli leta 2004.

Gre za varen in preizkušen postopek, pri katerem iz periferne krvi zdravega stimuliranega darovalca zberemo matične celice. Darovalec tako v sklopu priprave na darovanje 5 dni prejema rastni faktor filgrastim (G-CSF), ki povzroči intenzivno sproščanje tako imunskih kakor tudi matičnih celic iz kostnega mozga. Celični ločevalec, ki ima vgrajeno centrifugo, po principu elutriacije izloči mononuklearne celice, med katerimi so tudi KMC. Te celice se nato kopičijo v zbiralni vrečki, ki jo po končanem odvzemu v ohlajeni torbi transportiramo do prejemnika – bolnika. Odvzem s celičnim ločevalcem je danes daleč najpogostejši način odvzema KMC. Neželeni učinki, ki se lahko pojavijo pri takem načinu darovanja, so v večji meri vezani na stranske učinke stimulacije z rastnim faktorjem – pojavijo se lahko bolečine v sklepih ali mišicah, glavobol, vročina, driska ipd. V zelo redkih primerih so težave tako hude, da stanje zahteva obravnavo pri zdravniku. Večinoma gre za blage ali zmerno težave, ki po končanem jemanju rastnega faktorja minejo.

Do sedaj ni nikakršnih dokazov (čeprav je G-CSF v uporabi že več kot 20 let), da stimulacija z rastnim faktorjem povzroča krvne

rakave bolezni ali povečuje tveganje za druge vrste rakov, kar pomeni, da je uveljavljena praksa priprave darovalca ustrezna.

Ključnega pomena pri nesorodnem darovanju je vprašanje varnosti. Darovalec in prejemnik sta namreč v posebnem razmerju: prejemnik nujno potrebuje transplantacijo KMC, darovalec pa darovanja ne potrebuje nujno, še več, neposredne koristi za zdravje – če odštejemo osebno zadovoljstvo ob pomoči sočloveku – od darovanja nima. Ravno zato je izjemno pomembno, da se darovalec že ob vpisu v register in seveda tudi v kasnejših etapah izbirnega postopka zaveda, kaj je darovanje KMC, kakšna tveganja vključuje in zakaj bolnik potrebuje transplantacijo KMC. Samo na osnovi popolne informacije lahko podpiše trdno privolitev za darovanje. Bolnikova usoda postane namreč zelo negotova, če (slabo informirani) darovalec v pozni fazi priprave na darovanje (npr. po opravljenem pregledu pri hematologu, ali še huje, med stimulacijo z G-CSF) odpove sodelovanje.

Pri vpisu v register preverjamo prisotnost vseh morebitnih zdravstvenih stanj darovalca, ki bi lahko med postopkom stimulacije in samega darovanja predstavljala tveganje zanj. Ne smemo spregledati morebitnih avtoimunskih bolezni, prebolelih rakavih bolezni, bolezni obtočil, kroničnih bolečin, nevroloških bolezni in dednih bolezni ali tudi prenašalstva le-teh, če gre pri tem za povečano tveganje za druge bolezenske pojave. Veliko nam o poteku potencialnega darovanja KMC pove nagljenost k vazovagalni sinkopi oz. slabosti, omedlevici pri prejšnjih odvzemih krvi. Družinska anamneza ima svojo vlogo, predvsem če gre za pogosto pojavljanje krvnih rakavih bolezni znotraj ožje družine. Čeprav večina krvnih rakov nastane zaradi somatskih mutacij, moramo biti v teh primerih previdni.

Vedno, ko se pojavi dvom, ali bi potencialni darovalec lahko prestal stimulacijo z G-CSF in aferezni odvzem (včasih tudi klasični odvzem z aspiracijo kostnega mozga), se je potrebno odločiti proti vpisu v register oz. proti darovanju, da zaščitimo njegovo zdravje. Enako se je potrebno odločiti tudi, ko bi transplantacija presadka nekega darovalca lahko predstavljala tveganje za prenos bolezni na bolnika. Ker je darovalec temeljito testiran (označevalci okužb, biokemija, hemogram) in pregledan (transfuziolog, hematolog) še pred začetkom stimulacije, je tveganje za prenos bolezni nizko. Pri nesorodnem darovanju tako velja, da je ravnotežje zagotavljanja varnosti pomaknjeno proti darovalcu – »primum nil nocere« (»predvsem ne škodovati«). Ravno zaradi tega vodila je nesorodno darovanje tako občutljivo področje. Človeku, ki se je iz altruizma odločil darovati svoje celice neznanemu bolniku, moramo zagotoviti največjo možno varnost

darovanja, čeprav smo postavljeni pred vrsto neznank: ne vemo, kako bo darovalec prenašal stimulacijo z G-CSF, koliko odvzemov bo potrebno, da se zagotovi terapevtski odmerek celic, kako bo prenašal odvzem ipd. Popolne predvidljivosti – tako kot nikjer v medicini ali širše – ni, zato je darovalcu kljub vsem predhodnim preiskavam in obsežni anamnezi težko obljubiti popolno varnost.

Vprašanje varnosti darovalca postane pomembno, ko začnemo promovirati darovanje KMC in spodbujati vpis v register.

Pojavlja se vprašanje, koliko informacij o tveganjih darovanja KMC je dovolj? Hiter in šaljiv odgovor bi bil, da je dovolj ravno prav informacij.

Koliko to pomeni v praksi, pa vendarle vedno znova iščemo in preverjamo. Nikakor ne smemo zapasti v idealiziranje darovanja KMC z namenom povečevanja vpisa potencialnih darovalcev v register, po drugi strani pa niti v kataložno naštevanje vseh kadarkoli prijavljenih neželenih učinkov darovanja.

**Prva presaditev KMC
slovenskega darovalca
slovenskemu bolniku je bila
opravljena leta 2007.**

Potrebnost je jasna zavest o tem, da je darovanje KMC še vedno v domeni medicine, vendar ima svoja tveganja, ki se jih ne da popolnoma izničiti, in da gre v osnovi še vedno za veliko človekoljubno dejanje, ki lahko reši življenje bolnika.

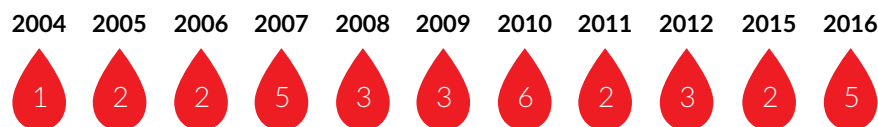
V zadnjem desetletju postaja čedalje pomembnejša razprava o starostni meji za vpis v register nesrodnih darovalcev. Starostni kriterij odloča o tem, kakšni bodo presadki, ki jih bodo prejeli bolniki. Ne v smislu kvantitete (odmerka celic CD34+), kajti v večini primerov zagotovitev minimalnega odmerka celic CD34+ ni težava, ampak kvalitete – znano je, da s starostjo upada limfoidni potencial KMC, obenem pa narašča delež celic mieloidne vrste. Te spremembe vplivajo na preživetje bolnikov, ki prejmejo »star« ali »mlad« presadek, kar je jasno pokazalo več kliničnih študij. Manj vemo o konkretnih mehanizmih vpliva teh sprememb na dogajanje po transplantaciji KMC. Najverjetneje se vpletajo v mehanizem imunskega nadzora rakave bolezni (GVL – angl. »graft versus leukemia«) in/ali patogenezo reakcije presadka proti gostitelju (GVHD – angl. »graft versus host disease«). Pomembnost izbora darovalca glede na starost se jasno kaže v povprečni starosti darovalcev KMC za slovenske bolnike, saj znaša v letu 2017 dobrih 27 let.

Vprašanje starostne meje ni samo strokovno, ampak ima tudi ekonomske posledice. Odloča namreč o tem, kako se bodo razporejala sredstva, namenjena testiranju bodočih darovalcev KMC. Konkretni vprašanja sta, kakšen smisel ima testirati darovalca, ki je s svojo starostjo že ob vstopu v register močno nad povprečjem izbranih, in kje naj bo meja. Vsekakor je odgovor vreden temeljite debate.

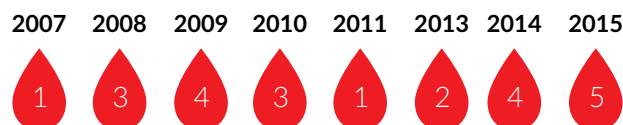
Slovenski register Slovenija Donor je z zgornjo vstopno starostjo 45 let med bolj prijaznimi/vključujočimi registri na svetu, skrajna meja za darovanje pa je 60 let.

V prihodnosti, ko se bodo pojavila zdravila, ki bodo popolnoma izničila rakavo krvno bolezen in preprečila ponovitve, ali ko bo mogoče pripraviti umetne krvotvorne matične celice, ki bodo skladne v sistemu humanih levkocitnih antigenov (HLA), mogoče ne bo več potrebe po darovalcih KMC. Do takrat pa ostajajo nepogrešljivi del zdravljenja najhujših oblik krvnih bolezni, potrebe po njih pa neprestano rastejo.

ŠTEVILO DAROVALCEV SD ZA BOLNIKE V TUJINI

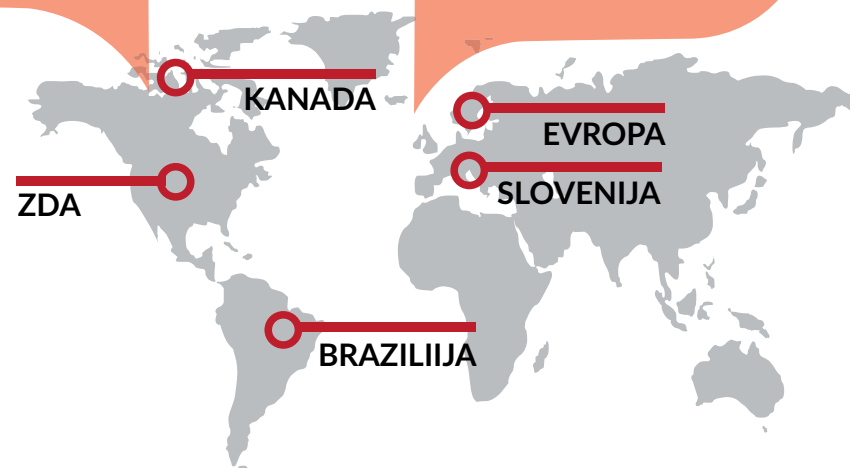


ŠTEVILO DAROVALCEV SD ZA BOLNIKE V SLOVENIJI



Bolniki so bili iz petnajstih evropskih držav, Kanade, ZDA ter Brazilije. Največ, kar 40% (23), KMC naših darovalcev pa ni potovalo tako daleč, prejeli so jih slovenski bolniki.

Od leta 2004 do konca leta 2016 je krvotvorne matične celice darovalo 57 članov registra Slovenija Donor.





Jani, darovalec KMC:

"Ne vem, zakaj bi nekdo o vpisu v register sploh moral razmišljati. Še posebej, ker je darovanje KMC tako enostavno: usedeš se na stol, kot tolikokrat vsak dan, in daš kri. In s tem rešiš življenje."

Več na www.dajsenaseznam.si #DajSeNaSeznam [dajsenaseznam](#)



Vesna, darovalka KMC:

"Ob vpisu v register sem bila izredno odločna, da bom tudi darovalka, če se lega pride. Smisel vpisa je namreč pomoč nekemu, ki je v stiski. Če smo stresi, je to naša dolžnost."

Več na www.dajsenaseznam.si #DajSeNaSeznam [dajsenaseznam](#)



Matjaž, stresi v register KMC:

"Vsega potrebujemo, da pomagamo drugim. Če smo stresi, je to naša dolžnost."

Več na www.dajsenaseznam.si #DajSeNaSeznam [dajsenaseznam](#)

TOMAŽ
PREJEMNIK KMC

08

*“Vsi, ki se vpišejo v register so moji očetje,
moje mame. Ker brez vseh vpisanih ne bi bilo
registra in ne bi bilo ustreznega darovalca
zame. In mene danes tukaj ne bi bilo.”*

POMEN IMUNOHEMATOLOŠKIH IN MIKROBIOLOŠKIH PREISKAV PRI DAROVALCU IN PREJEMNIKU KRVOTVORNIH MATIČNIH CELIC

Klara Železnik, dr. med., spec. transf. med., Center za imunohematologijo, Zavod Republike Slovenije za transfuzijsko medicino

Ustrezna izbira darovalca krvotvornih matičnih celic (KMC) je ključna za uspešno zdravljenje bolnika. Pred presaditvijo KMC so potrebne – poleg ujemanja darovalca in bolnika v humanih levkocitnih antigenih (HLA) – še dodatne laboratorijske preiskave. V imunohematološkem laboratoriju bolniku in darovalcu določimo krvno skupino (KS) ABO, RhD in Kell. V izogib administrativnim napakam se KS optimalno določa iz dveh ločeno odvzetih vzorcev krvi. Za preprečevanje prenosa okužb s pripravkom KMC darovalca testiramo tudi na prisotnost določenih povzročiteljev okužb, ki se lahko prenašajo s krvjo. Z namenom izbire ustreznega darovalca in optimalnega vodenja imunske oslabelega bolnika v obdobju po transplantaciji na prisotnost izbranih označevalcev okužb testiramo tudi bolnika.

Neskladnost v krvnih skupinah ABO med darovalcem in bolnikom ni ovira za presaditev KMC, saj tovrstne in tudi zgodnje, v krvotvorno linijo usmerjene progenitorske celice še ne izražajo antigenov ABO, jih pa izražajo zreli eritrociti (rdeče krvne celice) in trombociti (pomembni za strjevanje krvi), ki dozorevajo iz transplantiranih darovalčevih KMC. Za razliko od presaditve KMC je pri transplantacijah solidnih organov skladnost v krvnih skupinah ABO ključna.

Glede na ujemanje krvnih skupin ABO med darovalcem in bolnikom poznamo štiri tipe presaditev KMC: ABO identično presaditev (krvni skupini darovalca in prejemnika sta enaki) ter »major« (npr. bolnik ima KS O, darovalec pa KS A), »minor« (npr. bolnik ima KS A, darovalec pa KS O) in bidirekciionalno neskladje (npr. bolnik ima KS A, darovalec pa KS B). Pri »major« neskladju ima prejemnik v svoji krvi že prisotna protitelesa proti darovalčevim

eritrocitnim antigenom, zato lahko pri njem pričakujemo podaljšano obdobje slabokrvnosti in odvisnosti od transfuzij, saj lahko prisotna protitelesa zavirajo tvorbo eritrocitov, ki se diferencirajo iz presajenih darovalčevih KMC. Pri »minor« neskladju darovalčevi limfociti tvorijo protitelesa proti bolnikovim eritrocitnim antigenom, kar lahko povzroča skrajšano preživetje preostalih njegovih eritrocitov. Pri bidirekciionalnem neskladju ima bolnik v krvi prisotna protitelesa proti darovalčevim antigenom, darovalčevi limfociti pa tvorijo protitelesa proti bolnikovim antigenom, zato lahko ima bolnik zaplete, značilne tako za »major« kot »minor« neskladje.

Bolniki so zaradi intenzivne kemoterapije slabokrvni ter imajo nizke vrednosti trombocitov, zato pogosto tudi daljše obdobje po presaditvi prejemajo transfuzije koncentriranih eritrocitov in trombocitov. Nekateri bolniki prehodno potrebujejo zaradi hudih okužb, ki so neodzivne na standardno zdravljenje, v obdobju hude nevtropenije (nizko število nevtrofilcev, pomembnih za obrambo pred mikroorganizmi) tudi zdravljenje s transfuzijami koncentriranih granulocitov. Poznavanje krvne skupine darovalca KMC in bolnika je pomembno za optimalno transfuzijsko podporo s krvnimi komponentami v obdobju po presaditvi. Za vsakega bolnika ob presaditvi na podlagi določenih krvnih skupin – v sodelovanju z bolnikovim hematologom – pripravimo navodila za transfuzijsko zdravljenje, ki jih v obdobju po transplantaciji striktno upoštevamo.

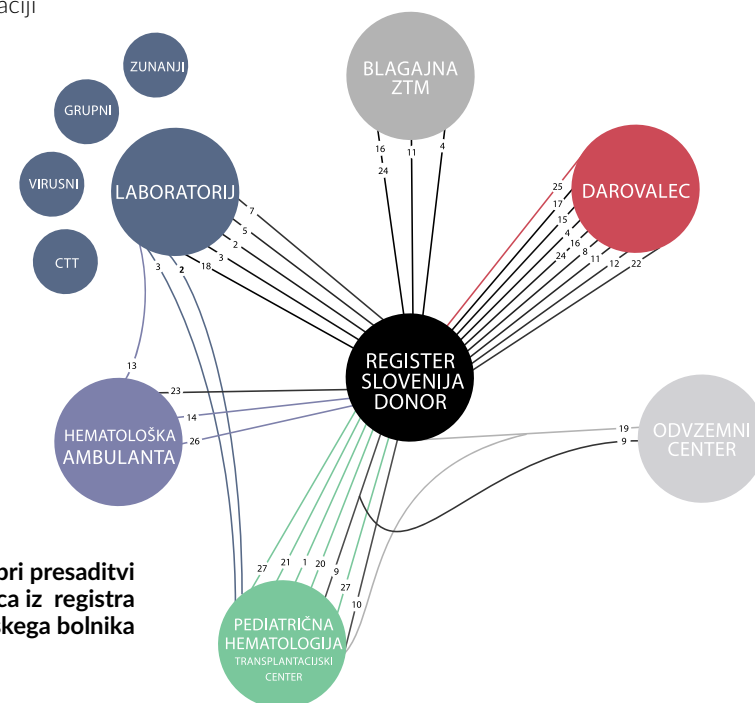
Z izbiro krvnih komponent ustrezne krvne skupine zagotavljamo čim bolj nemoteno dozorevanje krvnih celic in preprečujemo hemolizo.

S pripravkom KMC se lahko na bolnika prenesejo tudi različne okužbe, zato darovalca KMC in bolnika testiramo na prisotnost označevalcev virusnih (HIV, hepatitisa B in C, citomegalovirus), bakterijskih (*Treponema pallidum*, ki povzroča sifilis) in parazitskih (*Toxoplasma gondii*, ki povzroča toksoplazmozo) okužb. Poleg možnosti prenosa okužbe iz darovalca na bolnika je pri bolniku pomembna tudi že prebolela okužba s citomegalovirusom in parazitom toksoplazmoze, saj lahko – zaradi izrazite imunosupresije v obdobju po presaditvi – pride do reaktivacije okužbe in življenje ogrožajočih zapletov.

Kljub številnim zapletom, ki lahko spremljajo alogensko transplantacijo KMC, je presaditev za mnoge bolnike edina pot do ozdravitve.

Obravnava takega bolnika je kompleksna in multidisciplinarna, za dobro zdravljenje pa so nepogrešljive tudi številne diagnostične laboratorijske preiskave, ki jih opravljamo na Zavodu Republike Slovenije za transfuzijsko medicino.

Koordinacijska vloga registra pri presaditvi
krvotvornih matičnih celic darovalca iz registra
SD za slovenskega bolnika





09

“DAJ SE NA SEZNAM” ZA BOLNIKE S KRVNIMI RAKI

Kristina Modic, izvršna direktorica Slovenskega združenja bolnikov z limfomom in levkemijo, L&L

»Občutek, da na svetu obstaja oseba, ki ti lahko reši življenje, je neopisljivo dober. In sama sem imela neizmerno srečo, da se je tista prava oseba odločila za darovanje.«

Vanja Žulič, prejemnica krvotvornih matičnih celic

Slovenski register nesorodnih darovalcev krvotvornih matičnih celic (KMC), Slovenija Donor (SD), predstavlja vsa leta svojega obstoja mnogim bolnikom s krvnimi raki – tako odraslim kot otrokom – edino upanje za preživetje. Povezuje darovalce KMC, njihove prejemnike, strokovnjake različnih medicinskih in ne-medicinskih strok, prizadevne zaposlene v registru in organizacije bolnikov, ki imajo skupna cilja – preživetje bolnikov s krvnimi boleznimi in ozdravitev težkih bolezni. Uresničitev teh ciljev prinaša v življenja mnogih bolnikov in njihovih družin s celega sveta srečo, hvaležnost in možnost za novo življenje, zdravstvenim strokovnjakom pa pomeni pomembno orodje za uspešno delo. Brez registra SD ter njegovega članstva v skupnosti srednje velikih evropskih registrov (GEMS) in svetovnem registru (BMDW) bi marsikatero življenje ugasnilo.

V registru SD že vrsto let odgovorno in prizadevno skrbijo, da se register širi ter se vanj vključuje vedno več mlajših in zdravih prebivalcev Slovenije. Ustreznost darovalčevih KMC za določenega bolnika je tudi geografsko pogojena – obsežnejši domači register daje večje možnosti, da bolnikom najdejo ustreznega darovalca.

V preteklosti so na pobudo bolnikov, njihovih svojcev in organizacij bolnikov na Zavodu za transfuzijsko medicino, transfuzijskih centrih in predvsem organiziranih skupinskih vpisih v lokalnem okolju bolnikov potekale številne velike akcije, ki so pomembno prispevale k širitvi slovenskega registra ter osveščenosti slovenske javnosti o krvnih rakih in pomenu registra SD.

Tudi Slovensko združenje bolnikov z limfomom in levkemijo, L&L, je v preteklosti organiziralo (ali se priključilo organizaciji) kar nekaj skupinskih vpisov v register. Letošnjo pomlad je skupaj z Zavodom Republike Slovenije za transfuzijsko medicino v Ljubljani, zagnalo vseslovensko akcijsko kampanjo “DAJ SE NA SEZNAM”. Gre za glasen poziv, ki usmerja slovensko javnost k vpisu med potencialne nesorodne darovalce KMC. Projekt ima nekaj pomembnih ciljev, in sicer: razširiti register potencialnih darovalcev SD; razbiti tabuje in prepričanja, da je darovanje krvotvornih matičnih celic strašno ter zelo boleče; osvestiti ljudi o preprostosti in varnosti postopka darovanja KMC, ki je napredoval skladno s časom; osvestiti javnost o boleznih, ki se zdravijo s presaditvijo KMC; zagotoviti dolgoročno rast registra ter spodbuditi altruizem med mlajšimi generacijami.

Združenje L&L in ZTM sta od sredine aprila do konca novembra 2017 z izvedbo skupinskih vpisov na slovenskih fakultetah ter s pozivi prek družbenih omrežij, študentskih ustanov, različnih podjetij ter prispevkov v medijih dosegla izjemno ambiciozen cilj – približno 3.000 novih darovalcev za register SD. Da je bil cilj tako rekoč z lahkoto dosežen, gre velika zahvala v prvi vrsti članicam združenja L&L in zaposlenim v registru SD, ki so se ob pomoči prostovoljcev iz vrst študentov ter ob močni podpori Študentske organizacije Univerze v Ljubljani hitro in koordinirano prilagajali razmeram na terenu ter uspešno peljali akcijo proti cilju. Na Štajerskem pa že nekaj let – v času akcije Daj se na seznam pa še pospešeno – deluje projekt Epruvetka, ki izpolnjuje svoje poslanstvo tudi z vpisi študentov mariborskih fakultet v register SD. Prizadevnost, pogum in zanos vseh vključenih so botrovali uspešnim akcijam ter prepoznavnosti tematike v javnosti.

Ob visokem jubileju registra SD se v imenu bolnikov s krvnimi raki iz srca zahvaljujemo vsem sodelavcem registra in ZTM, ki že dolga leta skrbijo za nemoteno delovanje registra ter njegovo rast, s čimer pomembno prispevajo k preživetju bolnikov. Hvala tudi vsem darovalcem KMC, ki so že dobili priložnost darovati celice in so se za ta human korak tudi odločili brez premišljevanja. Zahvala gre veliki družini skoraj 20.000 vpisanih potencialnih darovalcev v register, ki še čakajo na priložnost darovanja. Najlepša hvala tudi vsem strokovnjakom hematologom, ki že dolga

leta skrbijo za razvoj stroke na področju zdravljenja s presaditvijo KMC ter v sodelovanju s strokovnjaki registra SD rešujejo življenje otrok in odraslih bolnikov s krvnimi raki.

Verjamemo v dolgoročno rast registra, nenehen razvoj stroke in veliko srce vseh potencialnih darovalcev v registru SD, zato nas ni strah za prihodnost bolnikov s krvnimi raki.

www.dajsenaseznam.si

www.limfom-levkemija.org



10

TRANSFUZIJSKA MEDICINA V SLOVENIJI

Zametki transfuzijske medicine in krvodajalstva v Sloveniji segajo v obdobje pred drugo svetovno vojno, ko je bilo zabeleženih nekaj primerov direktne transfuzije krvi (iz vene dajalca v veno prejemnika). Med drugo svetovno vojno v Sloveniji ni bilo organizirane posebne transfuzijske službe – če so potrebovali kri, jo je darovalo kar zdravstveno osebje, ki je spremljalo kirurga. Zaradi povečanja potrebe po krvi je bil po koncu druge svetovne vojne pri Centralni vojni bolnici v Ljubljani ustanovljen transfuzijski oddelek, čemur je sledilo ustanavljanje transfuzijskih postaj v ostalih bolnišnicah po Sloveniji.

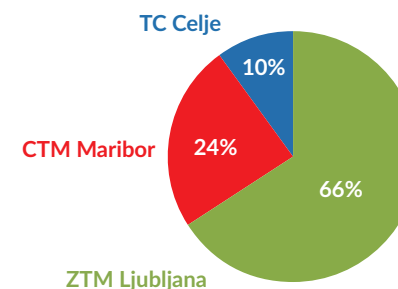
Za začetek organizirane transfuzijske dejavnosti v Sloveniji štejemo 4. junij 1945, ko so na transfuzijskem oddelku v Ljubljani odvzeli in konzervirali prvih 19 steklenic krvi, zato na ta dan praznujemo dan krvodajalstva. Že vse od leta 1953, ko je organizacijo krvodajalstva prevzel Rdeči križ Slovenije, krvodajalci darujejo kri prostovoljno, brezplačno in anonimno. Rdeči križ Slovenije s 56 območnimi združenji Rdečega križa, prostovoljci in podporniki na podlagi javnega pooblastila že vsa leta uspešno pridobiva, motivira, ohranja in izobražuje krvodajalce.

V vseh letih zavidljivega razvoja medicine, nenehnih izboljšav, novosti in širitve dejavnosti ostajajo krvodajalci/dajalci prvi in nenadomestljiv člen v zagotavljanju najboljšega možnega zdravljenja bolnikov s krvjo in pripravi iz krvi.

Osnovno vodilo transfuzijske medicine **je varna, ustrezna in kakovostna kri**. Medicinska stroka se ukvarja s tremi zelo različnimi, a tesno povezanimi in prepletenimi sklopi: s preskrbo s krvjo, laboratorijskimi preiskavami ter zdravljenjem s krvnimi pripravki in celicami. Register nesorodnih darovalcev krvotvornih matičnih celic Slovenija Donor prepleta vse tri.

Preskrba s krvjo se prične z zadostnim številom odgovornih in varnih krvodajalcev, ki so se pripravljene odzvati in darovati kri ter so za vsako državo nacionalno bogastvo. V Sloveniji smo lahko ponosni na uspešno dolgoletno tradicijo krvodajalstva in krvodajalce, ki vsa leta zagotavljajo potrebno količino krvi. Kri lahko darujejo v transfuzijskih ustanovah in na terenskih krvodajalskih akcijah, v okviru organiziranih akcij ali, ko se za prihod na odvzem odločijo sami, lahko tudi na podlagi objavljenih zalog krvi na spletnih straneh ZTM (www.ztm.si).

Delež števila odvzemov krvi
po transfuzijski službi



Število prijavljenih krvodajalcev

Leto	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
ZTM Ljubljana	45.770	46.487	49.788	53.142	52.400	55.036	52.320	49.567	45.144	46.225	49.696
CTD Izola	5.409	5.496	5.377	5.785	6.383	6.843	5.952	5.994	5.861	5.573	5.758
CTD Jesenice	2.372	2.598	3.419	3.472	2.254	2.178	1.969	1.982	2.003	1.905	1.789
CTD Nova Gorica	3.815	3.366	3.752	3.661	3.663	3.886	3.757	3.690	3.613	3.136	3.270
CTD Novo mesto	4.285	4.440	4.746	5.662	6.041	6.846	6.602	6.616	6.586	6.601	6.746
CTD Slovenj Gradec	3.018	2.907	2.840	3.290	3.379	3.328	3.010	2.861	2.873	2.879	2.917
CTD Trbovlje	1.458	1.350	1.477	1.322	1.360	1.318	1.154	993	998	864	861
Skupaj ZTM	66.127	66.644	71.399	76.334	75.480	79.435	74.764	71.703	67.078	67.183	71.037
CTM Maribor	12.578	12.457	13.600	14.726	15.121	15.739	14.823	15.195	15.377	14.948	15.236
ETD Murska Sobota	4.741	4.680	4.929	4.765	4.642	4.687	4.686	4.538	4.366	4.357	4.150
ETD Ptuj	3.296	3.374	3.535	3.638	4.203	4.167	4.276	3.938	3.883	3.911	3.951
Skupaj CTM Maribor	20.615	20.511	22.064	23.129	23.966	24.593	23.785	23.671	23.626	23.216	23.337
TC Celje	9.625	9.900	10.711	11.345	11.051	11.061	10.953	9.863	9.704	9.573	9.263
Slovenija	96.367	97.055	104.174	110.808	110.497	115.089	109.502	105.237	100.408	99.972	103.637

Število odvzemov polne krvi

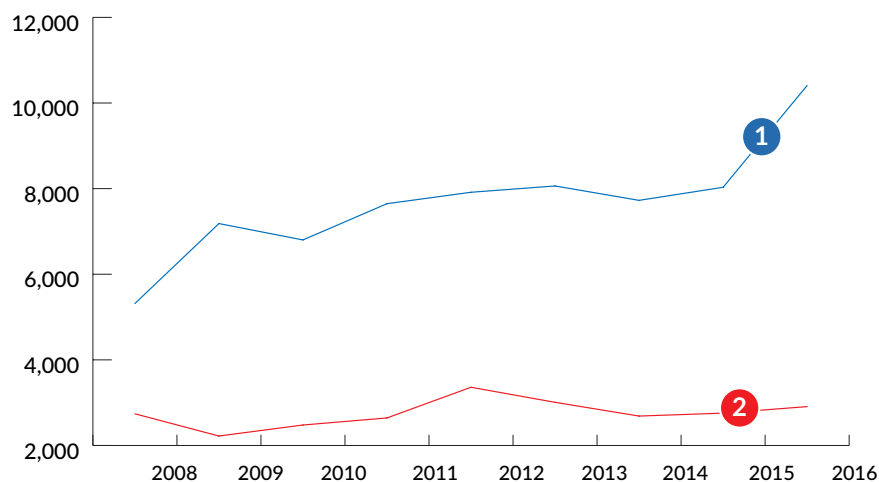
Leto	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
ZTM	56.200	56.529	61.538	64.040	63.872	66.259	62.267	58.916	56.563	55.379	57.538
CTM Maribor	18.419	18.234	19.686	20.819	21.489	21.912	20.942	23.109	21.112	21.030	20.796
TC Celje	9.141	9.340	10.055	10.531	10.240	10.136	9.890	8.611	8.934	8.986	8.662
Slovenija	83.760	84.103	91.279	95.390	95.601	98.307	93.099	90.636	86.609	85.395	86.996

V transfuzijski službi iz odvzete polne krvi pripravimo »**komponente krvi**«. Zdravljenje s komponentami je namreč učinkovitejše in varnejše, saj bolnik prejme le tiste sestavine krvi, ki jih potrebuje. S pomočjo odvzema krvi v zaprt sistem plastičnih vrečk in fizikalnih metod, kot so centrifugiranje in filtriranje, polno kri ločimo na koncentrirane eritrocite, koncentrirane trombocite in sveže zamrznjeno plazmo.

Zaradi zmanjšanja možnosti neželenih učinkov transfuzije koncentriranih eritrocitov izvajamo postopek filtracije krvi (odstranjevanje levkocitov) takoj po odvzemu. Postopek priprave trombocitov v ohranitveni raztopini poteka v zaprtem sistemu, pri čemer se iz krvi odstrani večina levkocitov, v trombocitnem pripravku pa zmanjša količina plazme, kar bistveno zmanjša pogostnost neželenih reakcij po transfuziji.

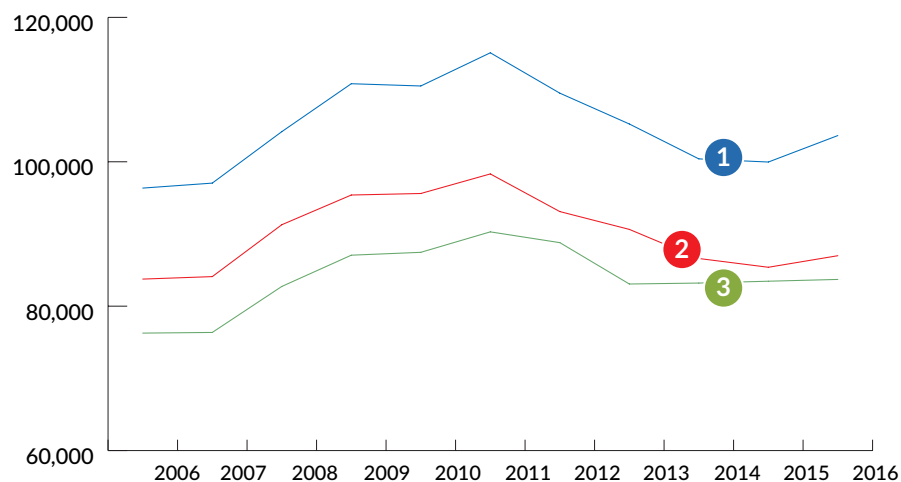
Pomembna prednost novega pripravka trombocitov je tudi ta, da je primeren za nadaljnjo obdelavo s postopkom inaktivacije patogenov, s čimer dodatno zmanjšamo verjetnost prenosa nalezljivih bolezni in septičnih reakcij, do katerih bi lahko prišlo zaradi pomnoževanja bakterij med shranjevanjem trombocitnih pripravkov.

Število izdanih enot koncentriranih trombocitov, pridobljenih iz polne krvi in s postopkom trombofereza



- 1 Število izdanih enot koncentriranih trombocitov, pridobljenih iz polne krvi
- 2 Število izdanih enot koncentriranih trombocitov, pridobljenih s postopkom trombofereza

Prikaz gibanja prijav krvodajalcev, števila odvzemov krvi in izdaj koncentriranih enot eritrocitov



- 1 Prijave krvodajalcev
- 2 Število odvzemov polne krvi
- 3 Število izdanih enot koncentriranih eritrocitov

Število izdanih enot koncentriranih eritrocitov (KES/KEF)

Leto	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Skupaj ZTM	51.280	51.808	55.642	58.584	59.570	60.479	59.909	55.312	53.470	53.727	55.199
Skupaj CTM Maribor	17.205	16.978	19.534	20.443	20.708	22.293	20.827	20.695	21.332	21.403	20.660
TC Celje	7.792	7.583	7.554	8.028	7.173	7.510	8.055	7.062	8.398	8.325	7.843
Slovenija	76.277	76.369	82.730	87.055	87.451	90.282	88.791	83.069	83.200	83.455	83.702

Število izdanih enot koncentriranih trombocitov iz polne krvi (KT)

Leto	2006	2007	2008*	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Skupaj ZTM	18.999	18.073	3.225	4.689	4.569	5.006	5.340	5.551	5.238	5.502	7.561
Skupaj CTM Maribor	4.813	6.581	1.785	2.166	1.816	2.092	2.090	1.997	1.864	1.796	2.135
TC Celje	2.175	2.710	306	329	416	550	485	514	624	733	713
Slovenija	25.987	27.364	5.316	7.184	6.801	7.648	7.915	8.062	7.726	8.031	10.409

* Zlitje

Število opravljenih tromboferez

Leto	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
ZTM Ljubljana	995	1.034	1.345	1.248	1.611	1.724	2.104	1.999	1.915	2.274	2.421
CTM Maribor	249	173	129	127	135	192	239	115	76	49	59
Slovenija	1.244	1.207	1.474	1.375	1.746	1.916	2.343	2.114	1.991	2.323	2.480

Število izdanih enot koncentriranih trombocitov iz trombofereze (KT)

Leto	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Skupaj ZTM	1.868	1.990	2.496	2.098	2.355	2.484	3.120	2.891	2.611	2.714	2.832
Skupaj CTM Maribor	259	177	243	122	122	158	236	117	76	42	76
TC Celje	3	6	1	1	1	1	4	0	0	0	0
Slovenija	2.130	2.173	2.740	2.221	2.478	2.643	3.360	3.008	2.687	2.756	2.908

Enote sveže zmrznjene plazme, ki niso bile uporabljene za klinično zdravljenje bolnikov oz. enote, zbrane s postopkom plazmafereze, uporabimo za pripravo zdravil iz krvi. Plazma se po predpisanih postopkih predela pri izbranem izvajalcu v tujini. Vsa zdravila, izdelana le iz plazme, zbrane v Republiki Sloveniji, se vedno v celoti vrnejo za zdravljenje bolnikov v Sloveniji. Zdravila iz krvi so registrirana in proizvedena skladno z načelom dobre proizvodne

prakse (GMP) in Evropske farmakopeje (Ph. Eur). Z zdravili iz krvi, ki smo jih pridobili iz plazme, zbrane v Republiki Sloveniji, v celoti pokrivamo potrebe zdravljenja hemofilikov s humanimi faktorji strjevanja krvi, medtem ko izdelana količina zdravil s humanim albuminom in humanimi polispecifičnimi imunoglobulini zadostuje le za približno 60 % potreb v Republiki Sloveniji.

Število opravljenih plazmaferéz

Leto	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Skupaj ZTM	1.099	593	430	717	512	711	623	902	100	565	1.919
CTM Maribor	5	17	7	25	65	10	0	0	0	0	0
Slovenija	1.104	610	437	742	577	721	623	902	100	565	1.919

Število izdanih enot sveže zmrznjene plazme

Leto	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Skupaj ZTM	17.588	18.810	17.042	19.775	18.595	19.147	19.143	17.029	13.356	13.461	15.654
Skupaj CTM Maribor	9.881	9.293	9.576	9.124	9.187	9.398	9.354	9.089	8.431	7.127	7.400
TC Celje	2.795	2.850	2.892	2.394	2.097	1.762	2.074	1.767	1.145	1.027	913
Slovenija	30.264	30.953	29.510	31.293	29.879	30.307	30.571	27.885	22.932	21.615	23.967

Bolnikom zagotavljamo varno kri tako s skrbnim izborom krvodajalcev kot ustrezno predelavo in **laboratorijskimi preiskavami**. Med postopki predelave odvzete krvi istočasno potekajo laboratorijski postopki različnih presejalnih testiranj krvi na označevalce okužb, ki se prenašajo s krvjo, in postopki določitve krvnih skupin.

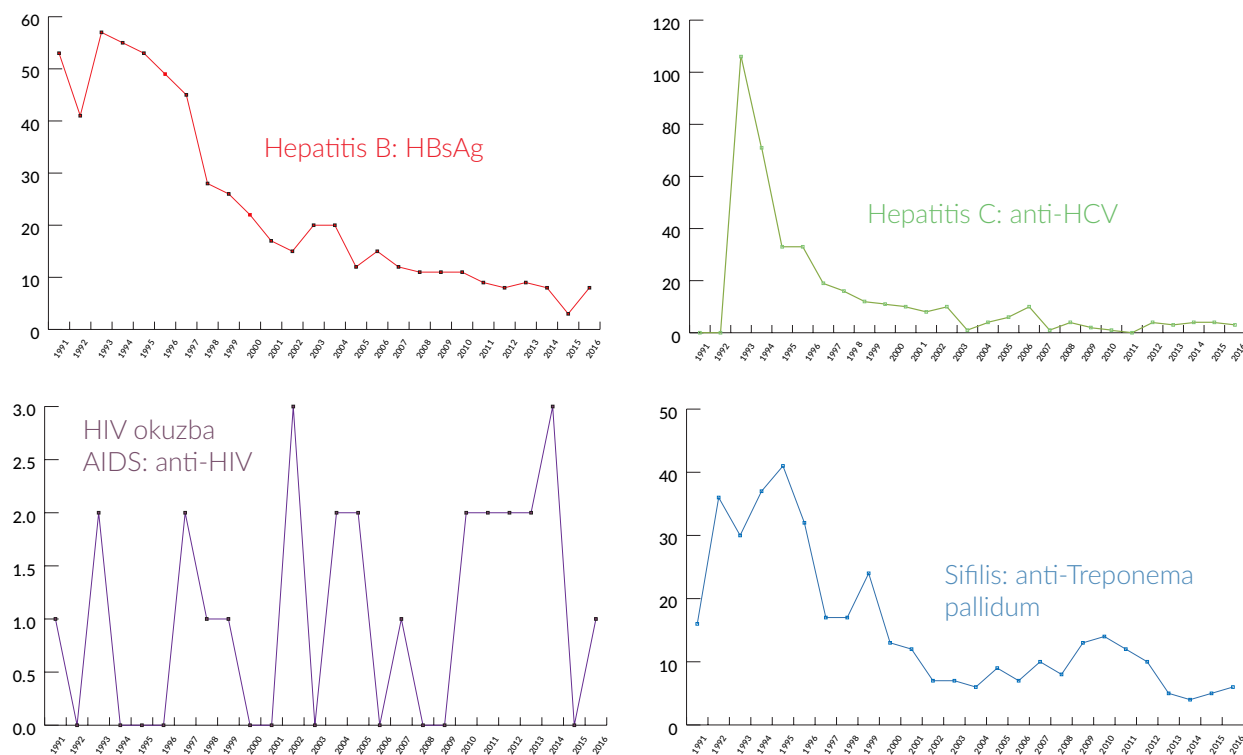
Vsako enoto odvzete krvi testiramo na povzročitelje aidsa, sifilisa ter hepatitisa tipa B in C. Uporabljene metode testiranja so najsodobnejše, licencirane po najstrožjih mednarodnih kriterijih in popolnoma avtomatizirane. Oviro pri zagotavljanju popolne varnosti predstavlja le »diagnostično okno« – obdobje od trenutka okužbe do pojava označevalcev te okužbe, ki ga iščemo s specifičnim testom.

Leta 2007 smo na Zavodu Republike Slovenije za transfuzijsko medicino v Ljubljani – centralizirano za vso Slovenijo – dodatno uvedli presejalno testiranje posameznih odvzetih enot krvi za transfuzijo z metodami za neposredno ugotavljanje prisotnosti virusov (Nucleic Acid Techniques – NAT). Z uporabo te metode močno skrajšamo diagnostično okno, saj lahko okužbo zaznamo bistveno prej, preden se pojavijo posredni serološki označevalci okužb. Testirana kri po metodi NAT je varnejša tudi zato, ker je metoda izjemno občutljiva, omogoča namreč zaznavanje tudi okužb z nizkim virusnim bremenom.

Vsaki odvzeti enoti krvi določimo še antigene krvne skupine ABO in RhD ter antigene sistemov Rh (C, c, E, e) in Kell. Da bi preprečili prenos in škodljivo delovanje nepričakovanih **eritrocitnih** protiteles s plazme dajalca na prejemnika, iščemo eritrocitna protitelesa v vseh enotah z indirektnim Coombsovim testom. Če jih zaznamo, teh enot ne uporabimo za transfuzijo.

Po predelavi in opravljenih testih se krvni pripravki ustrezno shranijo ter so pripravljeni za bolnike.

Pogostnost zaznavanja protiteles vseh označevalcev okužb pri krvodajalcih v obdobju med letoma 1991 in 2016



	Št. odkritih krvodajalcev	Letno povprečje	Pogostnost na 100.000 odvzetih enot	Prevalenca pojavnosti med odvzetimi enotami
Hepatitis B	HBsAg	78	10	10,5/105 1:9.523
	HBV DNA	38	5	5,1/105 1:19.547
Hepatitis C	Anti-HCV	25	3	2,5/105 1:29.711
	Samo HCV RNA	1	0	0,1/105 1:742.770
HIV	Anti-HIV 1/2/0 in p24	12	2	1,6/105 1:61.898
Sifilis	Anti Treponema pallidum	76	10	10,2/105 1:9.773

Pogostnost zaznavanja neustreznih enot krvi zaradi vsebnosti označevalcev okužb med letoma 2008 in 2016

Št. testiranih enot: 742.770

Zdravljenje bolnikov s transfuzijo krvi

Največji porabniki krvi so bolniki z boleznimi krvi in krvotvornih organov (kostnega mozga), bolniki z rakom, bolniki, zdravljeni s transplantacijo organov in kostnega mozga, ponesrečenci ter bolniki, ki potrebujejo kri zaradi operativnih posegov.

Ustreznost krvi bolnikom zagotavljamo z **imunohematološkimi preiskavami**, ki omogočajo varno transfuzijo krvi in presaditev krvotvornega tkiva ter preprečujejo nekatere neželene imunske pojave po transfuziji, transplantaciji in med nosečnostjo.

V idealnih okoliščinah bi bolniku transfundirali kri, ki je med bolnikom in krvodajalcem identična v vseh eritrocitnih antigenih, s čimer bi dodatno zmanjšali možnost imunskega odziva s tvorbo protiteles – senzibilizacije. Zaradi raznolikosti teh antigenov in s tem možnih kombinacij se trudimo transfundirati enote krvi, ki

so najbolj skladne. Skladnost za vsakega bolnika posebej z vsako enoto eritrocitov preverjamo z **»navzkrižnim preizkusom«**. Da bi preprečili neželjeno transfuzijsko reakcijo zaradi nepričakovanih **eritrocitnih** protiteles v plazmi prejemnika, le-te iščemo z indirektnim Coombsovim testom, ki ga naredimo vsakemu bolniku.

Za zagotovitev varnega in učinkovitega zdravljenja bolnikov z eritrociti je potrebno pri določenih bolnikih izbrati identično/skladno kri v imunske pomembnih antigenih.

Serološke preiskave za določanje eritrocitnih, trombocitnih in granulocitnih antigenov ter ugotavljanje trombocitnih in granulocitnih protiteles ter njihove specifičnosti izvajamo samo na ZTM, kjer v zadnjih letih poteka tudi čedalje več **molekularnobioloških preiskav**, ki omogočajo tipiziranje na ravni DNA.

Transfuzijska služba sodeluje tudi v programu **vodenja nosečnosti**, in sicer z imunohematološkimi preiskavami in svetovanjem v

primeru zaščite RhD-negativnih nosečnic, oz. v primeru odkritja prisotnosti nepričakovanih eritrocitnih protiteles pri njih. S temi preiskavami in zaščito s posebnimi protitelesi se je močno zmanjšala umrljivost plodov med nosečnostjo in novorojenčkov.

Na ZTM smo v letu 2017 pripravili nov postopek testiranja krvi nosečnic, pri katerem se z molekularnimi metodami ugotavlja, ali nosečnice s krvno skupino RhD-negativno nosijo RhD-pozitiven plod. Posledično zgolj tem nosečnicam nudimo zaščito s posebnimi protitelesi, kar prepreči okvare ploda.

V sklopu imunohematoloških preiskav smo za bolnike opravili:

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
navzkrižnih preizkusov	118.831	117.364	127.974	133.317	135.766	143.288	136.792	132.575	131.464	130.074	140.616
določitev krvne skupine AB0, RhD in Kell	77.607	79.383	89.955	83.655	74.898	76.789	71.398	66.650	71.892	64.163	64.710
Coombsovih testov	42.232	61.604	62.145	67.842	70.293	90.836	94.270	96.183	94.560	93.392	94.456
specifikacij eritrocitnih protiteles	2.204	2.846	2.599	2.217	1.925	2.553	2.512	2.729	2.607	2.647	2.838
preiskav pred injiciranjem Ig anti-D	4.370	5.023	5.949	6.191	6.624	6.851	8.387	8.553	8.354	8.475	8.984
*trombocitnih preiskav	833	1.067	1.134	1.175	1.152	1.247	1.063	914	962	929	1.061
*granulocitnih preiskav	66	46	65	72	59	459	84	184	181	189	46
*molekularnobioloških preiskav	95	99	176	124	229	351	189	328	439	329	211

* Opravlja ZTM

V **nacionalnih programih presajanja organov in tkiv** sodelujemo z ugotavljanjem tkivne skladnosti. To po eni strani obsega kompleksne preiskave (tipizacijo humanih levkocitnih antigenov (HLA), presejalna testiranja za protitelesa anti-HLA, navzkrižne preizkuse med prejemniki in darovalci organov), ki omogočajo presaditev organov pri bolnikih na čakalnem seznamu neprofitne organizacije za izmenjavo organov Eurotransplant, katere članica je tudi Slovenija. Imunskemu statusu prejemnikov organov sledimo tudi po presaditvi, s čimer sodelujemo pri preprečevanju zavrnitvenih reakcij, ki lahko vodijo do izgube organa.

Po drugi strani z najzahtevnejšo tipizacijo HLA na visoki stopnji ločljivosti, ki jo izvajamo s sekvencioniranjem DNA, pripravimo podlago, na osnovi katere lahko začnemo iskanje tkivno skladnih darovalcev krvotvornih matičnih celic (KMC) za bolnike z mnogimi malignimi in tudi nemaligimi boleznimi.

Z ugotavljanjem prisotnosti določenih genskih različic HLA, ki predstavljajo dejavnike tveganja za nastanek nekaterih avtoimunskih in drugih bolezni, nudimo tudi podporo pri diagnosticiranju le-teh. Močno povezano z ugotavljanjem tkivne skladnosti je delo, ki ga opravljamo v registru Slovenija Donor, saj sta le tkivno skladna bolnik in darovalec KMC ustrezen par na poti do presaditve KMC. Slednjo za področje Slovenije v veliki večini primerov opravimo na ZTM v sklopu terapevtskih storitev.

Transfuzijska medicina se danes širi tudi na **področje terapevtskih storitev** pri bolnikih, kjer postaja del interdisciplinarnega pristopa pri zdravljenju s celicami ter presaditvah tkiv in organov. V skladu z globalnimi trendi je bil na ZTM leta 2014 ustanovljen Oddelek za terapevtske storitve z namenom, da bolnikom zagotovi kakovostne celične pripravke za napredna zdravljenja, kot so odvzemi in transplantacija KMC, zunajtelesna fototerapija, zdravljenje srčnega popuščanja z matičnimi celicami, zdravljenje nekaterih rakavih bolezni (tumorska cepiva), odvzemi granulocitov za zdravljenje imunsko oslabljenih bolnikov, terapevtske levkofereze pri levkemijah ter terapevtski odvzemi polne krvi pri boleznih kopičenja železa in nekaterih drugih boleznih. Ključ za uspešno in učinkovito delo na področju transplantacijske medicine je usklajeno delo strokovnjakov različnih strok.

Velika večina transfuzij poteka brez zapletov, vendar v nekaterih primerih do njih vendarle pride. Z namenom, da bi neželene reakcije in dogodke pri transfuziji krvi spoznali in jih tudi preprečili, zbiramo podatke o zapletih od krvodajalca do prejemnika krvi s sistemom **hemovigilance**.

Strokovnjaki transfuzijske službe znotraj različnih strokovnih organov in združenj tako doma kot tudi v tujini sodelujejo pri oblikovanju strokovnih smernic na področju zdravljenja s krvjo in izdelave zdravil za napredna zdravljenja ter transplantacije

organov in tkiv. Raziskave so pomemben del dejavnosti, s katero razvijamo nove tehnologije, produkte in storitve, ki omogočajo izvajanje varnejših transfuzij krvi in transplantacij, nove celične in tkivne terapije ter izboljšano diagnostiko. Delujemo na področju izobraževanja, kjer svoje znanje in izkušnje širimo ter jih predajamo kolegom in bodočim sodelavcem.

V Sloveniji dosega transfuzijska medicina evropske standarde in merila oskrbe pacientov z zagotavljanjem krvi in krvnih pripravkov ter diagnostičnih in terapevtskih storitev, primerljive z najrazvitejšimi državami sveta. Tudi v prihodnje si bomo prizadevali ohranjati visok nivo storitev in bomo v korist bolnikov sledili novostim, izboljšavam ter znanstvenim raziskavam in razvoju na področju transfuzijske in transplantacijske medicine.

Opravljenе preiskave, testi in storitve, vezani na določevanje tkivne skladnosti

Leto	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Storitve, ki podpirajo transplantacijo organov	8.714	9.103	10.565	9.681	8.591	11.035	10.430	12.770	11.117
Storitve, ki podpirajo transplantacijo KMC	3.214	3.299	3.187	1.735	1.905	1.858	3.005	1.944	1.736
Tipizacija HLA za register Slovenija Donor	1.219	1.348	1.602	2.117	1.499	1.000	3.071	2.306	1.386
Storitve za diagnostiko (avtoimunskih bolezni)	322	395	828	717	408	132	155	74	89
Storitve registra Slovenija Donor	739	656	635	559	264	257	304	227	209

Storitve na ZTM, opravljene v sklopu terapevtskih storitev

Leto	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Avtologni odvzemi krvotvornih matičnih celic	125	107	106	154	147	162	181	177	121	188	153
Alogenski odvzemi krvotvornih matičnih celic	17	23	26	21	25	18	16	14	16	21	28
Granuloferezi			26	27	31	37	84	86	67	95	79
Transfuzije krvotvornih matičnih celic	85	87	86	83	90	79	75	79	69	86	109
Zamrzovanje celic	129	101	107	145	141	148	157	157	130	162	140
Izolacija celic CD34+	3	14	8	16	17	27	39	32	33	37	27
Fotofereze							1	214	446	632	614

Neželene transfuzijske reakcije glede na vrsto reakcij med letoma 2011 in 2016

Reakcija	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Hemoliza	3	7	1	1	2	
GVHD – reakcija presadka proti gostitelju						
TRALI – s transfuzijo povzročena akutna okvara pljuč	1	1	2	1		
TACO – volumska preobremenitev	10	13	9	8	5	11
PTP – posttransfuzijska purpura						
Alergija	57	66	49	58	53	51
Anafilaksija	7	5	3	3		4
NHV – nehemolitična vročinska reakcija	52	60	34	38	53	60
Bakterijska okužba				1		
Virusna okužba	1		3	2	1	2
Hipotenzija		2	1	1	3	
Dispneja	4	3		1	1	1
Drugo	7	5	11	5	1	
Skupaj	142	162	113	118	119	129



KONTAKTNE OSEBE:

ZAVOD REPUBLIKE SLOVENIJE ZA TRANSFUZIJSKO MEDICINO

Šlajmerjeva 6, 1000 Ljubljana
Tel: (01) 543 81 00
www.ztm.si; central@ztm.si

Direktor:

dr. Danijel STARMAN, univ. dipl. ekon.

Strokovna direktorica:

Polonca MALI, dr. med., spec. transf. med.

CENTER ZA TRANSFUZIJSKO MEDICINO UKC MARIBOR

UKC Maribor
Ljubljanska 5, 2000 Maribor
Tel: (02) 321 22 75

Predstojnica:

Lidija LOKAR, dr. med., spec. transf. med.

TRANSFUZIJSKI CENTER SB CELJE

Splošna bolnišnica Celje
Oblakova ulica 5, 3000 Celje
Tel: (03) 423 35 92

Predstojnica:

Janja PAJK, dr. med., spec. transf. med.





Zavod Republike Slovenije
za transfuzijsko medicino
Blood Transfusion Centre of Slovenia