

15 aastat **tüviraku** laborit Põhja-Eesti Regionaalhaiglas



Ilse Rinne
Põhja-Eesti Regionaalhaigla
laboratooriumi kliinilise
immunoloogia osakonna
vanemarst

Tüviraku (TR) labor töötab SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla (PERH) laboratooriumis immunoloogiaosakonna koosseisus alates 2006. aasta jaanuarist. Labori asutamisest on möödunud 15 aastat. Sellest on ajendatud minu artikkel, mis tutvustab vereloome tüvirakkude kasutamist kliinilises praktikas ja TR labori osa selles ravimeetodis.

Eestis on kaks regionaalse tähtsusega ravikeskust, SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla ja Tartu Ülikooli Kliinikum, kus kasutatakse onkohematoloogiliste haiguste ja autoimmuunhaiguste raviskeemis autoloogsete vereloome tüvirakkude (AUVT) siirdamist.

TR labori loomise aluseks oli hematoloogiaosakonna vajadus parandada onkohematoloogiliste haigete ravivõimalusi, teostada kohapeal ravi vastavalt Euroopas aktsepteeritud juhiste ja näidustuste ning tagada patsientidele parim võimalik ravitulemus ja elukvaliteet.

European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) soovitude kohaselt (1, 3) kasutatakse AUVT siirdamist standardse ravipraktikana onkohematoloogiliste haiguste raviskeemis ja valikuvõimalusena mitmete autoimmuunhaiguste ravis.

Ravimresistentsete kasvajakrakkude tekkimise vältimiseks või kiiresti progresseeruva autoimmuunse põletiku kupeerimiseks on vaja rakendada agressiivset ravitaktikat.

Ravis kasutatakse haigusspetsiifilist tsütoreduktiivset ja immuunsupres-

seerivat ravi kõrges doosis. Kõrgdoosis keemiaravi hävitab ühtviisi efektiivselt nii patoloogilised kui ka terved vererakud.

Vereloome taastumine luuüdis võtab aega ja pikk aplaasia (vererakkude puudumine) periood on inimese tervisele ja elule väga ohtlik. Ilma rakulise ja humoraalse kaitseta patsient on dispooneeritud raskele infektsioonile, sepsisele või eluohtlikule verejooksule. Ilma vereloome tüvirakkude siirdamiseta ei ole agressiivne ravi rakendatav.

Vereloome tüvirakke saab koguda luuüdist ja vereringest. Vereringest kogumisele eelneb alati nn mobiliseeriv ravi, mis soodustab tüvirakkude

liikumist luuüdist perifeersesse verre. Autoloogsete tüvirakkude siirdamiseks kogutakse vereloome tüvirakud ainult perifeerses verest. Autoloogse siirdamise puhul on patsient ise nii tüvirakkude doonor kui ka retsipient. Pärast tüvirakkude siirdamist taastub vereloome keskmiselt 10–14 päevaga.

Inimese rakkude, kudede ja elunditega tegelemiseks peab raviasutusel olema Ravimiameti luba. Tegevusloa saamiseks peab kogu protsess vastama Euroopas ja Eestis kehtivatele rakkude, kudede ja elundite hankimise, käitlemise, siirdamise seadustele ja määrustele ning järgima EBMT juhiseid ja standardeid.

EBMT standardravi soovitusel

Hulgimüeloom (MM); mantelrakklümfoom (MCL); mantelrakklümfoomi retsidiiv; difuusse B-suurrakklümfoomi (DLBCL) retsidiiv; follikulaarse lümfoomi (FL) retsidiiv; Hodgkini lümfoomi (HL) retsidiiv; äge müeloidleukeemia-CR1 (keskmise ja kõrge riskiga); lümfoblastlümfoomi retsidiiv.

EBMT kliinilise valiku soovitusel

Krooniline lümfootsüüt leukeemia (CLL); amüloidoos (AL); süsteemne skleroos (skleroderma); hulgiskleroos (MS); süsteemne erütematoosne luupus (SLE); Crohni tõbi; reumatoidartriit (RA).



Tüvirakkude siirdamise meeskond pärast esimest protseduuri 2006. aastal.

1. rida vasakult: dr Mirja Varik (hematoloogiaosakonna juhataja); dr Tõnu Jõgi (keemiaravi arst); dr Viktoria Krjukova (kardioloog); dr Katrin Palk (hematoloog-vanemarst); Eda Laanet (hematoloogiakeskuse õde).

2. rida vasakult: dr Ilse Rinne (laboriarst); dr Meeli Glükmann (laboriarst-vanemarst); dr Soody Kutti (lastehematoloog, Göteborgi Ülikooli Sahlgrenska haigla); Ilona Kruusa (hematoloogiaosakonna vanemõde); insener Ali Andres, dr Sergei Nazarenko (diagnostikakliiniku juhataja); dr Vahur Valvere (onkoloogiakeskuse juhataja); dr Jaak Kutti (hematoloog, Göteborgi Ülikooli Sahlgrenska haigla, võtmeisik Rootsis toimunud TR-alase väljaõppe korraldamisel ja kontaktide loomisel Rootsi kolleegidega).

Pildilt puuduvad Aili Lilleorg (laborispetsialist) ja Mare Eirand (laborant TR laboris).

Interdistsiplinaarne koostöö hematoloogiaosakonna ja labori kliinilise immuunloogia osakonna vahel sai alguse 2005. aastal eesmärgiga luua kõik vajalikud tingimused autoloogsete vereloome tüvirakkude kogumiseks, käitlemiseks, säilitamiseks ja siirdamiseks.

Plaan oli alustada kõrgdoosis keemiaraviga ja autoloogsete vereloome tüvirakkude siirdamisega onkohematoloogilistel patsientidel hiljemalt 2006. aastal. Esmalt tuli leida sobivad ruumid, hankida vajalikud seadmed ja õppida neid kasutama; seejärel koostada protsessi tööjuhendid, luua kvaliteedi tagamise ja jälgimise süsteem, tüviraku infosüsteem, koolitada hematoloogiaosakonnas ja kliinilise immunoloogia osakonnas mõned töötajad tegelema vereloome tüvirakkudega jne.

Personali koolitus toimus Rootsis Göteborgi Ülikooli Sahlgrenska haiglas. Tüviraku labori ülesehitamisel ning kogu projekti seadistamisel ja töösse rakendamisel oli meil tihe koostöö Göteborgi Ülikooli Sahlgrenska haigla verekeskuse, siirdamiskeskuse ja hematoloogiaosakonna kolleegidega.

PERH-i läbirääkimised Ravimiameti ja Sotsiaalministeeriumiga olid edukad ning haigla sai 2006. aastal esialgse loa ning rahalise katte 15 patsiendi raviks (15 AUVT kogumist ja 15 siirdamist). Ravimiameti tegevusluba on kolm korda pikendatud ja viimane luba on nüüd pikaaegne.

Rahvusvahelise EBMT organisatsiooni liikmena on meil kohustus esitada igal aastal AUVT siirdamiste kohta aruanne diagnooside lõikes.

Tegevuse aruanded esitame ka Ravimiametile ja PERH-i transplantatsioonikomiteele.

Tüviraku projekti käivitamine oli hematoloogiaosakonnale ja immuunloogialaborile täiesti uudne kogemus. Lühikese ajaga tuli omandada vajalikud teoreetilised teadmised ja praktilised oskused. Enne esimest protseduuri tegime laboris kogu tüvirakkude käitlemisprotsessi kontrollprotseduuri.

Viimasel hetkel saime reaktiivi tüvirakkude määramiseks läbivoolutsütoomeetril (BD FACS Calibur) ja koos reaktiiviga tuli ka ca 200-leheküljeline juhend uuringu tegemiseks. Nädalavahetus sai veedetud haiglas ja esmaspäeva hommikul, pea tarkust täis, aga kõhus kerge ebalus, alustasime oma esimese reaalse patsiendiga.

2006. aasta 16. jaanuaril algas PERH-is n-ö tüvirakuajastu

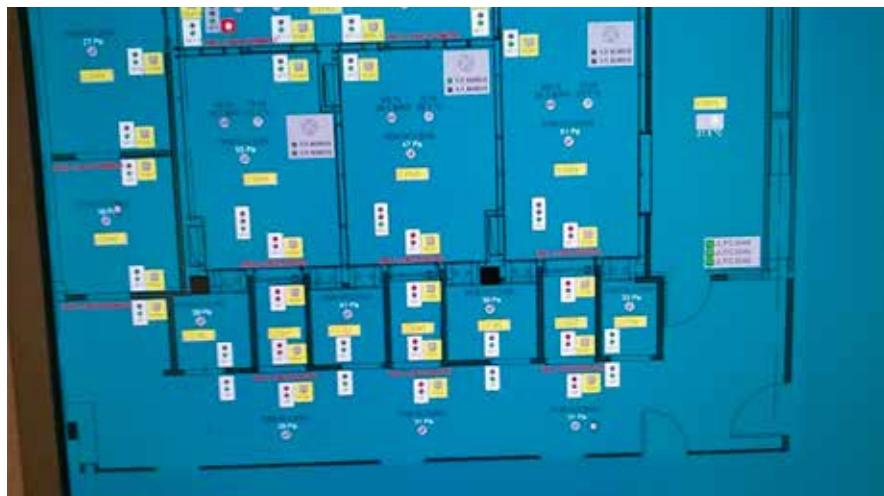
Esimese autoloogsete vereloome tüvirakkude siirdamise päeval tehtud fotol on enamik nendest töötajatest ja koostööpartneritest, kes olid otseselt seotud tüvirakuprojektiga. Mitmekülgne tugi oli ka haigla ja labori juhtkonna, kvaliteediosakonna, vereteenistuse ning inseneride poolt.

Vereloome tüvirakkude käitlemisega ei saa tegeleda, kui pole toimivat kvaliteedisüsteemi, mis tagaks tegevuse stabiilsuse, biovalvsuse ja võimaldaks probleemide korral detailset tagasisaadet kogu protsessile. Ikka selleks, et kindlustada kvaliteetsed AUVT tooted siirdamiseks ja võimalikult ohutu patsiendi käsitus.

Kogu AUVT protsessi kvaliteedisüsteem moodustab ühe osa regionaalhaigla kvaliteedijuhtimissüsteemist. Tüviraku labori kvaliteedisüsteem baseerub lisaks ka laboratooriumi kvaliteedisüsteemil ja vastab "Meditšiini-laborid : kvaliteedi ja kompetentsuse nõuded" EVS-EN ISO 15189:2012 standardile.

Tüviraku labor kasutab AUVT toodete märgistamiseks ISBT 128 standardit ja Eesti rahvuslikku loendit (klassifikaator) ning tüvirakuinfosüsteem (TRI) põhineb Eesti vereteenistuse infosüsteemi tarkvaraarendusel. Infosüsteem võimaldab toodete identifitseerimist ja nende liikumise jälgimist (säilitamiseks, siirdamiseks, akteerimiseks jne).

TR labor on oma praegusel asukohal laboratooriumis 2014. aastast. See on suurepärane, parima võimaliku planeeringuga puhasruumide kompleks. Kõik vajalik on siin ühes kohas. Keskkonna parameetrite (rõhk, temperatuur, niiskus) monitoorimine puhasruumides toimub 24/7 ja krüosügavkülmikute ($-150\text{ }^{\circ}\text{C}$) temperatuuri jälgimise süsteem registreerib katkematult tüvirakkude lõpptoodete säilitustemperatuure kõigis krüosügavkülmikutes ja alarmeerib kõrvalekalletest.



Puhasruumide keskkonnaparameetrite jälgimise süsteem reaalajas.

Autoloogsete vereloome tüvirakkude siirdamisega seotud raviprotseduur

Raviarstid teevad patsientide valiku, kellele on näidustatud kõrgdoosis keemiaravi koos tüvirakkude siirdamisega, ja panevad need patsiendid ootelehele. Ootelehel on tüvirakkude kogumise eeldatav kuupäev ja planeeritava siirdamise kuupäev, samuti kogutud ja siiratud tüvirakkude hulk koos AUVT lõpptoodete arvuga.

Ooteleht on jälgitav ja täidetav hematoloogiaosakonna ja tüviraku labori poolt ning on seega kahe osakonna vahelist koostööd koordineeriv töövahend.



Afereesiseade tüvirakkude kogumiseks.

Vereloome tüvirakkude mobiliseerimine on protsess, kus tüvirakke stimuleeritakse liikuma luuüdist vereringesse. Tavapärastelt on neid seal väga vähe. Mobiliseerimisskeem on haigusspetsiifiline. Selleks kasutatakse vereloome kasvufaktoreid, näiteks granulotsüütide kolooniaid stimuleerivad faktorid (G-CSF) koos keemiaraviga (kemomobilisatsioon) või kombineeritakse ravi Plerixaforiga (soodustab tüvirakkude liikumist luuüdist verre). Perifeerses verest teostatakse tüvirakkude hulga kontrollmõõtmisi. TR-i kogumist alustatakse siis, kui tüvirakkude hulk perifeerses veres on $> 15\text{--}20/\mu\text{L}$.

Autoloogsete vereloome tüvirakkude kogumine perifeerses verest toimub rakuseparaatoriga. Tsentraalveeni kateetri kaudu kogutakse tüvirakud steriilsesse kogumiskotti. Tsentrifuugides jaotab seade vere erinevateks komponentideks ja kogub tüvirakkude fraktsiooni.

Kogumine kestab 4–6 tundi. Vajadusel kogutakse tüvirakke järjestikustel päevadel, keskmiselt 2–3 päeva (maksimaalselt 4 päeva) jooksul. Ühest mobiliseerimisest mitmel päeval järjest kogutud tüvirakke loetakse üheks donatsiooniks. Verehüüvete vältimiseks kasutatakse kogumisel verevedeldajat (tsitrat-ACD – *anticoagulant citric dextrose*).

Kogumine on õnnestunud, kui saadakse planeeritud siirdamiseks soovi-



Labor. Puhasruumide kompleks.



TR mahakülmutamise ja säilitamise ruum.



Kaks vaadet ühest puhasruumist.

tud hulk tüvirakke. Minimaalne tüvirakkude hulk, mis tagab vereloome taastumise, on 2 miljonit CD34+ (vereloome tüviraku marker) rakku/kg patsiendi kehakaalu kohta. Soovitavalt muidugi rohkem – $4-5 \times 10^6$ /kg kohta.

Hulgimüeloomi korral kogutakse tüvirakke enamasti kaheks siirdamiseks, lümfoomi ja autoimmuuhaiguste korral üheks siirdamiseks.

Mõnikord kasutatakse ka nn tandem-siirdamist, kus peale esimest siirdamist tehakse 3–6 kuu jooksul uus siirdamine. Haiguse retsidiivi korral kasutatakse teiseks siirdamiseks säilitatud tüvirakke (vt afereesiseade tüvirakkude kogumiseks, *Spectra Optia Apheresis System*).

Autoloogsete vereloome tüvirakkude käitlemine

TR laboris luuakse ja väljastatakse autoloogse doonori number ja donatsioonikood. Need numbrid on unikaalsed ja seotud autoloogse doonori isikuandmetega. Tüvirakkude hulga (CD34+) kontrollmõõtmisi tehakse perifeersest

TABEL 1. Olulised andmed, mida peab siirdamisdoosi väljastades jälgima.

CD34+ rakkude hulk kg patsiendi kehakaalu kohta	Minimaalne on 2×10^6 /kg
Rakkude elulemus külmutatud AUVT lõpptoodetes	$\geq 65\%$ (EBMT > 50%)
DMSO % AUVT lõpptootes	Lubatud 5–10%
DMSO hulk ühel päeval siiratavas AUVT lõpptoodetes	Lubatud ≤ 1 mL/kg patsiendi kehakaalu kohta
ACD hulk AUVT lõpptootes 1 mL kohta	0,05–0,25 mL
AUVT toodete mikrobialse puhtuse kontrolli tulemus	Aeroobid ja anaeroobid negatiivsed
HBsAg, HBc Ab, HCV Ab, HIV1/2 + Ag, Treponema pallidum Ab	Need uuringud peavad olema tehtud 30 päeva sees enne TR kogumist

verest enne ja afereesiverest pärast tüvirakkude kogumist.

Perifeerse vere andmete alusel otsustatakse AUVT kogumise aeg ja kogutud tüvirakkude hulgast sõltub kogumise kordade arv. TR labor kontrollib doonori ja donatsiooni andmete samasust afereesivere (AUVT esmastootes) vastuvõtmisel ja sellest tehtud AUVT lõpptoodete väljastamisel siirdamiseks.

TR labor koostab TRI-s autoloogse doonori andmekasta, kuhu salvestab kõik olulised andmed kogutud tüvirakkude käitlemisprotsessi kohta ja AUVT lõpptoodete kvaliteedi kohta. AUVT käideldakse TR labori puhasruumis kontrollitud tingimustes ja käitlemisjuhendeid järgides.

Meie käitlemisprotokollis peab AUVT esmastootes leukotsüütide arv olema $\approx 2000 \times 10^8$ /L. Kui see arv on



Tüvirakkude siirdamine.

suurem, siis esmastoodet lahjendatakse albumiinilahusega, ja kui see arv on väiksem, siis kontsentreeritakse tsentrifuugides ja liigne plasmahulk eemaldatakse.

AUVT esmastoodet jagatakse krüokottidesse (taluvad $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$) AUVT lõpptoodeteks ja lisatakse samasuguses koguses dimetüülsulfoksiidi (DMSO) ja albumiinilahuse segu, mis kaitseb rakke külmutamise käigus ja hoiab ära rakkude dehüdreerumise. AUVT lõpptooted külmutatakse $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ni ja säilitatakse krüosügavkülmikutes $-150\text{ }^{\circ}\text{C}$ juures kuni siirdamiseni. Stabiilsel ultramadala temperatuuril säilivad tüvirakud ca 20 aastat. Rakkude elulemust kontrollitakse järgmisel päeval peale külmutamist ja enne siirdamist, kui rakke on säilitatud üle 2–5 aasta.

Enne AUVT siirdamist tehakse nn konditsioneeriv ravi. Kõrgdoosis keemiaravi ehk konditsioneeriva ravi skeemid on haiguspõhised, näiteks hulgimüeloomi korral kasutatakse tavaliselt melfalaani, lümfoomi korral BEAM-skeemi ja KNS-lümfoomi korral MATRix-protokolli ning autoimmunahaiguste korral ASTIS-protokolli (CYC/ rATG) jne.

Autoloogse vereloomet tüvirakkude siirdamine on protsess, kus patsiendilt endalt varem kogutud tüvirakud infundeeritakse tsentraalveeni kateetri kaudu tagasi tema vereringesse. Siirdamine on hädavajalik normaalse luuüdi funktsiooni taastamiseks ja uute vererakkude tekkimiseks.

Rakud siiratakse 24–48 tundi peale kõrgdoosis keemiaravi viimase doosi manustamist. TR laborist väljastatakse siirdamiseks vajalik doos tüvirakkude lõpptooteid, need viiakse vedela lämmastiku transportkonteineriga hematoloogiaosakonda, kus kaks töötajat kontrollivad patsiendi ja AUVT lõpptootede andmete samasust. Siis sulatatakse AUVT lõpptooted ühe koti kaupa sulatusseadmes. Ühe vere koti sulatamiseks kulub ca 5 minutit.

Siirdamist alustades ei oodata, et jäänud veri oleks täielikult sulanud. See



Kaks markantset tüvirakkude käitlemisprotsessis esinenud “veidrust”.

Ulatuslikud verehüübed afereesikotis (ACD-ga kogutud AUVT esmastootes) ja AUVT lõpptoodete külmutamise käigus vererakkude eraldumine plasmast (hüperbilirubiineemiast kollane plasma ühel pool ja pöördel väljasadenenud vererakud. Kahtlus krüoglobulineemialesialgu kinnitust ei saanud). Mõlemal juhul tooted akteeriti.

sulab siirdamise käigus. AUVT lõpp-toote ühe koti siirdamiseks lubatud aeg on 10–20 minutit.

Tüvirakud liiguvad luuüdisse ja vereringesse jõuavad vererakud ca 10–14 päevaga. Autoloogsete tüvirakkude siire on n-ö omaks võetud (*engraftment*), kui neutrofiilide hulk on kolmel päeval järjest $> 1,5 \times 10^9/L$ ja trombotsüüdid $> 20 \times 10^9/L$ (vt siirdamise pilt).

Kõrgdoosis keemiaravi kõrvaltoimetest taastumise ajal on patsient haiglas. Verelooma taastumise ajal on oht raske infektsiooni ja verejooksu tekkele kõige suurem. Hematoloogide hinnangul ca 90% patsientidest siiski mingi infektsiooni saavad. Pärast AUVT siirdamist on verelooma taastumine kiire ja varakult alustatud infektsioonivastase raviga tullakse olukorrast enamasti edukalt välja. Infektsioonita patsiendid saavad profülaktiliselt antibakteriaalset ja seenevastast ravi. Vajadusel antakse lisaks granulotsüütide kasvufaktoreid ja tehakse verekomponentide ülekanded. Ravist täielik taastumine võtab enamasti aega ca 3–6 kuud.

Mõned näited meie esimestest patsientidest, kelle ravis kasutati AUVT siirdamist

Esimene onkohematoloogiline patsient oli 62-aastane naine hulgimüeloomi diagnoosiga aastast 2005. Ta oli üldse esimene patsient PERH-is, kellele tehti 18. jaanuaril 2006 autoloogsete perifeerse vere tüvirakkude kogumine. Kohe esimese korraga õnnestus temalt kätte saada siirdamiseks vajalik kogus tüvirakke ja tema oli ka esimene, kes sai kõrgdoosis keemiaravi koos tüvirakkude siirdamisega sama aasta veebruaris. Patsiendil oli juba kaugele arenenud haigus ja esines mitmete luude koldelist kahjustust ja patoloogilisi luumurde. Patsient suri haiguse retsidiveerumise tõttu 2007. aastal.

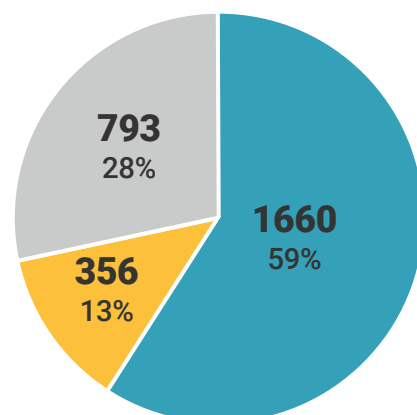
Esimene autoimmuunhaigusega patsient oli 63-aastane naine, kellel oli 2015. aastal diagnoositud süsteemne skleroos. Temal esines kiirelt süvenev naha induratsioon, Raynaud' sündroom, teleangiiektaasia, artralgia, südames kerge

interstitsiaalne fibroos ja progresseeruv düspnoe kopsukahjustusest.

Tüvirakkude kogumine toimus 12. detsembril 2018 ja siirdamine 15. jaanuaril 2019. Patsient taastus ilma komplikatsioonideta. Naha Rodnan-skoor oli enne ravi ja AUVT siirdamist 17/51 ning paranes märkimisväärselt kahe nädalaga, kui oli Rodnan-skoorile 5/51. Nahk muutus elastseks ja patsient rõõmustas iga tekkinud kortsu üle. Kopsuleid ("mattklaas"-varjustus) ja südamekahjustus (interstitsiaalne fibroos) taandusid aastaga.

Alates 2021. aastast on patsient hakanud uuesti kurtma suuremat õhupuudust. Patsient ei saanud haigusspetsiifilist ravi kuni hospitaliseerimiseni 2022. aastal (südame- ja kopsufunktsiooni uuringuteks).

Esimesel hulgiskleroosiga (MS, progresseeruv vorm) patsiendil, 30-aastaselt naisel, koguti tüvirakud 8. juulil 2019 ja siirati sama aasta septembris. Tema puhul võib öelda, et paranemine oli aeglane ja tagasihoidlik. Need haigusest tekkinud muutused, mis olid juba olemas, ei taandunud ega ka süvenenud. Uusi koldeid ajus pole tänaseni lisandunud. Praegu on patsiendi seisund stabiilne.



- AUVT siiratud tooted
- Akteeritud tooted
- AUVT säilitatud tooted

JOONIS 1. 2006–2021 TR laboris tehtud, siirdamiseks väljastatud, säilitatud ja akteeritud AUVT lõpptooted (2809).

Hemofagotsütaarne sündroom. See on tänaseni ainus raske kõrvaltoime juhtum, millest sai teavitatud Ravimi-ametit ja koostatud rakkude ja kudede siirdamise raske kõrvaltoime uurimise aruanne.

Naispatsiendil (66 a) koguti tüvirakud 25. jaanuaril 2017 ja pärast konditsioneerivat ravi siirati 9. märtsil 2017.

Oodatavat vereloomerakkude taastumist ei järgnenud. Tegemist oli väga harva esineva autoloogsete verelooma tüvirakkude siirdamise kõrvaltoimega, kus siirikut ei võetud omaks hemofagotsütaarse sündroomi tekkimise tõttu.

AUVT siirdamise järgne hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoosi (HLH) diagnoos põhineb kindlatel diagnostilistel kriteeriumidel. Sellel patsiendil oli täidetud viis diagnostilist kriteeriumi kaheksast ja see oli HLH diagnoosiks piisav.

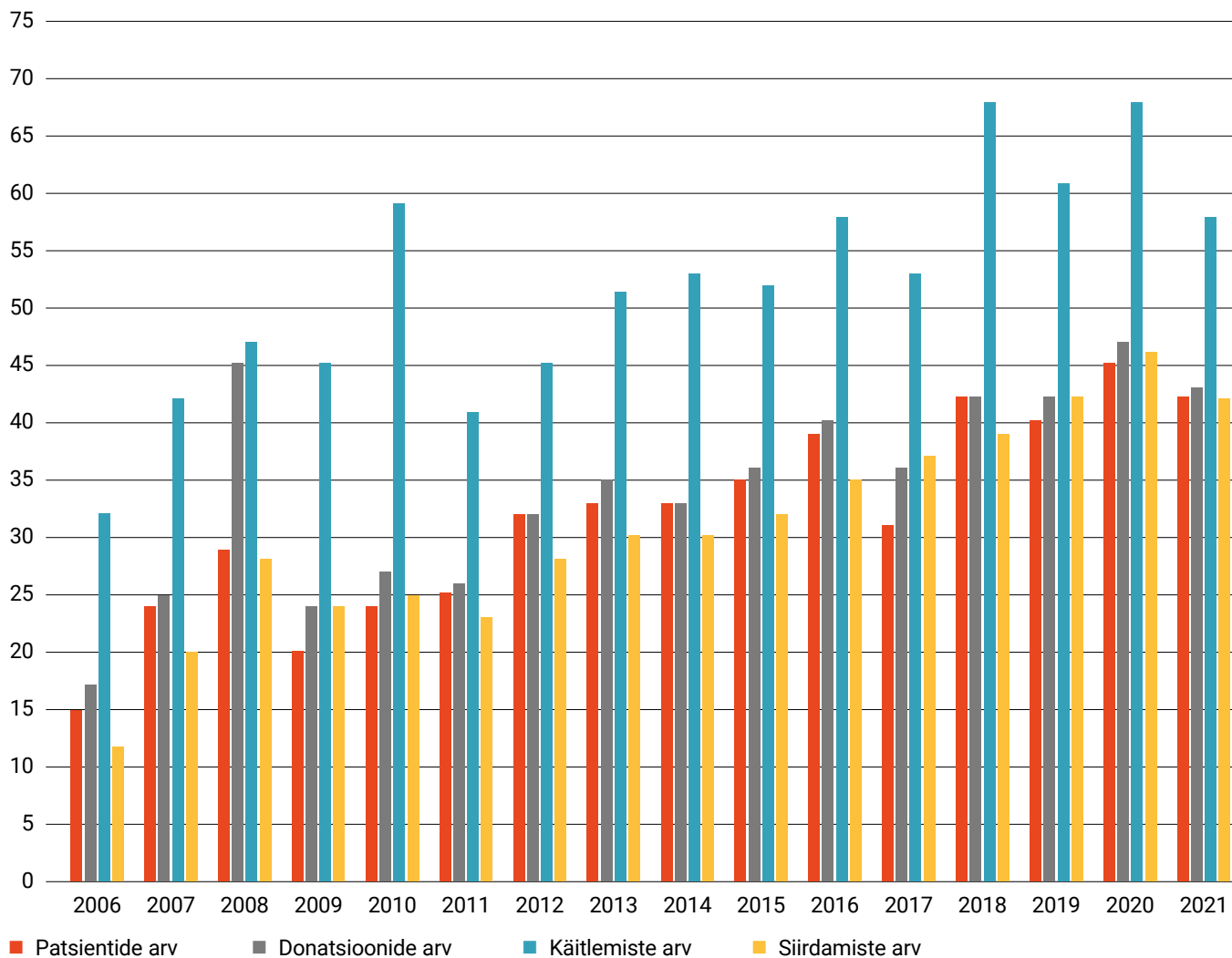
Ennetusmeetmeid selle sündroomi vältimiseks praktiliselt pole. Soovitatud ravimeetmed ei ole sellisel juhul enamasti efektiivsed ja kahjuks on letaalne lõpe ca 100%.

Tüviraku labori tegevuse andmed

Aastatel 2006–2021 on tüviraku laboris väljastatud 502 unikaalset autoloogse doonori numbrit ja 546 autoloogse donatsiooni koodi, tüvirakkude käitlemise on tehtud 833 korda ja AUVT lõpptooteid väljastatud 493 siirdamiseks. Krüosügavkülmikutes on praegu 793 toodet ja akteeritud on 356 toodet.

Akteerimise peamine põhjus on olnud patsiendi surm ja enamasti on olnud tegemist teiseks (vahel ka kolmandaks) siirdamiseks säilitatud toodetega. Meie kaks kõige vanemat patsienti, kellel kasutati verelooma tüvirakkude siirdamist, olid 75-aastased.

Meie kõige madalama tüvirakkude elulemusega (63%) siiratud AUVT lõpptooted tagasid patsiendi verelooma taastumise ilma probleemideta. Kõige pikema säilitusajaga AUVT lõpptooted, mida me seni siiranud oleme, on



JOONIS 2. Ülevaade TR tegevustest aastate lõikes vahemikus 2006–2021.

olnud 11 aastat vanad ja tüvirakkude elulemuse protsent neis polnud aastatega langenud.

Autoloogsete vereloome tüvirakkude siirdamised

Kõrgdoosi keemiaravi ja autoloogsete perifeerse vere tüvirakkude siirdamist on PERH-is standardravina kasutatud:

- Hodgkini lümfoomi ja mitte-Hodgkini lümfoomi (nt difuusne B-suurrakklümfoom) keemiaravile tundliku retsidiivi korral või kui on primaarne refraktaarne haigus,
- mantelrakklümfoomi korral esmavaliku ravina ja keemiaravile tundliku retsidiivi korral,
- lümfolblastlümfoomi, Burkitti lümfoomi ja follikulaarse lümfoomi

keemiaravile tundliku retsidiivi korral,

- hulgimüeloomi korral esmavaliku ravina nooremaealiste patsientidele (vanus < 70 aastat) ja retsidiivi korral,
- plasmarakuliste kasvaja, primaarse amüloidoo (AL) korral esmavaliku ravina,

- soliidtuumoritest idurakuliste kasvaja (testise kartsinoom) puhul, kui on keemiaravile tundlik retsidiiv.

Meil on olnud üheksa autoimmuunhaigusega patsienti, neist kolm hulgiskleroosiga (MS), viis süsteemse



Autoimmuunhaiguste raviefekt on parim aktiivse põletiku faasis ja tagasihoidlik või puudub, kui aktiivset põletikku pole ning on juba tekkinud pöördumatud organite, kudede kahjustused.

TABEL 2. 2006.–2021. aastatel tehtud siirdamised diagnooside lõikes.

	Lüm-foom	Müe-loom	Amüloi- doos	Testise kartsinoom	Aju lümfoom	Hulgi- skleroos	Süsteemne skleroos/KS
2006	1	11	–	–			
2007	6	14	–	–			
2008	11	17	–	–			
2009	10	14	–	–			
2010	4	19	–	2			
2011	5	17	–	1			
2012	13	13	–	1	1		
2013	7	22	1	–			
2014	14	15	–	–	1		
2015	12	20	–	–	–		
2016	14	20	1	–	–		
2017	14	23	–	–	–		
2018	14	22	2	1	–		
2019	10	29	–	–	1	1	1
2020	16	25	2	1	–	1	1
2021	7	26	2	1	1	1	4
Kokku	158	307	8	7	4	3	6

TABEL 3. Vereloometüvirakkude siirdamise edasilükkamise või ravist loobumise põhjused.

Põhjus	Patsientide arv
Ei mobiliseerinud siirdamiseks piisavalt tüvirakke	25
Tehti uus vereloometüvirakkude mobiliseerimine	24
Tüvirakud jäeti siirdamiseks II remissiooniks (nt hea esmane keemiaravi vastus)	26
Keeldus edasisest ravist	2
Suri enne esimest siirdamist	4
Loobuti kõrgdoosi keemiaravist ja TR siirdamisest (haiguse progressioon, raske kaasuv haigus, raske üldseisund, psüühiline seisund, sekundaarne pahaloolumiline kasvaja, teise raviviisi kasuks otsustamine (kiiritusravi, luuüdi siirdamine, konservatiivne ravi jt))	20

skleroosiga (SSc) ning üks kattuva sündroomiga (KS) müosiit/SSc. Viis patsienti üheksast sai ravi 2021. aastal.

Esimene TR siirdamine on tavaliselt (70–80% juhtudest) samal aastal, mil rakud kogutakse.

Kokkuvõtteks

Kõrgdoosis keemiaravi ei saa kasutada patsientide ravis ilma vereloometüvirakkude siirdamiseta.

Pärast vereloometüvirakkude siirdamist taastub vereloomet ca 10–14 päevaga, seega lüheneb vererakkude aplaa-

sia periood ja väheneb võimaliku raske infektsiooni või verejooksu oht.

Kõrgdoosis keemiaravi hävitab efektiivselt patoloogilised vererakud (onkoloogilised ja autoagressiivsed) ja annab parema ravitulemuse, pikema remissiooni ning parema elukvaliteedi.

Autoimmuunhaiguste raviefekt on parim aktiivse põletiku faasis ja tagasihoidlik või puudub, kui aktiivset põletikku pole ning on juba tekkinud pöördumatud organite, kudede kahjustused.

Ravi tulemust parandavad ka uue põlvkonna keemiaravimid, mis on tõhu-

sama ravitoimega ja vähemate kõrvaltoimetega.

AUVT patsientide, käitlemist ja siirdamiste arv PERH-is on aastate jooksul suurenenud 2–3 korda ja autoimmuunhaigustega patsientide ravis hakkasime tüvirakkude siirdamist kasutama 2018. aastal.

15 aastat kestnud koostöö hematoloogiaosakonna ja tüviraku labori vahel on hästi laabunud. Kummaldi osapool on tüvirakuprojektis oma eraldiseisev tegevus- ja vastutusala ning erioskustega personal, aga eesmärk on meil ühine – ravida tänapäevasel viisil ja efektiivselt onkohematoloogilisi ja agressiivse kuluga autoimmuunhaigusi põdevaid patsiente ning saada haigusele parim võimalik ravivastus. 🌟

Kasutatud kirjandus

1. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N. Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. The EBMT Handbook, 2019
2. Sharrack B, Saccardi R, Alexander T, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation and other cellular therapy in multiple sclerosis and immune-mediated neurological diseases: updated guidelines and recommendations from the EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of EBMT and ISCT (JACIE). Published online: 26 September 2019. Bone Marrow Transplantation (2020) 55:283–306. <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0684-0>
3. Snowden JA, Saccardi R, Allez M, et al. Haematopoietic SCT in severe autoimmune diseases: updated guidelines of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. EBMT Autoimmune Disease Working Party (ADWP), Paediatric Diseases Working Party (PDWP). Bone Marrow Transplant. 2012; 47(6): 770–790, doi: 10.1038/bmt.2011.185, indexed in Pubmed: 22002489.
4. Duarte RF, Labopin M, Bader P, et al. European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. Bone Marrow Transplant. 2019; 54(10): 1525–1552, doi: 10.1038/s41409-019-0516-2, indexed in Pubmed: 30953028.