

# Izazovi sestrinstva u skrbi za bolesnika liječenog CAR-T stanicama

---

**Družinić, Vesna**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:407368>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-27**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**  
**SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA**

**Vesna Družinić**

**Izazovi sestrinstva u skrbi za bolesnika  
liječenog CAR-T stanicama**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2020.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA**

**Vesna Družinić**

**Izazovi sestrinstva u skrbi za bolesnika  
liječenog CAR-T stanicama**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2020.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, na Zavodu za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Zagreb, pod vodstvom prof.dr.sc. Igora Aurera i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019/2020.

## Popis i objašnjene kratice korištenih u radu:

- APTV - aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme
- B-ALL - akutna limfocitna leukemija B stanica
- CAR-T - T stanica s kimeričnim antigenskim receptorom, engl. *chimeric antigen receptor T cell*
- CD 3 - T stanični ko-receptor koji sudjeluje u aktiviranju citotoksične T stanice
- CD 19 - B- limfocitni antigen, transmembranski protein
- CRP - C-reaktivni protein
- CRS - sindrom otpuštanja citokina, engl. *Cytokine release syndrome*
- CT - Kompjuterizirana tomografija
- DLBCL - difuzni B – velikostanični limfom
- EBMT - Europsko društvo za transplantaciju koštane srži, engl. *European Society for Blood and Marrow Transplantation*
- ECOG - američka kooperativna grupa koja je definirala općeprihvaćenu ljestvicu za procjenu općeg tjelesnog stanja pacijenta, engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*
- EEG - elektroencefalografija
- EKG - elektrokardiogram
- EMA - Europska agencija za lijekove, engl. *European Medicines Agency*
- FDA - Uprava za hranu i lijekove, engl. *Food and Drug Administration*
- GUK - glukoza u krvi
- HLH/MAS - hemofagocitna limfohistiocitoza / sindrom aktivacije makrofaga
- ICANS - neurološka toksičnost, engl. *Immune effector cell-associated*

*Neurotoxicity Syndrome*

- ICE - alat za procjenu neurološke toksičnosti, encefalopatije, engl. *Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy*
- ISCT - Međunarodno društvo za staničnu terapiju, engl. *International Society For Cellular Therapy*
- JACIE - Zajednički akreditacijski odbor Europskog društva za transplantaciju koštane srži i Međunarodnog društva za staničnu terapiju koji brine o standardima za prikupljanje, obradu i primjenu transplantata koštane srži, engl. *Joint Accreditation COmmittee ISCT- EBMT*
- K - kalij
- KBC - Klinički bolnički centar
- KKS - kompletna krvna slika
- Na - natrij
- PV - protrombinsko vrijeme
- REMS - strategija procjene i ublažavanje rizika, engl. *Risk Evaluation and Mitigation Strategies*

# IZAZOVI SESTRINSTVA U SKRBI ZA BOLESNIKA LIJEČENOG CAR-T STANICAMA

Vesna Družinić

## Sažetak

Terapija lijekom tisagenlecleucel, odnosno primjena T limfocita s kimeričnim receptorom za antigen, CAR–T stanice, pruža novu priliku bolesnicima s određenim tipovima uznapredovale, refraktorne ili recidivirajuće akutne limfoblastične leukemije i B-velikostaničnog limfoma, a pred medicinske sestre odjela na kome se liječe postavlja brojne izazove.

Iako medicinske sestre koje se skrbe za hematološke bolesnike liječene kemoterapijom i transplantacijom koštane srži imaju znanje, vještine i kompetencije da pruže sveobuhvatnu skrb bolesnicima koji primaju CAR-T staničnu terapiju, moraju proći obuku za procjenu i ublažavanje rizika (REMS), kako bi zadovoljile zahtjeve koji se pred njih postavljaju.

Nova terapija s jedinstvenim nuspojavama, potrebama za procjenom i dokumentiranjem stanja bolesnika, postupak primjene infuzije CAR-T stanica, edukacija pacijenta, obitelji ili skrbnika, brzo prepoznavanje hitnih stanja kod bolesnika, sve su to izazovi s kojima se susrećemo u skrbi za bolesnika liječenog CAR-T stanicama. Izrada jedinstvene sestrinske dokumentacije za praćenje nuspojava liječenja je jedan od ključnih sestrinskih izazova koji je omogućio izradu kvalitetnog plana sestrinske skrbi. Kvalitetnim odgovorom na ove izazove medicinske sestre imaju jednu od ključnih uloga u ishodu liječenja bolesnika CAR-T stanicama.

Možemo reći da izazovi u skrbi za bolesnika liječenog CAR-T stanicama za medicinske sestre predstavljaju umijeće sadašnjosti i veliki izazov u budućnosti.

**Ključne riječi:** akutna limfoblastična leukemija, CAR-T stanice, difuzni B-velikostanični non-Hodgkin limfom, nuspojave, dokumentacija.

# CHALLENGES FOR NURSES CARING FOR PATIENT TREATED WITH CAR-T CELLS

Vesna Družinić

## Summary

Treatment with the drug tisagenlecleucel, i.e. CAR–T cells, offers a new opportunity to patients with certain types of advanced, refractory or relapsing acute lymphoblastic leukemia and B-large cell lymphoma and poses multiple challenges to nurses working on units where these patients are treated.

Despite the fact that nurses caring for hematological patients treated with chemotherapy and bone marrow transplantation have knowledge, skills and competencies to offer comprehensive care to patients receiving CAR-T cell therapy, they have to be trained in risk evaluation and mitigation strategies (REMS) in order to fulfill the demands placed before them.

This new therapy with unique side-effects, needs for assessment and documentation of patient's condition, CAR-T cell infusion procedure, education of patients, their families and caregivers, rapid recognition of medical emergencies in patients, are all challenges we face in caring for patients treated with CAR-T cells. Creation of a unique nursing documentation for follow-up of side-effects is one of the main challenges enabling the creation of a good nursing care plan.

We are therefore justified in stating that challenges in care for CAR-T cells treated patients represent nursing skills of present and major challenges of the future.

**Key words:** acute lymphoblastic leukemia, CAR-T cells, diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma, side effects, documentation



## Sadržaj:

Sažetak

Summary

1. UVOD.....	1
2. PRIMJENA T LIMFOCITA S KIMERIČNIM RECEPTOROM ZA ANTIGEN.....	3
2.1. Probir bolesnika i postupak odobravanja liječenja CAR-T staničnom terapijom...4	
2.2. Leukafereza .....	5
2.3. Terapija premošćenja .....	6
2.4. Limfodeplecijska kemoterapija .....	7
2.5. Primjena CAR-T stanica .....	8
2.6. Komplikacije liječenja CAR-T stanicama .....	9
2.6.1 Sindrom otpuštanja citokina - CRS .....	9
2.6.2. Neurološka toksičnost - ICANS .....	11
2.6.3 Sindrom lize tumora .....	13
2.6.4. Infekcije .....	14
2.6.5. Kasne komplikacije .....	14
3. SESTRINSKA SKRB ZA BOLESNIKA LIJEČENOG T LIMFOCITIMA S KIMERIČNIM RECEPTOROM ZA ANTIGEN.....	15
3.1 Edukacija bolesnika .....	16
3.2. Sestrinska skrb prije i tijekom infuzije CAR-T stanica .....	18
3.2.1. Primjena CAR-T stanica i nadzor bolesnika .....	21
3.3. Sestrinska skrb nakon infuzije CAR-T stanica .....	22
3.3.1. Sestrinska skrb za bolesnika kod CRS-a .....	23

3.3.2. Sestrinska skrb za bolesnika kod ICANS-a .....	25
3.3.3. Skrb za bolesnika nakon otpusta iz bolnice .....	29
4. ZAKLJUČAK .....	30
5. ZAHVALE.....	32
6. POPIS LITERATURE.....	33
7. ŽIVOTOPIS.....	37

## 1. UVOD

Tijekom posljednjih godina za hematologiju i hematologe širom svijeta došla su uzbudljiva vremena napretka i inovacija u liječenju hematoloških malignih bolesti. Godinama su temelji liječenja malignih bolesti bili kirurgija, kemoterapija i terapija zračenjem, ali proteklih nekoliko godina, imunoterapije koje koriste sposobnost imunološkog sustava pacijenta da napadne stanice raka, pojavile su se kao peti stup liječenja, kako je nazivaju mnogi znanstvenici. Imunoterapija ili stanična terapija, novi je pristup liječenju raka u kojem se koriste vlastite imunološke stanice tijela koje se bore protiv infekcije, kako bi ubijale stanice raka. Tijekom godina riješili su se mnogi problemi vezani uz ovu vrstu liječenja, uključujući: kako omogućiti efektorskim stanicama da prepoznaju maligne stanice, kako razvijati stanice u laboratoriju na način da ih je sigurno vratiti u tijelo pacijenta te kako programirati stanicu koja će nastaviti rasti u tijelu više od nekoliko dana, a zatim ostati u tijelu dulje vrijeme da bi nastavila dugoročno nadzirati pacijentovu bolest. Primjena T limfocita s kimeričnim receptorem za antigen (CAR-T) primjer je napredne imunoterapije, koja uključuje prikupljanje pacijentovih T-stanica, njihovo genetičko modificiranje i ponovno vraćanje pacijentu, čija upotreba pacijentima s prethodno neizlječivim rakom pruža novu nadu (1) .

U 2017. godini dvije su CAR-T stanične terapije odobrene od strane američke Uprave za hranu i lijekove (FDA)- Prva je tisagenlekleucel (Kymriah®) (2). To je genetički modificirana autologna imunoterapija T- stanicama usmjerenima na CD19. Trenutno je indicirana za dvije skupine bolesnika: one do 25 godina starosti s akutnom limfoblastičnom leukemijom B- stanica kod drugog ili kasnijeg recidiva i za liječenje odraslih osoba s recidivirajućim ili refraktornim difuznim B–velikostaničnim limfomom (DLBCL) nakon dvije ili više linija sistemske terapije. Druga takva terapija odobrena od FDA je aksikabtagen cileukel (Yescarta®) koja je indicirana za liječenje odraslih osoba s recidivirajućim ili refraktornim velikim B–staničnim limfomom nakon dvije ili više linija sistemske terapije, za DLBCL koji nastaje transformacijom folikularnog limfoma i za primarni medijastinalni B–velikostanični limfom (4). Obje terapije je u međuvremenu odobrila i Europska agencija za lijekove (EMA).

Kao i kod svih terapija za liječenje hematoloških malignih bolesti, tako i prilikom primjene terapije CAR-T stanicama mogu se javiti zabrinjavajuće i po život opasne komplikacije. Zbog toga multidisciplinarni tim koji sudjeluje u primjeni CAR-T stanične

terapije, a koji se sastoji od liječnika hematologa, transfuziologa, neurologa, medicinskih sestara s iskustvom skrbi za hematološke bolesnike, osoblja jedinice intenzivnog liječenja i farmaceuta, moraju biti uključeni u edukacijski program plana upravljanja rizicima i moraju biti osposobljeni za zbrinjavanje bolesnika, ako se tijekom liječenja pojave po život opasne komplikacije (5). Centar za liječenje CAR-T staničnom terapijom trebao bi biti akreditiran od strane Fondacije za akreditaciju stanične terapije u Sjedinjenim Američkim Državama ili zajedničkog akreditacijskog odbora (JACIE) - Međunarodnog društva za staničnu terapiju (ISCT) i Europskog društva za transplantaciju koštane srži (EBMT) u Europi. Dobivanje akreditacije potvrđuje njegovu izvrsnost u ispunjavanju specifičnih standarda koji između ostalog sadrže standardne operativne postupke za prepoznavanja nuspojava povezanih s infuzijom CAR-T stanica, pružanje stručne i brze skrbi kod životno ugroženih bolesnika, dostupnost lijekova za liječenje komplikacija i razrađeni sustav označavanja koji jamči identifikaciju i sljedivost proizvoda od prikupljanja do proizvođača i nazad do centra liječenja (6,7,8). U svim tim ključnim područjima postoji potreba za odgovarajućim osobljem i edukacijom, zadovoljavajućom razinom kompetencije, ovjerenim postupcima i učinkovitom komunikacijom.

Medicinske sestre koje se skrbe za hematološke bolesnike liječene kemoterapijom i transplantacijom koštane srži imaju znanje, vještine i kompetencije da pruže sveobuhvatnu skrb bolesnicima koji primaju CAR-T staničnu terapiju. Specijalizirane hematološke sestre educirane su za prepoznavanje i upravljanje onkološkim hitnim slučajevima, uočavanje i upravljanje nuspojavama liječenja, primjenu krvnih pripravaka i kemoterapiju, što ujedno zadovoljava potrebe programa CAR-T stanične terapije. Dodatno bi se trebale usmjereno educirati o postupku primjene infuzije CAR-T stanicama, prepoznavanju, procjeni i upravljanju jedinstvenim nuspojavama, kao što je sindrom otpuštanja citokina (CRS) i neurološka toksičnost (ICANS), te vođenje jedinstvene sestrinske dokumentacije izrađene za potrebe bolesnika liječenih CAR-T stanicama (2,9). One također moraju proći obuku za procjenu i ublažavanje rizika (REMS), osmišljen kako bi pomogao smanjiti pojavu i/ili ozbiljnost određenih ozbiljnih rizika, informiranjem i edukacijom za sigurnu upotrebu lijeka, kako bi korist od lijeka nadmašila s njim povezane rizike (3,5,9). Medicinske sestre izradom kvalitetnog plana sestrinske skrbi, stručnošću i edukacijom bolesnika, igraju ključnu ulogu u ishodu liječenja bolesnika CAR-T stanicama.

## 2. PRIMJENA T LIMFOCITA S KIMERIČNIM RECEPTOROM ZA ANTIGEN

Okosnicu terapije T limfocita s kimeričnim receptorom za antigen (CAR-T stanice) čine T-stanice koje su genski modificirane tako da mogu prepoznati i napasti tumorske stanice. T limfociti – glavni nositelji stanične imunosti uzimaju se iz bolesnikove krvi putem leukaferoze, te se pomoću lentivirusa genetski modificiraju *ex vivo* tako da proizvode na svojoj površini receptore zvane kimerični receptor za antigen ili CAR. Kimerični receptor za antigen omogućuje T stanicama da prepoznaju i vežu se na specifičan protein ili antigen tumorske stanice (1,10). Nakon što su T stanice genetski promijenjene, uzgajaju se u laboratoriju na stotine milijuna te se putem infuzije vraćaju bolesniku. Prije same infuzije Car-T stanicama bolesnik može primiti limfodeplecijsku kemoterapiju. Nakon infuzije CAR-T stanica, genetskim inženjeringom modificirane stanice se u tijelu bolesnika dalje umnažaju i uz pomoć svog receptora, prepoznaju i ubijaju stanice raka koje nose odgovarajući antigen na svojoj površini (2).

Od 18. 11. 2019. godine KBC Zagreb je ovlašten za provođenje terapije CAR-T stanicama, stanicama s kimeričnim antigenskim receptorom CTL019, tisagenlekleucel (Kymriah®). Tisagenlekleucel je imunostanična terapija koja sadrži autologne T-stanice genetički modificirane *ex vivo* koristeći lentivirusni vektor koji kodira anti-CD19 kimerični antigenski receptor (3). Indiciran je za liječenje:

- Pedijatrijskih i mladih odraslih bolesnika u dobi do 25 godina s akutnom limfoblastičnom leukemijom B–stanica (ALL) koja je refraktorna, u recidivu nakon transplantacije ili u drugom ili kasnijem recidivu.
- Odraslih bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim difuznim B–velikostaničnim limfomom (DLBCL) nakon dvije ili više linija sistemske terapije (2,3).

Bolesnika za liječenje CAR-T stanicama prijavljuje hematolog koji o njemu skrbi ispunjavajući obrazac za odobravanje liječenja CAR-T staničnom terapijom, kojeg treba poslati za DLBCL na elektronsku (e-mail) adresu [cart@kbc-zagreb.hr](mailto:cart@kbc-zagreb.hr), a za ALL na [bmt-coordinator@kbc-zagreb.hr](mailto:bmt-coordinator@kbc-zagreb.hr). Prijava će biti razmotrena na tjednim sastancima multidisciplinarnih timovima i ako bude prihvaćena bolesnik će biti pozvan na pregled kod nadležnog hematologa u KBC Zagreb.

## 2.1. Probir bolesnika i postupak odobravanja liječenja CAR-T staničnom terapijom

U skladu s pravilima Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje i pravilnicima KBC Zagreb, zahtjev za liječenjem bolesnika oboljelog od B-velikostaničnog limfoma razmatra Tim za limfocitne tumore odraslih, dok za bolesnika oboljelog od B-akutne limfoblastične leukemije razmatra Povjerenstvo za transplantaciju krvotvornih matičnih stanica. Ako zahtjev bude prihvaćen od strane povjerenstva, bolesnik će biti pozvan kod nadležnog hematologa, da učini obradu, koja uključuje ispitivanje funkcije organskih sustava: jetre, pluća i srca, pretrage na kronične virusne bolesti (HIV, HBV, HCV) te procjenu općeg tjelesnog stanja prema ECOG-ovoj ljestvici, kako bi se provjerilo da li bolesnik zadovoljava uključne i isključne kriterije (Tablica 1).(11).

**TABLICA 1. UKLJUČNI I ISKLJUČNI KRITERIJI ZA LIJEČENJE TISAGENLEKLEUCELOM.**

UKLJUČNI KRITERIJI	
<b>Dijagnoza</b>	Difuzni B-velikostanični limfom, refraktoran ili u relapsu nakon najmanje 2 linije terapije od kojih je najmanje jedna sadržavala monoklonska protu-CD20 protutijela i polikemoterapiju.
<b>Opće stanje</b>	ECOG 0-2
<b>Oštećenje jetre</b>	ALT $\leq$ 5 x gornje granice normale (ULN), bilirubin $\leq$ 3 x gornje granice normale osim ako je uzrokovan limfomom.
<b>Plućna funkcija</b>	Dispneja gradusa $\leq$ 1, saturacija arterijske krvi kisikom $>$ 91%, difuzijski kapacitet $>$ 50%
<b>Srčana funkcija</b>	Hemodinamski stabilan, ejekcijska frakcija lijeve klijetke $\geq$ 45% po UZVu
ISKLJUČNI KRITERIJI	
1. Aktivni ili latentni hepatitis B, aktivni hepatitis C, HIV infekcija* 2. Nekontrolirana infekcija 3. Nestabilna angina ili infarkt unazad 6 mjeseci 4. Nekontrolirana aritmija 5. Druga teška bolest koja predstavlja kontraindikaciju za intenzivno liječenje ili dugotrajno liječenje u uvjetima obrnute izolacije 6. Očekivano trajanje života kraće od 3 mjeseca	

Ukoliko bolesnik zadovoljava kriterije, potpisuje informirani pristanak za obradu i čuvanje T stanica u svrhu proizvodnje lijeka Kymriah. Tim za CAR-T staničnu terapiju

donosi odluku o odobravanju liječenja CAR-T staničnom terapijom i zajedno s liječnicima Odjela za aferezu, određuje termin leukaferoze (12).

## 2.2 Leukaferoze

Leukaferoze je postupak sakupljanja bolesnikovih leukocita iz periferne krvi, pri čemu se koristi stanični separator. Za razliku od afereze matičnih krvotvornih stanica u kojoj se prikupljaju mobilizirane CD34-pozitivne stanice, kod prikupljanja stanica za izradu lijeka tisagenlekleucel, leukaferozom se cilja skupljanje nemobiliziranih CD3-pozitivnih T limfocita za proizvodnju CAR-T-stanica. Ciljani broj stanica specifičan je za svaki CAR T-stanični proizvod. Za tisagenlekleucel to je 0,2 do  $5 \times 10^6$  CAR- T-stanica po kg tjelesne mase za bolesnike s 50 kg ili manje ili 0,1 do  $2,5 \times 10^8$  CAR- T-stanica po kg tjelesne težine za bolesnike teže od 50 kg (5,8). Prije samoga postupka potrebno je procijeniti bolesnikovo stanje, venski pristup i kompletnu krvnu sliku. Kako bi se smanjio rizik od nastanka sinkope i krvarenja potrebno je odrediti crvenu krvnu sliku i broj trombocita. Procjena venskog pristupa ključna je za učinkovitost postupka leukaferoze s potencijalnom potrebom za privremenim ili trajnim kateterom za dijalizu kod pedijatrijskih bolesnika i prikladnim centralnim venskim pristupom za adolescente i odrasle pacijente.

Iako se afereza može provesti kod bolesnika s apsolutnim brojem limfocita od  $0,1 \times 10^9/L$ , vjerojatnost da će se dostići ciljani broj autolognih limfocita i uspješno proizvesti lijek veća je kod bolesnika s apsolutnim brojem limfocita većim od  $0,5 \times 10^9/L$  (8,13). Izloženost nekim lijekovima i kemoterapiji nepovoljno utječu na kvalitetu T-stanica u cirkulaciji pa je prilikom određivanja termina leukaferoze važno voditi računa o vremenu koje mora proći od primjene određenih lijekova ili terapijskih postupaka kao što je prikazano u Tablici 2. (11,13,14).

**TABLICA 2. MINIMALNO VRIJEME OD ZADNJE PRIMJENE LIJEKOVA ILI TERAPIJSKIH POSTUPAKA DO LEUKAFEREZE**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infuzija alogeničnih matičnih stanica</li> </ul>	<b>12 tjedana</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klofarabin</li> <li>• Alemtuzumab i sl.</li> </ul>	<b>8 tjedana</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infuzija davateljevih limfocita</li> <li>• Pegilirana asparaginaza</li> </ul>	<b>4 tjedna</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pegilirani čimbenici rasta granulocitne loze</li> <li>• Lijekovi za sustavno liječenje GvHD</li> <li>• Imunomodulatori</li> <li>• PD-1 blokatori</li> <li>• Vinkristin</li> <li>• Ostali citostatici</li> </ul>	<b>2 tjedna</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intratekalni metotreksat</li> </ul>	<b>7 dana</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pleriksafor</li> <li>• Konvencionalni čimbenici rasta granulocitne loze</li> </ul>	<b>5 dana</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hidroksiurea i sl. kratko djelujući citostatici</li> <li>• Glukokortikoidi u dozi većoj od 12 mg/m<sup>2</sup>/dan kortizola</li> </ul>	<b>3 dana</b>

Nakon što se prikupi odgovarajuća količina stanica, stanice se krioprezerviraju, čuvaju u tekućem dušiku na 120 °C i šalju u laboratorij za proizvodnju CAR-T stanica.

### **2.3. Terapija premošćenja**

U razdoblju od leukaferoze do infuzije tisagenlekleucela, većina pacijenata za kontrolu svoje bolesti prima individualiziranu terapiju premošćenja (8,14). Cilj te terapije je držati bolest pod kontrolom, a bez izazivanja toksičnosti (uključujući infekcije zbog citopenije) koje bi mogle učiniti bolesnika nepodobnim za infuziju tisagenlekleucela (8). Za razliku od liječenja transplantacijom koštane srži, prije infuzije tisagenlekleucela nije potrebno postići remisiju bolesti, nego samo održati bolest pod kontrolom. Optimalna premošćavajuća terapija nije definirana i može se prilagoditi dijagnozi i potrebama specifičnim za pacijenta, ovisno o prethodnom odgovoru na liječenje, vremenu do infuzije tisagenlekleucela i postojećoj toksičnosti (8,14). Terapija premošćenja obično se koordinira s bolnicom u kojoj se bolesnik liječi, dok ne bude proizveden pripravak CAR-T stanica.

Neke od mogućih terapija premošćenja za limfome uključuje intravensku imunokemoterapiju (npr. rituksimab-gemcitabin-oksaliplatinu), oralnu kemoterapiju



(npr. glukokortikoidi, etopozid, prokarbazin i ciklofosfamid, oralni ciklofosfamid), visoke doze glukokortikoida (npr. deksametazon 40 mg dnevno kroz četiri dana, ponavljano prema potrebi) (8,15). Koja god se strategija koristi, terapija započinje nakon leukaferoze, tako da ne utječe na kvalitetu T-stanica. Bolesnike se pažljivo prati, tijekom faze premošćenja, zbog rizika infekcija i toksičnosti. Česta komunikacija s mjestom proizvodnje CAR-T stanica omogućava prilagođavanje terapije premošćenja kako je to potrebno da bi se to razdoblje premostilo bez nanošenja štete pacijentu, odstupanja od protokola ili odgađanja infuzije CAR-T stanica.

## 2.4 Limfodeplecijska kemoterapija

Priprema bolesnika za infuziju CAR-T stanicama započinje primjenom limfodeplecijske kemoterapije cilj koje je uništiti bolesnikove T stanice i tako stvoriti povoljno okruženje za preživljavanje i proliferaciju CAR-T stanica *in vivo* (8,14). Prije početka limfodeplecijske terapije potrebno je procijeniti zdravstveno stanje bolesnika, proširenost bolesti te isključiti postojanje aktivne i nekontrolirane infekcije. U razdoblju prije početka limfodeplecijske kemoterapije potrebno je prekontrolirati laboratorijske nalaze, uključujući razinu bilirubina, jetrenih proba AST/ALT, klirens kreatinina te postaviti centralni venski kateter, ako već nije postavljen. Kondicioniranje limfodeplecijskom kemoterapijom obično započinje 7–4 dana prije planirane infuzije CAR-T stanica (8,14,16).

Preporučeni lijekovi za limfodeplecijski protokol su:

- fludarabin 25 mg/m<sup>2</sup>/dan intravenski kroz 3 dana
- ciklofosfamid 250 mg/m<sup>2</sup>/dan intravenski kroz 3 dana

Kod bolesnika kod kojih postoje kontraindikacije za primjenu navedenih lijekova može se i primijeniti:

- Bendamustin 90 mg/m<sup>2</sup> intravenski kroz 2 dana (16)

Ako bolesnik ima  $\leq 1 \times 10^9/L$  leukocita tjedan dana prije planirane infuzije CAR-T stanica limfodeplecijska terapija se može izostaviti, iako se u smjernicama EBMT/JACIE preporuča neizostavna primjena zbog njezinog učinka u pripremi pred infuziju, eliminacije regulatornih T limfocita i promocija homeostatske proliferacije putem

povećanja razine proliferativnih citokina IL-7 i IL-15 (8). Najmanje 48 h prije planirane infuzije CAR-T stanica potrebno je završiti limfodeplecijsku kemoterapiju.

## **2.5. Primjena CAR-T stanica**

Između prikupljanja i infuzije genetski modificiranih T stanica mora proći najmanje 3 tjedna, no to razdoblje je obično značajno duže, a ograničavajući čimbenik predstavlja proizvodni kapacitet proizvođača (17). Budući da su CAR-T stanice zamrznute s krioprotektivnom tvari dimetilsulfoksidom koji može izazvati štetne reakcije u rasponu od blagih do ozbiljnih uključujući anafilaksiju, potrebna je premedikacija koja se daje kako bi se smanjila vjerojatnost nuspojava (18). Premedikacija se sastoji od 1g paracetamola per os i 20 mg klorpiramin klorida ili nekog drugog antihistaminika intravenski (19). Glukokortikoide se neposredno prije i tijekom infuzije tisagenlekleucela smije davati samo u slučaju pojave nuspojava koje neposredno ugrožavaju život bolesnika zbog opasnosti od nepovoljnog učinka na infundirane CAR-T stanice.

Nakon što se tisagenlekleucel odmrzne i dosegne sobnu temperaturu (20 °C-25 °C), lijek je potrebno infundirati u roku od 30 minuta kako bi se održala maksimalna vijabilnost proizvoda, uključujući i moguće prekide tijekom infuzije (3,5). Tisagenlekleucel se mora primijeniti kao intravenska infuzija, gravitacijskom metodom kroz set za infuziju bez lateksa i bez filtera za leukocitnu depleciju, brzinom od otprilike 10-20 ml u minuti (3,5). Potrebno je infundirati cjelokupni sadržaj vrećice, a nakon što je infundiran cjelokupni volumen, vrećicu za infuziju potrebno je isprati s 10-30 ml fiziološke otopine kako bi se osiguralo da je bolesniku dobio što je moguće više stanica. U toku primjene tisagenlekleucela bolesnik treba biti pod intenzivnim nadzorom liječnika i medicinske sestre. Nadzor obuhvaća mjerenje osnovnih funkcija i praćenje pojave znakova reakcije povezanih s primjenom pripravka.

## 2.6. Komplikacije liječenja CAR-T stanicama

CAR-T stanična terapija može potaknuti niz zabrinjavajućih nuspojava, početno nezamjetnih, ali potencijalno opasnih po život. Pojavu komplikacija možemo podijeliti u rane, koje se javljaju unutar 8 tjedana i kasne koje se javljaju nakon 8 tjedana od liječenja CAR-T stanicama.

Rane komplikacije (unutar 8 tjedana) su:

- sindrom otpuštanja citokina, CRS
- neurološka toksičnost, ICANS
- sindrom lize tumora
- infekcije

Kasne komplikacije (nakon 8 tjedana) su:

- Produljena citopenija
- Aplazija B-stanica - hipogamaglobulinemija
- Sekundarne zloćudne bolesti

### 2.6.1 Sindrom otpuštanja citokina (CRS)

Sindrom otpuštanja citokina (engl. *cytokine release syndrome*, CRS) je sistemski upalni odgovor koji nastaje zbog povišenja razine citokina u bolesnika tijekom aktivacije njegovog imunološkog sustava (22). Kako se CAR-T stanice aktiviraju i razmnožavaju, iz velikog broja aktiviranih limfocita oslobađaju se upalni citokini kao što su interleukin IL-6, interferon gama, čimbenik nekroze tumora alfa i interleukin IL-2. To može dovesti do pojave kliničkih simptoma koji uključuju vrućicu, hipotenziju, hipoksiju i difuzno oštećenje organa (22). Smatra se da je u tom procesu najvažniji IL-6 (23).

CRS se javlja u 70-80% bolesnika liječenih CAR-T stanicama. Oko 30% razvije CRS stupnja 3 i 4, a mogući su i smrtni ishodi. Simptomi CRS-a mogu se javiti u prva 3 tjedna, no najčešće se javljaju između 1. i 10. dana nakon infuzije lijeka (20). Simptomi CRS-a uključuju visoku temperaturu, hipotenziju, tahikardiju, hipoksiju, zimicu i tresavicu, a rjeđe mijalgiju, artralgiiju, mučninu, povraćanje, proljev, znojenje, osip,

anoreksiju, umor, glavobolju, encefalopatiju, dispneju i tahipneju (21,24). Popuštanje srca, poremećaj srčanog ritma (arterijske i vaskularne) i bubrežno zatajenje ozbiljne su nuspojave CRS-a. Može se javiti, iako rjeđe, i diseminirana intravaskularna koagulopatija, sindrom propusnih kapilara (engl. capillary leak syndrome) i hemofagocitna limfohistiocitoza / sindrom aktivacije makrofaga (HLH/MAS) (20,21). Prisutnost aktivne infekcije, izbor limfodeplecijske terapije, doza infundiranih CAR-T stanica i tumorsko opterećenje su rizični čimbenici za razvoj CRS-a (24).

Za procjenu i lakše praćenje CRS-a razvijena je skala stupnjevanja kliničkih simptoma od 1 do 4 (Tablica 3). (24).

**Tablica 3. Klasifikacija i zbrinjavanje sindroma otpuštanja citokina (CRS)**

<b>CRS Parametar</b>	<b>Stupanj 1</b>	<b>Stupanj 2</b>	<b>Stupanj 3</b>	<b>Stupanj 4</b>
<b>Temperatura</b>	potporne mjere, antipiretici, hidracija	Potporne mjere stupnja 1, tocilizumab ili siltuksimab	Potporne mjere stupnja 2, tocilizumab, deksametazon	Potporne mjere stupnja 3, hemodinamsko monitoriranje
<b>s</b>				
<b>Hipotenzija</b>	bez	Bez vazoaktivnih lijekova	Primjena jednog vazoaktivnog lijeka	Primjena više od jednog vazoaktivnog lijeka
<b>i/ili</b>				
<b>Hipoksija</b>	bez	Primjena nosne kanile, O <sub>2</sub> do 4l/min	O <sub>2</sub> više od 4l/min na nosni kateter ili putem maske	Oksigenacija uz ventilaciju pod pozitivnim tlakom, intubacija i mehanička ventilacija

Skala razlikuje kliničke simptome CRS-a opasnog po život, stupanj 3 i 4, koji zahtijevaju zbrinjavanje bolesnika u Zavodu za intenzivno liječenje, dok stupanj 1 i 2 su simptomi koji ne ugrožavaju neposredno život i takvim bolesnicima se potrebna razina skrbi može pružiti na Zavodu za hematologiju. Preporuča se određivanje stupnja CRS-a dva puta dnevno ili kod bilo koje promjene u stanju bolesnika. Zajedno s CRS-om mogu se javiti i infekcije i često ih nije moguće razlikovati te je uz liječenje CRS-a

potrebno provoditi odgovarajuću profilaksu i liječenje infekcija prema bolničkim smjernicama.

Radi zbrinjavanja otpuštanja citokina potrebno je da lijek tocilizumab, humanizirano monoklonsko antitijelo koje blokira receptore IL-6, bude pohranjeno na odjelu i dostupno u svakom trenutku. Upotrebu glukokortikoida treba izbjegavati osim u slučaju da CRS ne reagira na liječenje tocilizumabom ili kod pacijenata s visokim rizikom od ozbiljnog CRS-a, zbog mogućnosti inhibitornog učinka glikokortikoida na aktivnost T-stanica (20,21).

### **2.6.2. Neurološka toksičnost (ICANS)**

Neurološka toksičnost koja se pojavljuje kod bolesnika liječenih CAR T-stanicama, naziva se sindromom encefalopatije povezanim s T-stanicama ili sindrom neurološke toksičnosti povezanim s efektorskim imunološkim stanicama (engl. *Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome ICANS*) druga je po učestalosti nuspojava liječenja CAR-T stanicama usmjerenima na CD19 (20,25). U oko 15-50% bolesnika nakon infuzije pripravka javit će se neurološke komplikacije (8). Simptomi i znakovi su nespecifični i kreću se u rasponu od konfuzije, glavobolje, tremora, halucinacija ili delirija do rjeđih manifestacija kao što su epileptički napadaji, afazija i poremećaj govora. Pogoršanje rukopisa pokazalo se je kao rani pokazatelj središnje neurotoksičnosti (20). Većina ICANS događaja pojavljuje se unutar 8 tjedana i može se pojaviti istodobno sa CRS-om, nakon povlačenja CRS-a ili bez pojave CRS-a. Slično kao i kod CRS-a, za procjenu i praćenje ICANS-a koristi se skala za ocjenjivanje stupnja neurološke toksičnosti od 1 do 4. Skala mjeri razinu kliničkih simptoma na temelju čega se može odrediti potrebna razina skrbi za bolesnike (Tablica 4). (25).

**Tablica 4. Klasifikacija sindroma neurološke toksičnosti ICANS**

Neurološka toksičnost	Stupanj 1	Stupanj 2	Stupanj 3	Stupanj 4
<b>ICE* indeks</b>	7-9	3-6	0-2	0
<b>Razina svijesti</b>	Somnolencija. Spontano se budi.	Somnolencija. Budi se na poziv.	Somnolencija. Budi se na dodir.	Ne budi se ili se budi na grube podražaje, stupor, koma.
<b>Epileptički napadaj</b>	bez	bez	Epileptički napadaji ili nekonvulzivne atake koje prolaze na terapiju.	Dugotrajni epileptički napadaji (Dulje od 5min), ponavljani klinički napadaji između kojih se bolesnik ne vraća u normalno stanje.
<b>Motorički ispadi</b>	bez	bez	bez	Hemipareza, parapareza
<b>Povišen intrakranijalni tlak/edem mozga</b>	bez	bez	Radiološki vidljiv fokalni, odnosno lokalni edem.	Radiološki vidljiv generalizirani edem mozga

ICE\* indeks - alat za procjenu neurološke toksičnosti, encefalopatije (engl. Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy ICE).

„Alatom za procjenu neurološke toksičnosti“, tj. encefalopatije, dobiva se ICE indeks koji ima 10 točaka. Bolesnicima se postavlja niz jednostavnih pitanja i za svaki točan odgovor daje se 1 bod. Ta pitanja uključuju: bolesnik zna koja je godina, mjesec, u kojem gradu se nalazi, u kojoj bolnici i tko je predsjednik države (5 bodova); može identificirati 3 objekta koja mu se pokažu (npr. sat, olovka i gumb) (3 boda); može napisati zadanu rečenicu (1 bod); točno broji unatrag od 100 po 10 (1 bod) (Tablica 5).

**Tablica 5. Alat za procjenu neurološke toksičnosti ICE**

ICE	PITANJA	BODOVI
<b>ORIJENTACIJA</b>	Koji je danas dan? Koji je danas mjesec? Koji ja je danas godina? U kojoj se bolnici nalazite? Tko je predsjednik države?	Po bod za svaki točan odgovor (5 bodova).
<b>IDENTIFIKACIJA</b>	Bolesnik treba imenovati 3 predmeta koja mu se pokažu.	Po bod za svaki točan odgovor (3 bodova).
<b>PAŽNJA</b>	Bolesnik treba unatrag brojati od 100 po 10 (100, 90, 80,..)	1 bod
<b>PISANJE</b>	Bolesnik treba napisati zadanu rečenicu.	1 bod

Kod bolesnika sa znakovima neurotoksičnosti liječenje uključuje potpurnu njegu, svakodnevnu neurološku procjenu, procjenu gutanja, savjetovanje s neurologom, intravensku nadoknadu tekućine, izbjegavanje lijekova koji uzrokuju depresiju CNS-a i razmatranje primjene antagonista IL-6, odnosno deksametazona. Kod ICANS stupnja 3 i 4 potrebno je bolesnika premjestiti u Zavod za intenzivnu medicinu. Profilaktičkom primjenom levatiracetama, kojeg treba započeti uzimati u dozi od 2x500mg dan prije infuzije CAR-T stanica i nastaviti do 30 dana nakon infuzije, a po potrebi i dulje, smanjuje se rizik razvoja neurotoksičnosti.

### 2.6.3 Sindrom lize tumora

Sindrom lize tumora neuobičajena je, ali moguća, nuspojava terapije CAR-T stanicama koja se obično pojavljuje kod bolesnika s velikom tumorskom masom (3). Do toga dolazi zbog uništavanja velikog broja zloćudnih stanica, uslijed čega dolazi do oslobađanja unutarstaničnih iona i produkata razgradnje proteina u cirkulaciju. Klinički se sindrom očituje hiperuricemijom i poremećajem elektrolita što dovodi do po život opasnih aritmija i oštećenja bubrega (26). Pristup sindromu lize tumora započinje mjerama prevencije prema utvrđenim smjernicama koje uključuju intravensku hiperhidraciju, primjenu bikarbonata za zaluživanje urina, primjenu alopurinola 300 mg dnevno te nadzor elektrolita, mokraćne kiseline i bubrežne funkcije (26).

#### **2.6.4. Infekcije**

Bolesnici s aktivnim sistemskim infekcijama ne smiju se liječiti CAR-T stanicama dok se simptomi ne smire (3). Ovisno o stupnju granulocitopenije potrebno je procijeniti opasnost od nastanka bakterijskih, gljivičnih i virusnih infekcija te provesti niz postupaka radi prevencije infekcija. U bolesnika s teškom granulocitopenijom potrebno je sustavno pratiti i na vrijeme uočiti simptome koji mogu upućivati na pojavu infekcije (27).

Tijekom liječenja CAR-T stanicama, posebice u razdoblju teške granulocitopenije ( $ANC \leq 0,5 \times 10^9/l$ ) bolesnici mogu dobiti faktor rasta granulocita i lijekove za profilaksu infekcija, prema smjernicama dobre kliničke prakse.

#### **2.6.5. Kasne komplikacije**

Kako se povećava preživljavanje bolesnika liječenih CAR-T stanicama, sve se češće uočavaju dugotrajni i kasni neželjeni učinci terapije, uključujući dugotrajne citopenije, infekcije, aplaziju B-stanica i hipogamaglobulinemiju (28). Ostali kasni učinci koji se mogu pojaviti uključuju sekundarne zloćudne bolesti, neurološke toksičnosti, umor i neplodnost (28). Zbog kasnih komplikacija potrebno je intenzivno pratiti i nadzirati bolesnike kroz dulji period nakon liječenja jer će im možda trebati nadoknada imunoglobulina, primjena faktora rasta, transfuzija i antimikrobna profilaksa.

Nije neuobičajeno da bolesnici koji su primili CAR-T staničnu terapiju, kao posljedicu primjene limfodeplecijske kemoterapije i djelovanja CAR-T stanica, razviju dugotrajnu citopeniju stupnja 3 i 4, uključujući anemiju, trombocitopeniju i neutropeniju (27). Neutropenija povećava rizik od infekcije. U studiji Hilla i sur. bakterijske infekcije bile su najčešće tijekom prvih 28 dana, dok su virusne infekcije bile najčešće poslije 29. dana od infuzije CAR-T stanica (27). Do 90. dana, samo 21% pacijenata je oporavilo svoje B-stanice. Pacijenti s povećanim rizikom od infekcije uključuju one koji su primili četiri ili više linija prethodne terapije, veće doze CAR-T stanica ili su imali ozbiljni CRS (27).

CAR-T stanice dizajnirane su tako da ciljaju maligne B stanice, ali tijekom procesa uništavaju i zdrave B stanice, posljedično dovodeći do aplazije B-stanica i kronične



imunodeficijencije (20). Aplazija B-stanica u nekim slučajevima dovodi do hipogamaglobulinemije zbog koje je često potrebna nadoknada imunoglobulina. B stanice i imunoglobulini igraju ulogu u humoralnom imunološkom odgovoru pa su takvi bolesnici posebno osjetljivi na ponavljajuće infekcije gornjih i donjih dišnih putova. Aplazija B stanica i perzistirajuća hipogamaglobulinemija mogu trajati mjesecima nakon liječenja zbog čega može biti potrebna dugotrajna nadoknada imunoglobulina.

### **3. SESTRINSKA SKRB ZA BOLESNIKA LIJEČENOG T LIMFOCITIMA S KIMERIČNIM RECEPTOROM ZA ANTIGEN**

Bolesnici koji se liječe T limfocitima s kimeričnim receptorom za antigen, CAR-T stanicama, trebaju sveobuhvatnu sestrinsku skrb medicinskih sestara educiranih iz pružanja skrbi bolesnicima s malignim hematološkim bolestima koje su prošle edukacijski program plana upravljanja rizicima tijekom liječenja CAR-T stanicama. Programom su osposobljene za primjenu CAR-T stanica te prepoznavanje i zbrinjavanje po život opasnih komplikacija koje se mogu pojaviti tijekom liječenja. Pristup takvom bolesniku zahtijeva od medicinske sestre svakodnevno procjenjivanje bolesnikova stanja i prepoznavanje potrebe za sestrinskom skrbi na temelju specifičnih iskustava, kompetencija i znanja.

Uspostavljanje standarda sestrinske skrbi za bolesnike liječene CAR-T stanicama, izrada standardnih operativnih postupaka i izrada dokumentacije za praćenje toksičnosti od presudne su važnosti za sigurno provođenje postupka liječenja.

Dobra komunikacija unutar multidisciplinarnog tima i postojanje koordinatora (to može biti i medicinska sestra) koji komunicira s timom u svim fazama postupka liječenja; od postupka odobravanja liječenja, prikupljanja stanica, kondicioniranja, infundiranja lijeka, otpusta iz bolnice, važni su za uspjeh liječenja.

Osim zadovoljavanja osnovnih životnih potreba, medicinske sestre u skrbi za bolesnike liječene CAR-T stanicama motiviraju, educiraju, savjetuju bolesnika i njegovu obitelj te usmjeravaju i osiguravaju psihosocijalnu podršku.

### 3.1 Edukacija bolesnika

Za uspješno liječenje CAR-T stanicama od važnosti je i velika suradnja bolesnika kojeg trebamo upoznati sa svim fazama postupka liječenja, komplikacijama i mogućem očekivanju izlječenja. Na taj način ćemo smanjiti osjećaj nelagode, straha i izgubljenosti, dobit ćemo bolesnika koji će adekvatno odgovoriti na moguće komplikacije, suradljivog i zadovoljnog bolesnika, ali i zadovoljno osoblje. Edukacija bolesnika jedna je od osnovnih zadaća medicinske sestre tijekom procesa sestrinske skrbi.

Odlukom o liječenju CAR-T stanicama započinje edukacija bolesnika. Bolesnik bi tada trebao odrediti njegovatelja (člana obitelji, prijatelja), pouzdanu osobu koja će mu biti podrška i pomoć prije, za vrijeme i nakon infuzije stanica. Edukacija bolesnika i njegovatelja, trebala bi biti usmjerena na usvajanje jednostavnih, ali važnih informacija bitnih za uspjeh liječenja. Bolesnik i njegovatelj moraju naučiti koji su simptomi važni za njega, koje mora pratiti i na koji način. Posebno ih je potrebno uputiti kad trebaju zatražiti pomoć liječnika ili medicinske sestre. Bolesnik i njegova obitelj moraju jasno razumjeti bolest, postupak liječenja i njezin ishod.

Bolesniku/njegovatelju potrebno je uručiti pisani materijal kao podsjetnik važnih informacija:

- **Uputu o lijeku** – savjetovati da je pročitaju i sačuvaju
- **Edukacijski letak** – vodič s važnim informacijama za bolesnike i njegovatelje koji sadrži sažetak važnih rizika, simptoma i znakova CRS-a i ICANS-a te preporučenih postupaka za njihovu prevenciju i/ili minimalizaciju.
- **Karticu s upozorenjima za bolesnika** –uputiti ih da je pročitaju i uvijek nose sa sobom (u novčaniku) i pokažu je svakom zdravstvenom radniku s kojim se susreću, pogotovo ako su primljeni u drugu bolnicu. Kartica sadrži osnovne informacije o lijeku, seriji lijeka, datum primjene terapije, odgovornog liječnika i broj telefona odgovornog liječnika.

Edukacija bolesnika i njegovatelja treba sadržavati slijedeće informacije (3,5):

- Upoznati bolesnika s načinom prikupljanja stanica i postupkom izrade lijeka. Objasniti bolesniku da mora potpisati dopuštenje da bi se moglo započeti s prikupljanjem stanica.

- Objasniti bolesniku/njegovatelju da će, tijekom proizvodnje pripravka tisagenlekleucela, možda biti potrebna terapija premošćivanja radi stabilizacije bolesti.
- Objasniti bolesniku/njegovatelju rizike od pogoršanja bolesti tijekom proizvodnje lijeka.
- Objasniti bolesniku/njegovatelju svrhu primjene limfodeplecijske kemoterapije.
- Podučiti bolesnika o simptomima i rizicima sindroma otpuštanja citokina i neurološkim komplikacijama te ga uputiti da se odmah jave liječniku ako primijete bilo koji od tih simptoma.
- Savjetovati bolesnike/njegovatelje o potencijalnim rizicima pojave izmijenjene ili smanjenje svijesti, smetenosti i epileptičkim napadima tijekom 8 tjedana nakon primjene lijeka.
- Uputiti ih da nakon otpusta iz bolnice moraju ostati u njezinoj blizini, na udaljenosti od najviše 2 sata vožnje, najmanje 4 tjedna nakon primjene lijeka.
- Savjetovati ih da nakon otpusta mjere temperaturu dvaput dnevno i da se u slučaju povišene temperature odmah jave liječniku.
- Savjetovati bolesnike o važnost dolaska na dogovorene kontrole radi praćenja znakova i simptoma mogućeg sindroma otpuštanja citokina, neuroloških događaja i drugih toksičnosti.
- Uputiti bolesnike da se suzdrže od upravljanja vozilima ili strojevima te od sudjelovanja u aktivnostima koje zahtijevaju pozornost 8 tjedana nakon primjene lijeka zbog rizika od neuroloških događaja.
- Bolesnike treba upozoriti da ne smiju donirati krv, tkiva i stanice za transplantaciju.

U prva tri mjeseca nakon infuzije lijeka poželjno je imati odgovornu odraslu osobu kao što je roditelj, supružnik ili drugi njegovatelj koji će pomoći tijekom postupka liječenja CAR-T stanicama. Pouzdan, dosljedan i dobro informiran njegovatelj presudan je u rješavanju emocionalnih, fizičkih i praktičnih izazova tijekom liječenja. Bolesnicima i njegovateljima treba osigurati mogućnost telefonske komunikacije sa zdravstvenim radnicima 24 sata dnevno, 7 dana tjedno. To daje bolesnicima sigurnost, omogućuje dodatnu edukaciju tijekom liječenja i kontinuitet u skrbi.

### 3.2. Sestrinska skrb prije i tijekom infuzije CAR-T stanica

Najmanje prva dva tjedna od infuzije CAR-T stanica bolesnik će biti smješten u jednokrevetnu sobu bez ili s HEPA filterom – sterilnu jedinicu. Tijekom hospitalizacije će se procijeniti proširenost bolesti, kontrolirati laboratorijske nalaze i, ako bolesnik ispunjava kriterije za liječenje, primit će limfodeplecijsku kemoterapiju. Prije početka kondicioniranja potrebno je osigurati centralni venski pristup, po mogućnosti s dvostrukim lumenom katetera, za intravensku tekućinu i drugu terapiju u slučaju komplikacija. Cijelo vrijeme boravka medicinska sestra procjenjuje opasnost od nastanka infekcije i provodi niz postupaka radi prevencije infekcija. Postupci uključuju opće mjere; njegu usne šupljine, njegu kože i perianalne regije, održavanje centralnog venskog puta, dezinfekciju ruku prije kontakta s bolesnikom, dezinfekciju okoline bolesnika, profilaktičku primjenu antimikrobnih lijekova i sterilnu prehranu ili prehranu sa smanjenim brojem bakterija. Ovisno o stupnju granulocitopenije izrađuje plan sestrinske skrbi (Tablica 6) (29).

**Tablica 6. Plan sestrinske skrbi za bolesnike s granulocitopenijom**

<b>Sestrinska dijagnoza:</b> Visoki rizik za infekciju vezan uz neutropeniju.
<b>Cilj:</b> Prevencija infekcije, zapažanje pojave znakova infekcije.
<b>Sestrinske intervencije</b>  <b>1. Procjena bolesnika s obzirom na mogućnost pojave infekcija. Svakodnevno se procjenjuju, izvještavaju i zapisuju znakovi infekcije i prate vitalni znakovi.</b>  Procjenjuje se: <ul style="list-style-type: none"><li>• Koža: tonus, vlažnost, pojavu osipa, rane, otekline, oštećenja, lezije (posebno ispod dojki, u pazusima, kožnim naborima, preponama, perianalnoj regiji i iznad koštanih izbočenja); procjena svih mjesta punkcija (intravenskih kanila i katetera); uočavanje znakova upale, infekcije.</li><li>• Probavni trakt: procijeniti prisutnost mučnine, povraćanja, proljeva, peristaltike.</li><li>• Usna šupljina: procijeniti vlažnost, rane i lezije, boju (na nepcu, jeziku, bukalnoj sluznici, desnama, usnama i ždrijelu).</li><li>• Respiracijski trakt: procijeniti prisutnost kašlja, grlobolje, boli pri disanju, pratiti simptome i promjene pri disanju.</li><li>• Genitourinarni trakt: procijeniti prisutnost dizurije (pečenje, učestalo mokrenje); izgled urina (boja, miris, bistrina).</li></ul>

- Neurološki status: procijeniti ponašanje, orijentaciju, razinu svijesti, poremećaj vida, glavobolje.
- Temperatura: mjeriti svaka 2 do 4 sata, odmah obavijestiti liječnika ako je  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , u slučaju pojave zimice ili promjene u hemodinamskom statusu.

## **2. Provođenje mjera za smanjenje rizika infekcije.**

### ***I. Okolina i osoblje:***

- Bolesnik treba izbjegavati kontakte s osobama koje imaju ili su u donedavno imale infekciju kao i s onima koji bi, na temelju epidemioloških podataka, mogli biti u fazi inkubacije neke infekcije i zarazni za okolinu.
- Cjelokupno osoblje treba biti podučeno o pažljivom pranju ruku prije ulaska u sobe.
- Obaviti njegu neutropeničnog bolesnika prije njege drugih bolesnika.
- Zabraniti unos svježeg cvijeća i sobnih biljaka u sobu.
- Redovito održavati uređaje za filtriranje zraka te svakodnevna mijenjati vodu u respiratornoj opremi.
- Osigurati svakodnevno čišćenje sobe prema bolničkom protokolu.

### ***II. Prehrana:***

- Osigurati sterilnu prehranu ili prehranu sa smanjenim brojem mikroorganizama.
- Izbjegavati svježe voće, svježe meso, ribu i povrće te pijenje vode iz slavine bez antimikrobnih filtara.

### ***III. Pristup bolesniku:***

- Izbjegavati rektalne i vaginalne zahvate (rektalna temperatura, pregledi, rektalni čepići, vaginalni tamponi).
- Održavati stolicu mekanom.
- Izbjegavati uvođenje urinarnog katetera. Ako je nužno, primijeniti striktnu aseptičnu tehniku.
- Provoditi vježbe disanja dva do tri puta dnevno po 15 minuta (preporuke fizioterapeuta, za prevenciju infekcije pluća).
- Nositi masku koja 95% štiti od bakterija i virusa (N95), ako je potrebno.

### ***IV. Higijena:***

- Osigurati svakodnevno provođenje osobne higijene uz uporabu antimikrobnog tekućeg sapuna te njegu perianalnog područja nakon svake stolice.
- Njegovati kožu odgovarajućom kremom.
- Osigurati provođenje higijene usne šupljine.

#### **V. Intravenski kateteri i terapija:**

- Svakodnevna procjena mjesta insercije intravenskih katetera radi uočavanja znakova infekcije.
- Promjena mjesta insercije perifernih intravenskih katetera svaka 72 sata.
- Čišćenje kože antimikrobnom otopinom prema bolničkom protokolu prije punkcija.
- Promjena svih otopina, infuzija i infuzijskog sustava svaka 24 sata.
- Primjena antimikrobne terapije u propisano vrijeme što povećava uspješnost i učinkovitost liječenja infekcije.

Tijekom limfodeplecijske kemoterapije medicinska sestra provodi niz intervencija čiji je cilj spriječiti epizode mučnine i povraćanja, prije, za vrijeme i nakon primjene kemoterapije te nastoji održati status bolesnikove prehrane i tjelesne mase unutar 10% od početka liječenja. Prati znakove sindroma lize tumora, provodi hiperhidraciju (infuzije  $\geq 2$  l/m<sup>2</sup>), primjenu bikarbonata za zaluživanje urina i alopurinola 300 mg dnevno, prema preporuci liječnika (16). Nakon završetka limfodeplecijske kemoterapije, bolesniku će medicinska sestra snimiti 12-kanalni EKG i započeti s postupkom praćenja (16):

- Mjerenje tlaka, pulsa, temperature, broja respiracija i SaO<sub>2</sub> - svakih 4 sata.
- Kontrola osnovnih laboratorijskih parametara (KKS, PV, APTV, fibrinogen, GUK, urea, kreatinin, K, Na, CRP) – svakodnevno.
- Mjerenje unosa i izlučivanja tekućine – svakodnevno.
- Mjerenje tjelesne težine bolesnika – svakodnevno.
- Provjera rukopisa – svakodnevno.

Dobivene parametre medicinske sestre zapisuju u medicinsku dokumentaciju i u BIS sustav e-njege. Dobiveni parametri iz ovog razdoblja koristit će se kao osnova za procjenu poremećaja do kojih može doći nakon infuzije CAR-T stanica. Praćenje bolesnika u razdoblju prije primjene CAR-T stanica medicinskim sestrama omogućuje kontinuitet u skrbi i kvalitetniju skrb.

### 3.2.1. Primjena CAR-T stanica i nadzor bolesnika

Najmanje 48 sati potrebno je proći od limfodeplecijske kemoterapije do primjene tisagenlekleucela. Bolesnik ne smije pokazivati znakove akutne upale ili nekontrolirane infekcije. Prije početka primjene tisagenlekleucela treba provjeriti je li na Zavodu za hematologiju pohranjeno najmanje 1600 mg tocilizumaba.

Medicinska sestra koordinator CAR-T programa, koordinira cijelim postupkom i usklađuje postupke unutar tima, od pripreme bolesnika, početka premedikacije, odmrzavanja i početka infuzije tisagenlekleucela.

Priprema bolesnika se sastoji od:

- Psihičke pripreme – objašnjava se bolesniku postupak primjene CAR-T stanica i rizike postupka.
- Fizičke pripreme – koja se sastoji od provjere kvalitete protoka i povrata krvi i postojanja znakova lokalne infekcije centralnog venskog katetera. Trideset do šezdeset minuta prije infuzije CAR-T stanicama primjenjuje se premedikacija koju liječnik propisuje. Glikokortikoidi se **ne smiju rabiti** ni u kojem trenutku osim u hitnom slučaju opasnom po život (3,5). Kontroliraju se vitalne funkcije i bilježe u medicinsku dokumentaciju i BIS sustav e-njege.

Najmanje dvije osobe, zdravstveni radnici, moraju potvrditi da bolesnikov identitet odgovara ključnim jedinstvenim podacima bolesnika navedenim na vrećici za infuziju. Vrijeme odmrzavanja tisagenlekleucela i vrijeme primjene mora biti usklađeno. Vrijeme početka infuzije i premedikacije mora se potvrditi unaprijed te prilagoditi u odnosu na odmrzavanje kako bi CAR-T stanice bile dostupne za primjenu u trenutku kad je primatelj spreman. Lijek je potrebno infundirati u roku od 30 minuta, uključujući i moguće prekide tijekom infuzije (3). CAR-T stanice se moraju primijeniti kao intravenska infuzija gravitacijskom metodom kroz set za infuziju, bez lateksa i bez filtera za leukocitnu depleciju, brzinom od otprilike 10 – 20 ml u minuti (3). Fiziološka otopina se koristi za pripremu (punjenje) cijevi seta prije infuzije. Potrebno je infundirati cjelokupni sadržaj vrećice za infuziju. Nakon isteka cijelog volumena, vrećicu je potrebno isprati s 10 – 30 ml fiziološke otopine kojom će se isprati cijev seta. Ne preporuča se primjena lijeka kroz cava port sustav, jer kut konusne igle može oštetiti CAR-T stanicu (30).

Medicinska sestra i liječnik tijekom primjene CAR-T stanica intenzivno nadziru bolesnika.

Nadzor obuhvaća:

- Mjerenje osnovnih funkcija i praćenje pojave znakova reakcije povezanih s primjenom CAR-T stanica.
- Mjerenje vitalnih funkcija prije primjene i svakih 15 minuta dok traje primjena lijeka i na kraju primjene.
- EKG monitoring tijekom infuzije CAR-T stanica zbog visokog rizika od aritmija.
- Bilježenje rezultata mjerenja na temperaturnu listu i BIS sustav e-njege.
- Primjenu lijeka je potrebno zaustaviti ako se pojave neki od simptoma reakcije (zimica, tresavica, stezanje u prsištu, glavobolja). Nastaviti fiziološku otopinu i obavijestiti liječnika.
- Tijekom primjene CAR-T stanica ne primjenjuju se drugi lijekovi niti infuzije.

### **3.3. Sestrinska skrb nakon infuzije CAR-T stanica**

U razdoblju nakon infuzije CAR-T stanica javljaju se po život opasne komplikacije, sindrom otpuštanja citokina (CRS), neurološka toksičnost i infekcije. Prema utvrđenim standardima skrbi stabilne bolesnike potrebno je pratiti kao i za vrijeme primjene limfodeplecijske kemoterapije, a nestabilne bolesnike i češće.

#### **3.3.1. Sestrinska skrb za bolesnika kod CRS-a**

Procjenu i ocjenjivanje CRS-a, prema tablici 3, potrebno je obaviti najmanje dva puta dnevno te kad god se promijeni status bolesnika. Medicinske sestre, koje su 24 sata uz krevet bolesnika, prate i bilježe promjene koje se događaju, svojim znanjem i stručnošću osiguravaju rano prepoznavanje simptoma toksičnosti. Dobra komunikacija, brzo prijavljivanje simptoma toksičnosti te rano započinjanje intervencija presudno je za uspjeh liječenja. Medicinskim sestrama potrebno je osvijestiti njihovu ključnu ulogu u fazi praćenja i upravljanja toksičnošću T stanica, kao i potrebu za čestim procjenama i provjerama vitalnih znakova tijekom rizičnog razdoblja.



Prema Brudnu i Kochenderferu (2016) znakovi na koje treba obratiti posebnu pažnju su: temperatura od 38°C i viša, drhtavica, glavobolja, tahikardija, hipotenzija, hipoksija, osip, mučnina, generalizirani edem tijela, opća tjelesna slabost, povećan C-reaktivni protein. To su obično simptomi koji mogu upućivati na CRS (21).

Tijekom praćenja bolesnika, medicinska sestra treba obavijestiti liječnika ako se jave slijedeći parametri (8,31):

- Sistolički krvni tlak manje od 40 mmHg ili više od 90 mmHg
- Otkucaji srca više od 120/min ili manje od 60/min ili aritmija
- Brzina udisaja više od 25/min ili manje od 12/min
- Zasićenost krvi kisikom manje od 92% na sobnom zraku
- Količina izlučenog urina manje od 1500 ml dnevno
- Tremor ili trzaji ekstremiteta
- Promjena mentalnog statusa: budnost, orijentacija, govor, sposobnost pisanja rečenice.

Kako bi medicinske sestre mogle odgovoriti izazovima sestrinske skrbi za bolesnike liječene CAR-T stanicama, potrebno je standardizirati postupke i izraditi smjernice kroz izradu plana sestrinskih intervencija. Plan sestrinske skrbi sa sestrinskim intervencijama kod pojave simptoma CRS-a pruža jasne smjernice za brigu o bolesniku i omogućuje medicinskim sestrama pružanje ujednačene skrbi zasnovane na dokazima (30).

Plan sadrži slijedeće napomene praćenja i liječenja CRS-a (31):

- Procjenu CRS-a obavljati najmanje dva puta dnevno i kad god se promjeni status bolesnika.
- Svakih 4 sata procijeniti vitalne znakove, pomno nadzirati oralni i intravenski unos tekućine i izlučivanje urina te svakodnevno mjeriti tjelesnu težinu.

- Svakodnevna provjeravati laboratorijske nalaze: KKS, biokemijske i koagulacijske pretrage.
- Mjere potporne skrbi:
  - Kod mijalgije, mučnine ili povraćanja te anoreksije: primijeniti lijekove protiv bolova, antiemetike, nadoknadu tekućine, enteralnu ili parenteralnu prehranu, po napatku liječnika.
  - Kod povišene temperature: procijeniti znakove infekcije prema tablici 6, izvaditi hemokulture, urinokulturu, uzeti briseve radi isključivanja infekcije. Po napatku liječnika smanjivati temperaturu fizikalnim metodama, primijeniti antipiretike, antibiotike i čimbenike rasta kod neutropeničnih bolesnika.
  - Kod pojave kardiovaskularnih simptoma: nadzirati unos i izlučivanje tekućina, nadzirati težinu bolesnika, pratiti EKG, razmotriti kontinuirano snimanje EKG-a, pratiti laboratorijske nalaze (npr. troponin) i ehokardiogram (u slučaju poremećaja srčane funkcije kao što su tahikardija ili hipotenzija), kod aritmija primijeniti antiaritmike, a kod hipotenzije dati pojačanu nadoknadu tekućine i/ili vazopresore prema napatku liječnika.
  - Kod pojave respiratornih simptoma: pratiti zasićenost kisikom, razmisliti o kontinuiranoj pulsnoj oksimetriji, kod hipoksije po potrebi dati više kisika putem nosnog katetera ili maske do potrebe za mehaničkom ventilacijom.
  - Kod pojave simptoma zatajenja bubrega: pratiti izlučivanje urina kroz 24 sata, prilagoditi doze lijekova bubrežnoj funkciji, po potrebi provesti dijalizu.
  - Kod hematoloških poremećaja: kod citopenija ili koagulopatije dati transfuzije krvnih pripravaka (npr. svježe smrznuta plazma, koncentrat eritrocite i/ili trombocita) po napatku liječnika.
- Kod CRS-a stupnja 2 i više primijeniti tocilizumab s ili bez glukokortikoida prema pisanom napatku liječnika.
- Kod CRS-a stupnja 3 i više ili druge teške toksičnosti, premjestiti bolesnika u jedinicu intenzivnog liječenja zbog potrebe za intenzivnim nadgledanjem i mehaničkom ventilacijom.

Na CRS treba uvijek sumnjati ako se unutar prva tri tjedna od primjene CAR-T stanica pojavi neki od slijedeća četiri simptoma: temperatura  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ; hipotenzija sa sistoličkim krvnim tlakom  $< 90$  mmHg; hipoksija s zasićenošću arterijske krvi kisikom više od 90% na sobnom zraku; oštećenje organa (8). Budući da neki od ovih znakova mogu biti i pokazatelj nekih drugih stanja, npr. infekcije, za odluku o daljnjem postupku vrlo je bitna pažljiva klinička prosudba liječnika i medicinskih sestara.

### **3.3.2. Sestrinska skrb za bolesnika kod ICANS-a**

U prvih 8 tjedana nakon infuzije CAR-T stanica, ali i nakon toga, može se javiti neurološka toksičnost ICANS, druga najčešća specifična komplikacija bolesnika liječenih CAR-T stanicama. Prilikom praćenja bolesnika medicinska sestra ne smije zanemariti simptome neurološke toksičnosti koji u početku mogu biti neprimjetni kao blaga zbunjenost, dezorijentacija, tjeskoba, vrtoglavica, afazija i tremor. Smetnje mogu progredirati do pospanosti, smanjene razine svijesti, delirija, motoričke slabosti i epileptičkih napadaja. ICANS se može brzo pogoršavati, zbog čega je potrebno pažljivo praćenje bolesnika.

Za praćenje i neurološku procjenu bolesnika koristi se ICE indeks, alat za procjenu u 10 točaka (tablica 5), kojeg treba provoditi dva puta na dan i svaki puta kad se primijeti promjena u kliničkom statusu pacijenta. ICE indeks jednostavan je za upotrebu, a može se izvoditi brzo i više puta dnevno od strane liječnika i medicinskih sestara. Zadaci korišteni u ICE indeksu mogu se pojednostaviti ovisno o razini obrazovanja pacijenta, međutim ovaj alat je dizajniran za procjenu odraslih pacijenata.

Normalna kognitivna funkcija definirana je s ukupno 10 bodova. Rezultat od 7-9 bodova upućuje na stupanj 1 ili blago oštećenje, 3-6 bodova na stupanj 2 ili umjereno oštećenje, a 0-2 boda na stupanj 3 ili ozbiljno oštećenje. Pažljiva procjena je ključna za praćenje i liječenje ICANS.

Budući da početni znakovi ICANS-a mogu biti manje očiti od CRS-a, medicinske sestre moraju pažljivo nadzirati pacijente radi ranog otkrivanja smanjenja kognitivne funkcije ili drugih viših moždanih funkcija, poput rukopisa i brojanja. Kod sumnje na ICANS, sestrinske intervencije uključuju izvještavanje zdravstvenog tima i uskraćivanje oralnog unosa hrane i lijekova dok se ne provede detaljna neurološka procjena.

Plan sestrinske skrbi za procjenu i upravljanje ICANS-om uključuje (2,30,31):

- Provođenje mjere prevencije za smanjenje rizika neurotoksičnosti primjenom levatiracetama, počevši jedan dan prije infuzije CAR-T stanica.
- Procjena neurološkog statusa prema sestrinskoj dokumentaciji (slika 1) u svakoj smjeni i prema potrebi.
- Procjena rukopisa prema sestrinskoj dokumentaciji (slika 2) kao prvog pokazatelja ICANS-a u svakoj smjeni i prema potrebi.
- Mjere potporne skrbi:
  - Kod ICANS-a stupnja 1 procijeniti gutanje, zabraniti oralni unos tekućina, hrane i lijekova. Izbjegavati lijekove koji uzrokuju depresiju. Intravenska nadoknada tekućine. Uzglavlje kreveta treba biti podignuto za najmanje 30 stupnjeva, kako bi se smanjio rizik od aspiracije i poboljšao cerebralni venski protok. Mjere provoditi do pregleda neurologa i neurološke procjene (fundus, EEG, CT glave).
  - Kod ICANS-a stupnja 2 ili većeg, primijeniti kontinuiranu pulsnu oksimetriju i srčanu telemetriju.
  - Intubacija može biti potrebna za zaštitu dišnih putova kod teškog neurološkog oštećenja.
- Primijeniti glukokortikoidi i tocilizumab prema pisanom napatku liječnika.
- Za ICANS 3 i 4 stupnja razmisliti o premještanju bolesnika u jedinicu intenzivnog liječenja.

Sve podatke i postupke potrebno je bilježiti u medicinsku dokumentaciju i BIS sustav e-njege. Za potrebe praćenja i procjene ICANS-a izrađena je jedinstvena sestrinska dokumentacija koja olakšava sestrama kontinuitet skrbi Slika 1.

<b>KBC Zagreb</b>	<b>ZAVOD ZA HEMATOLOGIJU</b>	<b>OZ-</b>
	<b>Obrazac za procjenu neurotoksičnosti</b>	<b>Izdanje:</b>
	<b>ICANS</b>	<b>1/1</b>

<b>Datum/Vrijeme</b>			
<b>Potpis medicinske sestre</b>			
<b>KOGNITIVNA PROCJENA</b>			
Da li je pacijent u stanju reći svoje ime?			
Da li je pacijent u stanju reći koja je godina?			
Da li je pacijent u stanju reći koji je mjesec?			
Da li je pacijent u stanju reći ime ove bolnice?			
Da li je pacijent u stanju točno brojati od 100 do 10 unatrag?			
Da li je pacijent u stanju točno identificirati objekte?			
Primjedbe, kognitivno			
<b>PROCJENA GOVORA</b>			
Da li je govor pacijenta razgovijetan?			
<b>PROCJENA PISANJA</b>			
Da li se pisanje mijenja od posljednje procjene?			

Slika 1. prikazuje sestrinsku dokumentaciju Zavoda za Hematologiju KBC Zagreb, za procjenu ICANS-a u bolesnika liječenih CAR-T stanicama.

Promjena rukopisa kod pacijenata liječenih CAR-T stanicama prvi je pokazatelj ICANS-a. Kako bi kvalitetno i kontinuirano pratile promjene u pisanju kod bolesnika, medicinske sestre izradile su sestrinsku dokumentaciju koja im olakšava pružanje sigurne i standardizirane skrbi Slika 2.

<b>KBC Zagreb</b>	<b>ZAVOD ZA HEMATOLOGIJU</b>	<b>OZ-</b>
	<b>Test pisanja– Sestrinski alat za procjenu –</b>	<b>Izdanje:</b>
	<b>Procjena nakon infuzije CAR T stanica</b>	<b>1/1</b>

---

Datum / Vrijeme: \_\_\_\_\_  
Popunjava pacijent:  
Na crti ispod napiši: Volim pitu od jabuka.

---

Popunjava medicinska sestra: \_\_\_\_\_ Normalno / Abnormalno (zaokruži)

Potpis sestree:

---

Datum / Vrijeme: \_\_\_\_\_  
Popunjava pacijent:  
Na crti ispod napiši: Volim pitu od jabuka.

---

Popunjava medicinska sestra: \_\_\_\_\_ Normalno / Abnormalno (zaokruži)

Potpis sestree:

Slika 2. prikazuje sestrinsku dokumentaciju Zavoda za hematologiju KBC-a Zagreb, za procjenu rukopisa.

Sestrinsku dokumentaciju za procjenu ICANS-a i procjenu rukopisa medicinske sestre počinju primjenjivati 48 sati prije infuzije lijeka, a dobivene parametre iz ovog razdoblja koristit će kao osnovu za procjenu simptoma neurološke toksičnosti do kojih može doći nakon infuzije CAR-T stanica.

### **3.3.3. Skrb za bolesnika nakon otpusta iz bolnice**

Bolesnik će ostati u bolnici najmanje 14 dana od infuzije CAR-T stanica ili sve do oporavka od toksičnosti, obično manje od 8 tjedana. Nakon tog razdoblja pojava CRS-a i infekcija su znatno rjeđa, no još uvijek se može javiti neurološka toksičnost. Nakon otpusta iz bolnice bolesnik mora ostati u njezinoj blizini i moći doći u roku od 2 sata, ako se jave simptomi: vrućica preko 38 °C, znakovi neurološke toksičnosti ili infekcije. Zato je bitno da su bolesnik i njegov njegovatelj dobro educirani o mogućim komplikacijama i da im je omogućena komunikacija putem telefonskog poziva sa zdravstvenim radnicima koji su se skrbili o njemu. Bolesniku će biti dogovorene kontrole u ambulanti do 4 tjedna dva puta tjedno, a potom jednom tjedno. Prilikom svake kontrole učinit će se procjena: tlaka, pulsa, temperature, broj respiracija, SaO<sub>2</sub>, kontrola osnovnih laboratorijskih testova, provjera rukopisa, mjerenje tjelesne težine bolesnika, određivanje ICE indeksa (16).

Otpriblike tri mjeseca nakon infuzije CAR-T stanica učinit će se procjena odgovora na liječenje, a bolesnici će najmanje prvu godinu od infuzije dolaziti na kontrole u Hematološku ambulantu Klinike za unutarnje bolesti KBC Zagreb.

Nakon otpusta iz bolnice sestrinska skrb nije samo usmjerena na komplikacije koje se mogu javiti, nego i na očuvanje cjelokupne kvalitete života. U tom razdoblju bolesnik često može biti depresivan, uplašen, zabrinut za ishod liječenja, socijalno izoliran, izvan svog kruga socijalne podrške. Medicinske sestre u svakodnevnom radu s takvim pacijentima prve opažaju promjene na pacijentu, slušaju o njegovim tegobama te svojim znanjem i stručnošću pomažu mu u prilagodbi na novi način život, pomažu mu da mobilizira svoje obrambene snage kako bi se nosio s emocionalnim i fizičkim stresom. Velik izvor psihosocijalne zabrinutosti bolesnika mogu biti njegove financijske mogućnosti. Kako bolesnik mora ostati u blizini bolnice najmanje mjesec dana od otpusta, a kasnije često dolaziti na kontrole u ustanovu gdje je liječen, javlja se i stres kako sve to financijski omogućiti. Medicinske sestre mogu pomoći bolesniku, angažiranjem socijalnog radnika, svećenika, kliničkog psihologa i uputiti ga na korištenje resursa u zajednici. Mogu ga povezati s udrugama za potporu oboljelima, poput Hrvatske udruge leukemija - limfomi (HULL), raznim humanitarnim i vjerskim udrugama koje mu mogu pomoći financijskim sredstvima, pružanjem smještaja,

potrebnim informacijama, podrškom, savjetom i ostalim uslugama koje su mu potrebne.

Podrška medicinske sestre bolesniku nakon terapije CAR-T stanicama trebala bi se usredotočiti na koordinaciju i razvoj planova skrbi za eventualne kasne i dugoročne neželjene učinke liječenja: citopeniju, infekcije, aplaziju B stanica, hipogamaglobulinemiju i druge fiziološke posljedice, uključujući umor i potencijalnu neplodnost.

#### **4. ZAKLJUČAK**

Ciljanom imunoterapijom postignut je ogroman napredak u borbi protiv raka. Jedan od najzujbudljivijih napredaka uključuje terapiju genski poboljšanim T- stanicama. Primjena T limfocita s kimeričnim receptorom za antigen, CAR-T stanice koje ciljaju CD19 sada pružaju novu i obećavajuću terapiju za bolesnike s recidivirajućim ili refraktornim B-staničnim tumorima, uključujući akutnu limfoblastičnu leukemiju i difuzni B-velikostanični limfom.

Nedavno stavljanje na listu lijekova HZZOa tisagenlekleucela za liječenje odraslih bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim difuznim B-velikostaničnim limfomom, nakon dvije ili više linija sistemske terapije i pedijatrijskih i mladih odraslih bolesnika u dobi do 25 godina s akutnom limfoblastičnom leukemijom B-stanica, u recidivu nakon transplantacije koštane srži ili u drugom i kasnijem recidivu, označava prekretnicu u primjeni ovog novog pristupa liječenju raka. Terapija tisagenlekleucelom pruža novu mogućnost bolesnicima koji nemaju odgovarajuće alternative liječenja.

Iako se tijekom liječenja CAR-T stanicama često javljaju štetni događaji kao što su CRS i neurološke toksičnosti, pokazalo se da se većinu tih događaja može uspješno pratiti i liječiti odgovarajućom pripremom i edukacijom multidisciplinarnog tima koji sudjeluje u skrbi bolesnika. CAR-T stanična terapija stvorila je nove i neočekivane izazove medicinskim sestrama Zavoda za hematologiju KBC Zagreb, ali je stvorila i priliku da medicinske sestre pokažu svoju suštinsku vrijednost u organiziranju i pružanju sestrinske skrbi važne za sigurno provođenje postupka liječenja. Medicinske sestre koje zbrinjavaju bolesnika tijekom 24 sata moraju biti educirane o novom načinu



liječenja kako bi se osigurala stručnost u prepoznavanju simptoma CRS-a i neurotoksičnosti.

Intenzivnim nadzorom bolesnika, izradom sestrinske dokumentacije i njezinim kontinuiranim praćenjem, medicinske sestre mogu rano prepoznati i brzo prijaviti simptome vezane uz CRS i neurološku toksičnost. Dobra komunikacija unutar zdravstvenog tima, brzo prijavljivanje simptoma i rano započinjanje intervencija upravljanja simptomima iz presudnog je značaja za uspjeh liječenja. Standardni operativni postupci sestrinske skrbi za primjenu CAR-T stanica i nadzora bolesnika, standardizirani pristup upravljanja toksičnošću T-stanica temeljen na dokazima i dalje se usavršavaju kako pristižu novi podaci i povećava se iskustvo s ovim oblikom liječenja, a medicinske sestre igraju važnu ulogu u prepoznavanju promjena stanja pacijenata i tako doprinose proširenju ove baze znanja.

Sestrinska skrb za bolesnika koji je liječen CAR-T stanicama uključuje i skrb o dugoročnim fiziološkim i psihosocijalnim posljedicama liječenja. Edukacijom bolesnika i korištenjem resursa zajednice medicinske sestre mogu omogućiti bolesniku uspješan prijelaz iz liječenja u bolnici na vanbolničko praćenje te održavanje zadovoljavajuće kvalitete života. Nakon izlaska iz bolnice, bolesnika ćemo i dalje intenzivno nadzirati, u smislu da su mu potrebne česte kontrole i cjeloživotno praćenje, ne samo od strane hematologa već i medicinskih sestara.

Za uspješnu sestrinsku skrb bolesnika liječenog CAR-T stanicama potrebni su kvalitetno izrađen plan sestrinske skrbi, educirano osoblje, kontinuirano podizanje kvalitete rada te suradnja dobro educiranog bolesnika.

## 5. ZAHVALE

Veliku zahvalnost, u prvom redu dugujem svom mentoru prof. dr. sc. Igoru Aureru, pri izradi ovog diplomskog rada, što je za mene uvijek imao strpljenja i vremena.

Svim svojim medicinskim sestrama i tehničarima Zavoda za hematologiju s kojima dijelim teške trenutke životne borbe naših bolesnika, dijelim vrline humanosti i teret suosjećanja, na potpori tijekom mog studiranja.

Posebnu zahvalnost iskazujem svojoj obitelji, suprugu Krešimiru i kćeri Kristini na razumijevanju, strpljenju i podršci.

Velika HVALA svima.

## 6. POPIS LITERATURE:

1. Buechner J, Kersten MJ, Fuchs M, Salmon F, Jäger U. Chimeric antigen receptor T-cell therapy: practical considerations for implementation in Europe. *Hemasphere*. 2018; 2(1):e18. doi: 10.1097/HS9.000000000000018.
2. Morrisin F. Nursing management for adult recipients of CART-19 therapy. *Nursing 2019 Critical Care*. 2019;14(2):31-6.
3. Novartis Pharmaceuticals. Kymriah (tisagenlecleucel) (Package insert). May 2018. (pristupljeno 2.3.2020.) Dostupno na: <https://www.fda.gov/files/vaccines%2C%20blood%20%26%20biologics/publications/PDF/Package-Insert---KYMRIAH.pdf>
4. YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) [package insert]. Santa Monica, CA: Kite Pharma, Inc. 2017. (pristupljeno 3.3.2020). Dostupno na: <https://www.fda.gov/files/vaccines%2C%20blood%20%26%20biologics/publications/PDF/Package-Insert---YESCARTA.pdf>.
5. Novartis Pharmaceuticals. Kymriah (tisagenlecleucel) Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS). (pristupljeno 2.3.2020.). Dostupno na: <https://www.kymriah-rems.com/>.
6. Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy. Accreditation Process. University of Nebraska Medical Center. 2014. (pristupljeno 2.3.2020.). Dostupno na: <http://factwebsite.org/Accreditation/>.
7. Joint Accreditation Committee–International Society for Cellular Therapy (ISCT) and European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT; JACIE). Why accreditation? *EBMT*. 2018. (pristupljeno 2.3.2020.) Dostupno na: <http://www.jacie.org/applicants/why>.
8. Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Ciceri F et al. Management of adults and children undergoing CAR T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica*. 2020; 105(2):297–316. doi: [10.3324/haematol.2019.229781](https://doi.org/10.3324/haematol.2019.229781).

9. Taylor L, Rodriguez ES, Reese A, Anderson K. Building a program: implications for infrastructure, nursing education, and training for CAR T-cell therapy. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 2019; 23(2):20-6. doi: 10.1188/19.CJON.S1.
10. Wilkins O, Keeler AM, Flotte TR. CAR T-cell therapy: progress and prospects. *Hum Gene Ther Methods*. 2017; 28(2):61-6. doi: 10.1089/hgtb.2016.153
11. Aurer I. Transplantacija krvotvornih matičnih stanica. Probir bolesnika i postupak odobravanja liječenja CAR-T staničnom terapijom. KBC Zagreb. 2019; SOP-PrKMS/2:1-7.
12. FACT-JACIE. International standards for hematopoietic cellular therapy product collection, processing and administration. University of Nebraska Medical Center. March 2018. (pristupljeno 10.3.2020.). Dostupno na: <https://www.ebmt.org/sites/default/files/2018-06/FACT-JACIE%207th%20Edition%20Standards.pdf>.
13. Beaupierre A, Lundberg R, Marrero R, Jain M, Wang T, Alencar MC. Management across settings: an ambulatory and community perspective for patients undergoing CAR T-cell therapy in multiple care settings. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 2019; 23(2):27-3. doi: 10.1188/19.CJON.S1.27-34.
14. McGuirk J, Waller EK, Qayed M, Abhyankar S, Ericson S, Holman P et al. Building blocks for institutional preparation of CTL019 delivery. *Cytotherapy*. 2017; 19(9):1015-24. doi: 10.1016/j.jcyt.2017.06.001.
15. Coleman M, Martin P. Prednisone, etoposide, procarbazine, and cyclophosphamide (PEP-C) oral combination chemotherapy regimen for recurring/refractory lymphoma: low-dose metronomic, multidrug therapy. *Cancer*. 2008; 112(10):2228-32. doi: 10.1002/cncr.23422.
16. Bašić-Kinda S, Dujmović D. Transplantacija krvotvornih matičnih stanica. Postupnik za liječenje i praćenje bolesnika koji primaju CAR-T stanice. KBC Zagreb. 2019; SOP-ZZH/51:1-11.

17. Fesnak AD, Levine LA, June HC. Engineered T cells: the promise and challenges of cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2016; 16(9): 566-81. doi: [10.1038/nrc.2016.97](https://doi.org/10.1038/nrc.2016.97).
18. Shu Z, Heimfeld S, Gao D. Hematopoietic stem cell transplantation with cryopreserved grafts: adverse reactions after transplantation and cryoprotectant removal prior to infusion. *Bone Marrow Transplant*. 2014; 49(4): 469-76. doi: [10.1038/bmt.2013.152](https://doi.org/10.1038/bmt.2013.152).
19. Bašić-Kinda S, Dujmović D. Transplantacija krvotvornih matičnih stanica. Primjena CAR-T stanica (CAR-T, CTL 019, tisagenlekleucela). KBC Zagreb. 2019; SOP-ZZH/50:1-3.
20. Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, Wierda W, Gutierrez C, Locke FL et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018; 15(1):47-62. doi: [10.1038/nrclinonc.2017.148](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.148).
21. Brudno J, Kochenderfer J. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management. *Blood*. 2016; 127(26):3321-30.
22. Wang Z, Han W. Biomarkers of cytokine release syndrome and neurotoxicity related to CAR-T cell therapy. *Biomarker Research*. 2018; 6:4. doi: [10.1186/s40364-018-0116-0](https://doi.org/10.1186/s40364-018-0116-0).
23. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*. 2014; 124(2):188-95. doi: [10.1182/blood-2014-05-552729](https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-552729).
24. Frey N. Cytokine release syndrome: Who is at risk and how to treat. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2017; 30(4):336-40. doi: [10.1016/j.beha.2017.09.002](https://doi.org/10.1016/j.beha.2017.09.002).
25. Lee D.W, Santomasso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN et al. ASBMT consensus grading for cytokine release syndrome and neurological toxicity associated with immune effector cells. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2018; 25(4) doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.758>
26. Nemet D, Duraković N. Intervencije i hitna stanja u onkologiji. U: Šamija M, Nemet D, ur. Potporno i palijativno liječenje onkoloških bolesnika. Zagreb: Medicinska naklada; 2010. Str. 225-68.

- 27.**Hill J A., Li D, Hay KA, Green ML, Cherian S, Chen X et al. Infectious complications of CD19-targeted chimeric antigen receptor-modified T-cell immunotherapy. Blood. 2018; 131(1):121-30. doi: 10.1182/blood-2017-07-793760.
- 28.**Corderio A, Bezerra ED, Hirayama AV, Hill JA, Wu QV, Voutsinas J et al. Late events after treatment with CD19-targeted chimeric antigen receptor modified T cells. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2020; 26(1):26-33. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.08.003.
- 29.**Družinić V, Rustan N, Belev J, Franković S. Zdravstvena njega bolesnika oboljelih od bolesti krvi i krvotvornih organa. U: Franković S, ur. Zdravstvena njega odraslih. Zagreb: Medicinska naklada; 2010. Str. 237-338.
- 30.**Halton E, Llerandi D, Diamonte C, Quintanilla H, Miale-Mayer D. Developing infrastructure: managing patients with cancer undergoing CAR T-cell therapy. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 2017; 21(2):35-40. doi: 10.1188/17.CJON.2.35-40.
- 31.**Anderson K, Latchford T. Associated toxicities: assessment and management related to CAR T-cell. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 2019; 3(2):13-9. doi: 10.1188/19.CJON.S1.13-19.

## 7. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 1964. godine u Zagrebu, gdje sam završila osnovnu i srednju školu za medicinske sestre općeg smjera. Od 1983 godine radim na poslovima medicinske sestre u Zavodu za hematologiju, Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

1991. godine diplomirala sam na Višoj medicinskoj školi Medicinskog fakulteta sveučilišta u Zagrebu, te počinjem raditi na poslovima glavne medicinske sestre Odjela za intenzivnu kemoterapiju i autolognu transplantaciju koštane srži, Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Od 1998. do 1999. predavač sam za predmet Zdravstvena njega internističkog bolesnika u Školi za medicinske sestre, Mlinarska 34, Zagreb. Iste godine odlazim na usavršavanje u transplantacijski centar Salt Lake City, SAD. 2006 godine predavač sam na kolegiju za menadžment Visoke zdravstvene škole, Mlinarska 30.: Priprema i postupak primjene lijekova te najčešće pogreške u primjeni i pripremi lijekova.

Tijekom rada napisala sam dva priručnika za bolesnike: Transplantacija koštane srži, priručnik za bolesnike nakon transplantacije koštane srži, Hrvatska udruga leukemija i limfomi, 2005., i Prehrana osoba sa zloćudnim tumorom krvotvornog sustava, priručnik za osobe oboljele od leukemije, limfoma, multiplog mijeloma ili drugih zloćudnih tumora krvotvornog sustava, Hrvatska udruga leukemija i limfomi, 2008. Napisala sam i poglavlje Zdravstvena njega bolesnika oboljelih od bolesti krvi i krvotvornih organa za priručnik studij sestrinstva, Zdravstvena njega odraslih, Medicinska naklada, Zagreb 2010.

Od 2014. godine obavljam poslove glavne sestre Zavoda za hematologiju, Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Zdravstvena skrb za hematološkog bolesnika glavni je moj interes i želja da kvalitetnom edukacijom zadržim i poboljšam kvalitetu njege i skrbi hematološkog bolesnika.