

ZÁPADOČESKÁ UNIVERZITA V PLZNI
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2012

Renata Brandejsová

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

Studijní program: Ošetřovatelství B 5341

Renáta Brandejsová

Studijní obor: Všeobecná sestra 5341R009

**OŠETŘOVATELSKÁ PÉČE V PROCESU
TRANSPLANTACE AUTOLOGNÍCH
KRYOKONZERVovaných KRVETVORNÝCH
BUNĚK**
Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. Pavel Jindra, Ph.D.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracoval samostatně a všechny použité prameny jsem uvedl v seznamu použitých zdrojů.

V Plzni dne: 22.3.2012

.....
vlastnoruční podpis

Poděkování:

Děkuji MUDr. Pavlovi Jindrovi za odborné vedení práce, poskytování rad, připomínek a materiálních podkladů. Dále děkuji všem spolupracovníkům FN Plzeň za pomoc při zjišťování dat kazuistiky a poskytování odborných rad.

OBSAH

ÚVOD.....	11
ČÁST TEORETICKÁ.....	12
1. Princip HDT a autologní TKB.....	13
1.1 Dose response efekt chemoterapie/aktinoterapie.....	14
1.2 Primární hematologická toxicita chemoterapie/aktinoterapie.....	14
1.3 Minimalizace postižení kostní dřeně malignitou.....	15
2. Diagnózy léčené HDT a autoTKB.....	16
2.1 Maligní hematologická onemocnění.....	16
2.2 Solidní nádory.....	16
2.3 Nemaligní onemocnění.....	16
3. Přípravné režimy- typy HDT	18
4. Typy štěpu, způsoby jeho získávání a hodnocení.....	19
4.1 Kostní dřeň.....	19
4.2 Periferní krvetvorné buňky.....	20
4.3 Hodnocení štěpu KB.....	20
5. Kryokonzervace KB – základní principy.....	22
5.1 Dimethylsulfoxid – kryokonzervační vlastnosti.....	22
5.2 Protokol kryokonzervace.....	23
5.3 Bezpečnostní aspekty – komunikace mezi transplantačním a kryokonzervačním pracovištěm.....	23
6. Procedura aplikace (transplantace) zmraženého štěpu.....	25
7. Nežádoucí účinky DMSO, komplikace podání kryokonzervovaného štěpu.....	26
7.1 Metabolismus DMSO.....	26
7.2 Komplikace podání kryokonzervovaného štěpu.....	26
8. Minimalizace komplikací spojených s podáním kryokonzervovaného štěpu.....	28
8.1 Minimalizace vlastní toxicity kryokonzervovaného štěpu.....	28
8.2 Léčebně ošetrovatelská opatření	28
ČÁST PRAKTICKÁ	
Formulace problému	30
Cíl a úkol práce.....	31
Vzorek (kazuistika)	32

Ošetřovatelský proces.....	36
Posouzení, diagnostika a plánování.....	36-38
Hodnocení.....	39
Ošetřovatelský model.....	40
Ošetřovatelská diagnostika a plán.....	42
Diskuze.....	45
Závěr.....	48
Seznam zdrojů	49
Seznam tabulek	51
Seznam použitých zkratk	52
Seznam příloh.....	53
Přílohy.....	54-62

Anotace

Příjmení a jméno: Brandejsová Renáta

Katedra: Ošetřovatelství B5341

Název práce: Ošetřovatelská péče v procesu transplantace autologních kryokonzervovaných krvetvorných buněk

Vedoucí práce: MUDr. Pavel Jindra, Ph.D.

Počet stran: číslované 37, nečíslované 25

Počet příloh: 3

Počet titulů použité literatury: 18

Klíčová slova: DMSO - kryokonzervace – krvetvorné buňky –štěp - transplantace – vysoce dávkovaná chemoterapie

Souhrn:

V teoretické části bakalářské práce jsem se zabývala komplexní procedurou vysoce dávkované chemoterapie s autologní transplantací štěpu krvetvorných buněk se zaměřením především na vlastní aplikaci štěpu kryokonzervovaných krvetvorných buněk a jejími komplikacemi. V praktické části práce sleduji prostřednictvím kazuistiky pacienta se souběhem několika nežádoucích událostí po aplikaci kryokonzervovaného štěpu krvetvorných buněk ošetřovatelská specifika aplikace štěpu autologních kryokonzervovaných buněk.

Annotation

Surname and name: Renata Brandejsova

Department:

Title of thesis: The nurse care in the process of the transplantation of cryopreserved autologous haematopoietic cells

Consultant: Pavel Jindra, MD, Ph.D.

Number of pages: numbered 37 unnumbered pages: 25

Number of appendices: 3

Number of literature items used: 18

Key words: DMSO - cryoconservation – haemopoietic cells – graft - transplantation – high-dose therapy

Summary:

Theoretical part of the thesis is dedicated to the complex procedure of high-dose therapy and autologous transplantation of the graft of the hematopoietic cells. I focus on the specific procedure of the infusion of graft of cryoconserved stem cells and concomitant side effects. In the practical part I am describing the case report with simultaneous occurrence of adverse events during graft infusion. Using the case report I am emphasizing the specifics of the nurse care of this procedure.

ÚVOD

Vysocedávkovaná chemoterapie s autologní transplantací krvetvorných buněk je v současnosti na specializovaných pracovištích sice rutinní, ale nadále velmi komplexní procedura. Vyžaduje úzkou spolupráci aferetického pracoviště, které zajišťuje kolekci krvetvorných buněk, kryokonzervační laboratoře, která zajišťuje bezpečné zpracování a kryokonzervace štěpu a klinického lůžkového pracoviště. To se přímo podílí na závěrečném kroku celého procesu čímž je bezpečná infuze kryokonzervovaných krvetvorných buněk (označované též jako autologní transplantace). Není-li po podání vysocedávkované chemoterapie zaručeno bezpečné podání životaschopných a plně funkčních krvetvorných buněk, jsou potenciální důsledky pro pacienta fatální. Zodpovědnost ošetřovatelského týmu podávajícího štěp krvetvorných buněk je tedy co nejvíce minimalizovat potenciální toxicitu autologní transplantace a současně přitom neohrozit životnost a funkceschopnost krvetvorných buněk. Existuje hojná literatura zabývající se laboratorním a medicínským aspektem celé procedury. Nicméně stejně důležitý je i ošetřovatelský proces a to hlavně ve zcela specifické části procedury, kterou je vlastní aplikace rozmraženého kryokonzervovaného štěpu pacientovi

Bakalářská část se v teoretické části zabývá komplexně celou procedurou vysocedávkované chemoterapie s autologní transplantací krvetvorných buněk, její indikace a typy štěpů, zmiňuje problematiku bezpečné kryokonzervace a na závěr shrnuje i toxicitu podání štěpu kryokonzervovaných krvetvorných buněk.

Praktická část se pak prostřednictvím konkrétní kazuistiky pacienta s komplikacemi při podání štěpu kryokonzervovaných krvetvorných buněk zabývá jak preventivními opatřeními, tak vlastními léčebně ošetřovatelskými kroky, které jsou zaměřeny k minimalizaci, respektive zvládnutí nežádoucích účinků aplikace kryokonzervovaného autologního štěpu.

TEORETICKÁ ČÁST

1. PRINCIP HDT A AUTOLOGNÍ TKB

Vysocedávkováná terapie s následnou autologní transplantací krvetvorných buněk se používá v léčbě hematologických malignit a některých solidních nádorů již více než 20 let. Pro řadu těchto diagnóz je standardním léčebným postupem ať již prvé či následné linie léčby (Ljungmann, 2010). Ve světové i české literatuře se pro vysocedávkovanou terapii používá termín HDT – z anglického výrazu „High-dose therapy“. Princip této procedury je relativně jednoduchý a je elegantní ukázkou jak zvýšit dávku a tedy i protinádorový účinek léčby, ale přitom zvládnout zvýšenou toxicitu logicky vyplývající z vyšších dávek.

Pacientovi s maligním onemocněním – obvykle hematologickým – podáváme protinádorovou léčbu ve velmi vysokých dávkách (obvykle jde o cytostatika, tedy o chemoterapii, ale může se to kombinovat i s ozařováním -aktinoterapií). Tyto vysoké dávky jsou velmi účinné ve smyslu protinádorové aktivity, ale logicky současně i velmi toxické. Jejich vedlejším účinkem je výrazný dlouhodobý, či až definitivní útlum krvetvorby (myelopoezy). Proto někdy tuto léčbu nazýváme myeloablativní. A právě tento toxický účinek, tuto myeloablaci, zvládneme tím, že ještě před jejím podáním získáme od pacienta krvetvorné buňky (KB), které ihned zamrazíme (kryokonzervujeme). Teprve poté je podána tato zmíněná vysocedávkováná terapie a s odstupem po jejím zmetabolizování i rozmražený štěp dříve kryokonzervovaných krvetvorných buněk. Tuto část procedury – tedy vlastní podání krvetvorných buněk, nazýváme autologní transplantací krvetvorných buněk (autoTKB). Tyto buňky se prostřednictvím krevního oběhu usídlí v kostní dřeni, přihojí se zde a v relativně krátké době (obvykle 10-14 dní po transplantaci) je jejich prostřednictvím obnovena dřevná krvetvorba a normalizovány hodnoty krevního obrazu. Pacientovi tak může být aplikována výrazně účinnější protinádorová léčba, jejíž podání by jinak znemožňoval právě útlum krvetvorby jako vedlejší účinek této léčby.

Průběh celé procedury znázorňuje obr.1.



Obr. 1: průběh a hlavní kroky autoTKB

K tomu, aby bylo tuto relativně jednoduchou a elegantní proceduru uvést do klinické praxe, bylo nutné splnit několik zásadních podmínek:

1. Potvrdit takzvaný „dose-response“ efekt chemoterapie/aktinoterapie
2. Definovat protinádorové režimy s primárně hematologickou toxicitou
3. Minimalizovat masívní postižení (infiltraci) kostní dřeně malignitou
4. Zvládnout techniku a způsoby získání dostatečného množství KB
5. Naučit se identifikovat a charakterizovat KB, definovat minimální množství k rychlému a bezpečnému přihojení.
6. Zvládnout techniku bezpečné dlouhodobé kryokonzervace KB

Stručně rozeberu první 3 ze zmíněných bodů, zbylé body (tedy 4-6 výše uvedeného seznamu) budou podrobněji rozebrány ve speciálních kapitolách níže.

1.1 „Dose-response“ efekt chemoterapie/aktinoterapie.

Přestože se to zdá logické, ne pro všechna cytostatika platí jednoduchá úměra: vyšší dávka = vyšší protinádorový účinek. Bylo nutno nejprve nalézt cytostatika, či spíše kombinaci cytostatik (chemoterapeutické režimy), kde zvýšení dávky skutečně výrazně zvýší protinádorovou aktivitu. Navíc bylo nutné otestovat zda-li cytostatika, které samy o sobě mají primárně hematologickou toxicitu (viz níže), negenerují ve vyšších dávkách i toxicitu nehematologickou - orgánovou (jaterní, renální). Současně bylo nutno ověřit zda-li vyšší dávky daného cytostatika nevyvolají rezistenci nádorových buněk.

1.2 Primární hematologická toxicita chemoterapie/aktinoterapie.

Kromě rostoucí protinádorové aktivity s rostoucí dávkou (viz 1.1) musí mít cytostatikum či režim především primárně hematologickou toxicitu. To znamená, že s vyšší dávkou vzrůstá výhradně či především myelotoxicita, ale nevzrůstá toxicita na jiné orgány (játra, ledviny...). Je to logické, neboť jak výše zmíněno, podáním kryokonzervovaných KB „obcházíme“ myelotoxicitu, ale ne toxické účinky na jiné orgány. Toho je dosaženo jednak specifickým složením režimu a jednak přesnou sekvencí jejich podávání. Z používaných cytostatik tyto požadavky splňují především melfalan, cyklofosfamid, cytosinarabinosid, vepesid, busulfan, BCNU. Proto je většina používaných režim na těchto cytostaticích založena (podrobněji viz kapitola 3)

1.3 Minimalizace postižení kostní dřeně malignitou.

Tato část celé procedury autoTKB je logicky zásadní u malignit s primárním postižením kostní dřeně, jako jsou typicky akutní leukémie, mnohočetný myelom či nehodgkinovské lymfomy s postižením kostní dřeně. U těchto diagnóz by případné masivní postižení kostní dřeně v době odběru krvetvorných buněk kontaminovalo štěp krvetvorných buněk maligními elementy, které by se pak po transplantaci pacientovi mohly podílet na případném relapsu. Proto se u těchto diagnóz před plánovaným odběrem KB kontroluje stav kostní dřeně. Naštěstí jsou v současnosti k dispozici poměrně účinné léky, které maligní buňky z kostní dřeně účinně eliminují.

2. DIAGNÓZY LÉČENÉ HDT A AUTOTKB

Touto procedurou jsou v současnosti léčena rutinně či experimentálně celá řada onemocnění, zjednodušeně lze rozdělit na maligní hematologická onemocnění, solidní nádory a nemaligní onemocnění. Indikace k autoTKB vycházejí z pravidelně aktualizovaných doporučení transplantční sekce Hematologické společnosti ČR a z doporučení Evropské skupiny pro transplantace krvetvorných buněk (EBMT) (Ljungmann 2010, Koza 2006). V roce 2009 bylo v 624 transplantčních centrech v Evropě provedeno více než 6500 autoTKB (Baldomero, 2011)

2.1 Maligní hematologická onemocnění

Tvoří v současnosti nejrozšířenější indikaci HDT a autoTKB (Baldomero, 2011, Ljungmann 2010). U pacientů s mnohočetným myelomem je aplikována již v první linii léčby, jako konsolidace remise dosažené konvenční chemoterapií. U maligních lymfomů (nonhodgkinovských i Hodgkinova) je tato léčba vyhrazena až v případě relapsu, tedy jako druhá linie. Méně často je používána u akutních myeloidních či lymfoblastických leukémií, zde je v současnosti již preferována alogenní transplantace krvetvorných buněk.

2.2 Solidní nádory.

Uplatnění této procedury u solidních nádorů bylo spojeno s velkým očekáváním, především u nádorů prsu, varlat, vaječníků, neuroblastomů a malobuněčných nádorů plic. Bohužel je třeba říci, že tato očekávání většinou naplněna nebyla, v současnosti se HDT s autoTKB uplatňuje pouze u terminativních nádorů varlete jako záchranná léčba při relapsu a u neuroblastomů v dětském věku (Baldomero, 2011, Ljungmann, 2010), u ostatních zmiňovaných diagnóz se od ní spíše upouští a její místo nahrazuje moderní biologická léčba

2.3 Nemaligní onemocnění

Do této skupiny spadají především autoimunitní onemocnění, jako je systémový lupus, revmatoidní artritida, roztroušená skleróza apod. U těchto diagnóz je její efekt založen na tom, že HDT zničí veškerou krvetvorbu, tedy i imunitní systém (jmenovitě T-lymfocyty) zodpovědný za autoimunitní proces. Obnovující se krvetvorba

z kryokonzervovaného štěpu pak má šanci jakýmsi způsobem „restartovat“ tento defektní imunitní systém a tak alespoň dočasně zmírnit příznaky zmíněných autoimunitních nemocí. U části pacientů pak bylo dosaženo i úplného vyléčení. V těchto indikacích je však HDT zatím spíše léčbou experimentální, určitě ne standardní (Baldomero, 2011, Ljungmann, 2010), nicméně dosavadní výsledky studií jsou celkem slibné.

3. PŘÍPRAVNÉ REŽIMY- TYPY HDT

Přípravné režimy musí splňovat již dříve zmíněné podmínky primárně hematologické toxicity a rostoucího protinádorové účinnosti s rostoucí dávkou. V současnosti je používána celá řada režimů – tedy kombinací cytostatik, která se obvykle nazývají akronymy z počátečních písmen užívaných léků. Pro různé druhy diagnóz jsou užívány specifické režimy – zatímco u hematologických malignit jsou to kombinace založené především na cytosinarabinosidu, etoposidu, melfalanu a busulfanu, u solidních nádorů jsou to režimy založené na karboplatině. Na našem oddělení jsou standardně používány 3 chemoterapeutické kombinace. Pro maligní lymfomy je to takzvaný režim BEAM (BCNU, etoposid, ara-c a melfalan), pro mnohočetný myelom HD-MEL (vysoká dávka melfalanu) a pro akutní leukémie Bu-Cy (busulfan s cyklofosfamidem). Obvykle má každé pracoviště definováno standardní používané režimy pro danou diagnózu a či stav onemocnění dané diagnózy (jiné režimy při remisi, jiné při relapsu či resistantní nemoci). Pro příklad je uvedena tabulka standardních režimů Hematologicko-onkologického oddělení FN v Plzni:

Tabulka 1: Přípravné režimy před autoTKB (zdroj Operační manuál HOO FN, Specifická část, kapitola M5)

Přípravný režim	indikace	Poznámka
BEAM	NHL, HL, CLL	Platí pro všechny typy NHL
HD-MEL	MM, primární AL amyloidóza, WM	U WM lze individuálně zvážit i BEAM
Bu ₄ Cy ₂	ALL, AML	Individuálně zvážit p.o. či i.v. formu Bu
CarboPEC	germinativní nádory varlete	

4. TYPY ŠTĚPU, ZPŮSOBY JEHO ZÍSKÁVÁNÍ A HODNOCENÍ

Získání dostatečného množství krvetvorných buněk před podáním HDT je samozřejmě jedním z klíčových kroků procedury. Historicky byly jediným zdrojem získané přímo z kostní dřeně, nicméně přibližně od poloviny 90. let začaly být využívány i krvetvorné buňky z kostní dřeně mobilizované do periferní krve – takzvané periferní krvetvorné buňky (PKB).

4.1 Kostní dřeň

Krvetvorné buňky z kostní dřeně se získávají v celkové anestezii přímou aspirací z kostní dřeně na operačním sále technikou podobnou trepanobiopsii. Pacient leží na břiše a z obou lopat kostí kyčelní je kostní dřeň odebírána speciálními jehlami pomocí opakovaných vpichů s následnou aspirací do stříkaček, přičemž jedním vpichem je aspirováno cca 3-10 ml dřeňové krve. Ta obsahuje směs buněk kostní dřeně a větší či menší příměs periferní krve. Stříkačky již obsahují protisrážlivý roztok (obvykle citrát nebo heparin). Jednotlivé porce (aspirace) jsou pak soustředěny v odběrové láhvi a představují vlastně směs krvetvorných buněk s větší či menší příměsí periferní krve. Tato směs dřeně a periferní krve se musí před zpracováním a zamražením filtrovat aby byly odstraněny shluky buněk či tkání a úlomky kostní. Obvykle je takto odebíráno cca 15-20 ml kg hmotnosti pacienta což představuje celkový objem 1000-2000 ml dřeňové krve. (Adam, 2008 s. 340). Tento poměrně vysoký objem a velká příměs erytrocytů jsou problémem, neboť by znamenal příliš velké množství podané kryokonzervací směsi s dimethylsulfoxidem (DMSO, podrobněji viz dále) a současně i riziko hemolýzy erytrocytů při kryokonzervaci. Proto se před zamražením musí poměrně pracně minimalizovat, což je procedura, při níž je přístrojově (na separátorech krevních částic) odstraněna velká část plasmy erytrocytů, tak aby výsledný objem kostní dřeně byl cca 100-200 ml s minimálním podílem erytrocytů. V současnosti se však kostní dřeň jako zdroj krvetvorných buněk již používá minimálně a je prakticky nahrazena periferními krvetvornými buňkami (viz 4.2). Například dle údajů EBMT byly v roce 2009 v Evropě použity PKB u 99 % ze všech provedených autoTKB (Baldomero, 2011). Je tedy zřejmé, že KB z kostní dřeně jsou u této procedury již prakticky nepoužívány z příčiny, které shrnuje kapitola 4.2. Na našem pracovišti nebyly KB z kostní dřeně použity od roku 2001 což je v souladu s evropskými trendy.

4.2 Periferní krvetvorné buňky (PKB)

Zjištění, že krvetvorné buňky se za určitých okolností (podání růstových faktorů granulopoezy – G-CSF, reparace krvetvorby po chemoterapii) vyplavují v dostatečném množství do periferní krve spolu s rozvojem přístrojové techniky umožňující separování jednotlivých druhů krvinek (separátory krevních částic) umožnilo získání KB i periferní krve. Krvetvorné buňky je potřeba nejprve mobilizovat do periferní krve což nazýváme „primány“ a v současnosti se provádí kombinací středně silné chemoterapie a následného podávání G-CSF. Poté jsou prostřednictvím průtokové cytometrie v periferní krvi monitorovány KB (CD 34 antigen pozitivní – viz dále) a po dosažení jejich určitého množství je provedena přístrojová leukaferéza - jejich separace (Indrák, 2006). Během jedné separace je separátorem zpracováno kolem 3 objemů periferní krve (cca 15 litrů) a výsledný produkt – mononukleární buňky v plasmě obohacené o KB – mají objem kolem 150-300 ml, takže se nemusí nijak mobilizovat a mohou se rovnou kryokonzervovat (Adam, 2008).

V současnosti se u autoTKB transplantují již prakticky výhradně PKB (Baldomero 2011), neboť ve srovnání s KB z kostní dřeně poskytují následující výhody:

- ✓ nižší objem, nižší kontaminaci erytrocytů čímž odpadá nutnost minimalizace před kryokonzervace. Současně mají i nižší potenciální kontaminaci maligními buňkami než štěp z kostní dřeně.
- ✓ Bez nutnosti celkové anestézie lze získat větší množství KB, navíc s kvalitativně odlišnými vlastnostmi. To zaručuje rychlejší přihojení štěpu a tedy i mobilizaci času, kdy je nemocný v pancytopenii a je ohrožen infekčními či krvácivými komplikacemi (Indrák, 2006).

4.3 Hodnocení štěpu KB

S ohledem na myeloablativní charakter HDT může být tato podána teprve tehdy, je-li od pacienta získáno a zamraženo takové množství krvetvorných buněk, které zaručí spolehlivou a rychlou obnovu krvetvorby – přihojení štěpu (engraftment). Proto je nutné hodnocení kvantity a kvality štěpu, který musí naplňovat jasně definované parametry zaručující rychlou a dlouhodobou obnovu krvetvorby po podání myeloablativní HDT, k čemuž slouží kvantifikace KB. Dříve používaný zástupný parametr množství mononukleárních buněk (NC) na kg příjemce (požadavek na

minimálně 2×10^8 NC/kg) je v současnosti nahrazen kvantifikací tzv. CD34 pozitivních buněk pomocí průtokové cytometrie. CD 34 je antigen výlučně se vyskytující na krvetvorných buňkách a počet elementů CD34+ pozitivních ve štěpu víceméně odpovídá počtu krvetvorných buněk. Minimální bezpečnou hodnotou pro přihojení autologního kryokonzervovaného štěpu je 2×10^6 CD34+ buněk/kg, přičemž optimální hodnotou je získání $\geq 3 \times 10^6$ CD34+ buněk/kg. V praxi to znamená, že pokud nezískáme štěp obsahující alespoň 2×10^6 CD34+ buněk/kg, nemůže být zahájeno podávání HDT, neboť štěp nezaručuje dostatečně rychlé a dlouhodobé obnovení krvetvorby a pacient by mohl být vystaven dlouhodobé, potenciálně fatální dřeňové aplázii.

5. KRYOKONZERVACE KB – ZÁKLADNÍ PRINCIP

Odebrané krvetvorné buňky ať z kostní dřeně či periferní krve mají omezenou životnost. Při pokojové teplotě dochází k jejich apoptóze, lýze a postupné ztrátě schopnosti obnovit krvetvorbu již po 24 hodinách. Skladování v chladu ve 4-8⁰C prodlouží životnost KB na 48 hodin. Vzhledem k tomu, že většina režimů HDT trvá více, než 2 dny je logicky nutné zajistit dlouhodobé uchovávání KB, které přitom nenaruší jejich „krvetvorný“ potenciál. Přímé vystavení nízké teplotě jednoduchým zamražením by však způsobilo vytvoření ledových krystalků, které by vedlo k dehydrataci a nevratnému poškození buňky. Proto se používá tzv. programovaná kryokonzervace KB v roztoku s vlastnostmi bránícím výše zmíněnému poškození buněk – v tzv. kryoprotektivu. Standardně používanou metodikou je v současnosti počítačem kontrolovaná kryokonzervace s použitím dimethylsulfoxidu jako kryoprotektiva (Bakken, 2006). Při ní jsou KB ve speciálních vacích zamrazeny programovatelným mrazícím zařízením podle přesného časového protokolu na teplotu tekutého dusíku (to je na -196⁰C) a následně v něm uloženy. Takto vydrží prakticky neomezenou dobu (několik let) a mohou být rozmrazeny a podány pacientovi libovolně dle léčebného plánu (Rowley, 1992).

5.1 Dimethylsulfoxid (DMSO) – kryokonzervační vlastnosti

Dimethylsulfoxid (DMSO) je organosírová sloučenina se vzorcem (CH₃)₂SO. Jde o bezbarvou kapalinu, která má vlastnosti hygroskopického polárního rozpouštědla a snadno proniká buněčnými membránami, aniž by je porušilo. Těto vlastnosti je využito i při kryokonzervaci KB, kdy penetruje do buňky, naváže se zde v roztoku s molekulami vody. Takto zablokuje únik vody z cytoplasmy během procesu zamrazování a tím zabrání dehydrataci se svaštěním buňky. Současně udržuje stabilní koncentraci solí v buňce, stabilizuje pH a při pomalém snižování teploty zabraňuje i formaci potenciálně škodlivých ledových krystalů uvnitř buněk (Rowley, 1992). V podstatě snižuje stupeň celulární dehydratace a osmotický stres během kryokonzervace. Z těchto důvodů je DMSO v současnosti považováno za standardní kryoprotektivum a je používáno celosvětově většinou transplantačních center (Windrum, 2005). Jako jediné standardní kryoprotektivum je DMSO používán i na Hematologicko-onkologickém oddělení FN v Plzni

5.2 Protokol kryokonzervace

Celý proces je prováděn v tzv. kryokonzervační laboratoři. Historicky byla zkoušena celá řada postupů využívající různé mrazící protokoly a především různé koncentrace DMSO, všechny vedené snahou vyhnout se nutnosti používat nákladné programovatelné mrazící zařízení a minimalizovat množství použitého DMSO a tak redukovat jeho toxicitu (viz dále). V současnosti je standardně používanou technikou kryoprotekce následující postup. K objemu KB se přidá stejný objem autologní plasmy obsahující 20% DMSO, takže výsledná koncentrace DMSO je 10% (objem/objem). Následně je produkt neprodleně zamražen kontrolovanou rychlostí přibližně 1⁰C za minutu (Rowley, 1992). Přestože je DMSO účinné kryoprotektivum, při teplotě nad 0⁰C je pro krvetvorné buňky velmi toxický a proto doba od přidání DMSO ke KB k zahájení vlastního zamrazování musí být co nejkratší. Tato vlastnost DMSO hraje roli i při rozmražení a podávání štěpu (autologní transplantaci, viz dále). Důležitým faktorem pro minimalizaci nežádoucích účinků při vlastní transplantaci a pro optimální životnost štěpu má jeho buněčnost, kdy je snahou aby buněčná koncentrace štěpu KB nepřekračovala 300x10⁶ nukleárních buněk/ml. Při překročení této hodnoty se štěp KB ředí autologní plasmou.

Celá procedura se provádí přísně asepticky v tzv. „čistém prostoru“ a vzorky štěpu jsou samozřejmě zasílány na mikrobiologické kultivační vyšetření, aby se ověřila sterilita štěpu.

5.3 Bezpečnostní aspekty - komunikace mezi transplantačním a kryokonzervačním pracovištěm

Komunikace a úzká spolupráce mezi klinickým pracovištěm a kryokonzervační laboratoří je pro bezpečný průběh autoTKB zásadní. Před zahájením podávání HDT pacientovi musí mít klinické pracoviště od laboratoře ověřeny a zaručeny následující informace:

- ✓ Je získáno a zamraženo množství KB zaručující bezpečné a rychlé přihojení ($\geq 3 \times 10^6$ CD34+ buněk/kg), přičemž štěp je rozdělen do 2 kryovaků, aby při poškození jednoho z nich byl k dispozici alespoň část štěpu.
- ✓ Procedura kryokonzervace proběhla bez nežádoucích událostí
- ✓ Štěp je sterilní, pokud jsou testy na sterilitu pozitivní, musí být klinické pracoviště o tomto výsledku předem informováno, aby mohlo učinit preventivní opatření.

- ✓ Kryokonzervační pracoviště je schopno vydat (uvolnit) štěp v určený den transplantace.

Tato komunikace musí být zaznamenána jak v dokumentaci nemocného, tak v dokumentaci kryokonzervační laboratoře a teprve poté může být zahájena HDT. (FACT&JACIE standards, 2011).

6. PROCEDURA APLIKACE (TRANSPLANTACE) KRYOKONZERVovanÉHO ŠTĚPU.

Kryokonzervovaný štěp KB je podán v přesně stanovený interval od podání HDT. Tento interval vychází z typu HDT, respektive z typu cytostatik, která byla aplikována. Musí být zaručeno bezpečné metabolizování cytostatika, tedy jeho toxicita již neohrožuje podané KB. Podrobný průběh a praktické provedení procedury z hlediska ošetrovatelské péče bude předmětem praktické části práce, nyní stručně zmíním hlavně organizačně-teoretické pozadí.

Datum a čas podání je den před transplantací oznámen kryokonzervační laboratoři, jejíž pracovník doručí štěp KB v přenosném boxu v tekutém dusíku, kde jej převezme sestra transplantačního oddělení. Kryokonzervační laboratoř současně informuje ošetřujícího lékaře o všech základních parametrech štěpu, především o případných odchylkách při zpracování a případné mikrobiální pozitivitě, taky aby bylo možno učinit náležitá opatření. Štěp je aplikován rozmražený. Vzhledem k již zmíněné toxicitě DMSO na KB při teplotě nad 0⁰C, musí být interval od vynětí z tekutého dusíku a rozmražení k podání příjemci co nejkratší, proto se jeho rozmražení provádí přímo u lůžka pacienta. Vlastní rozmražení se provádí v vodní lázni přímým ponořením vaku s KB (asepticky zataveného již od zamražení) do destilované vody o teplotě 37⁰C. Jakmile jsou KB v kryovaku v kapalném stavu, je do příslušného portu vaku asepticky umístěn transfuzní set a rozmražené KB jsou podány pacientovi přímo centrálním žilním katétrem. Je snahou minimalizovat dobu vystavení rozmražených KB DMSO a proto se štěp inunduje co nejrychleji, obvykle i pomocí 50 ml stříkačky přes spojku. KB se tedy co nejrychleji dostanou do cirkulace (DMSO je naředěno, jeho koncentrace snížena a tím jeho toxický účinek na KB redukován) a pomocí specifických receptorů se uchytí v mikroprostředí kostní dřeně, kde se připojí („engraftují“) a přibližně za 10-14 účinek obnoví kompletní krvetvorbu na fyziologickou úroveň.

Z hlediska komplikací podání kryokonzervovaného štěpu je důležité, že rozmražený štěp KB obsahuje 2 složky potenciálně rizikové z hlediska možných komplikací – 1, DMSO (bude zmíněno dále) a 2, nezanedbatelný podíl hemolyzovaných a rozpadlých buněk. Jde o buňky (především granulocyty), které nepřežily proces kryokonzervace a rozmražení a mohou vyvolat febrilní reakci. Tyto „mrtvé“ buňky či jejich fragmenty mohou vyvolat hemolytickou reakci a jejich podíl roste s buněčností štěpu a proto je jeho buněčnost upravována – viz část 5.2 (Calmels, 2007)

7. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY DMSO, KOMPLIKACE PODÁNÍ KRYOKONZERVovanÉHO ŠTĚPU

7.1 Metabolismus DMSO

DMSO je po podání do krevního oběhu z větší části oxidován jaterními mikrosomy za přítomnosti molekulárního kyslíku a NADPH₂ na dimethylsulfon (DMSO₂). Ten je spolu s dalším metabolitem, dimethylsulfidem (DMSH₂), detekován v plasmě do 5 minut od infuze a je z velké části vylučován ledvinami. Přibližně 3-6 % podaného DMSO je vylučováno plícemi, jako DMSH₂ což způsobuje charakteristický zápach nemocných po autologní transplantaci (Egorin, 1998).

7.2 Komplikace podání kryokonzervovaného štěpu

Zatímco v malém množství je DMSO pro lidský organismus relativně netoxický, intravenózní podání většího množství způsobuje vedlejší účinky. Mírné vedlejší účinky se projevují u téměř všech pacientů, závažnější jsou zaznamenány až u 20 % nemocných, nicméně vážné, život ohrožující u maximálně 1% (Sauer-Heilborn, 2004).

Výskyt nežádoucích reakcí po podání DMSO je závislý na množství podaného DMSO. K prevenci DMSO toxicity je doporučeno nepodávat více než 1 ml DMSO na 1 kg váhy příjemce (Bakken, 2006), což při standardní 10% koncentraci DMSO v produktu znamená nepodávat štěp KB o větším objemu než je cca 500-700 ml.

Infuze DMSO způsobuje uvolnění bradykininu a histaminu což vede k vasodilataci a možnosti vzniku náhlé a závažné hypotenze, bronchospasmu a plicního edému (David, 1972). U většiny pacientů je navíc pozorována nauzea, zvracení, křeče v břiše či průjem, na tom se ale může podílet i vagová reakce vyvolaná podáním chladné tekutiny (= čerstvě rozmražený štěp KB). Popsána však byla celá škála nežádoucích reakcí kardiovaskulárních či neurologických. Z těch závažnějších například i hypertenze, bradykardie i tachykardie, arytmie, renální selhání, difuzní alveolární hemorhagie, epileptický záchvat, leukoencefalopatie, iktus či zástava dechu (Alessandrino, 1999, Sauer-Heilborn, 2004).

Ne každou z popsaných komplikací však lze přičíst pouze na vrub DMSO. Štěp KB totiž kromě KB a DMSO obsahuje i buněčnou drť (fragmenty membrán buněk a enzymy), hemolyzované erythrocyty a volný hemoglobin (viz kapitola 6). Všechny tyto faktory se tudíž mohou spolupodílet na vzniku výše popsaných vedlejších účinků. Navíc

je štěp podáván chladný, při teplotě těsně nad 0°C , což je další faktor potenciálně se podílející na vedlejších účincích podání kryokonzervovaného štěpu.

8. MINIMALIZACE KOMPLIKACÍ SPOJENÝCH S PODÁNÍM KRYOKONZERVovanÉHO ŠTĚPU

K zabránění či alespoň minimalizaci výše popsaných nežádoucích účinků spojených s transplantací kryokonzervovaného štěpu musí prováděna řada preventivních opatření. Tato lze zjednodušeně rozdělit na (1) opatření zaměřená na minimalizaci potenciální toxicity štěpu KB a tudíž zaměřená spíše na manipulaci se štěpem a (2) opatření týkající se vlastní péče o transplantovaného pacienta při podání KB. Zatímco první typ opatření je více v kompetenci kryokonzervační laboratoře, ten druhý je doménou klinického – transplantačního oddělení a je hlavním tématem praktické části bakalářské práce

8.1 Minimalizace vlastní toxicity kryokonzervovaného štěpu

Tato opatření lze rozdělit na minimalizaci dávky podaného DMSO a na minimalizaci případné tvorby buněčných drtí, chuchvalců a zbytků. Vzhledem k tomu, že toxicita DMSO roste s dávkou, byly publikovány postupy využívající pouze 5 % koncentraci DMSO (Bakken, 2006), nicméně tento postup není považován za standardní, dle nedávné práce více než 80% evropských pracovišť používá standardní 10% koncentraci DMSO při kryokonzervaci KB (Windrum, 2005). Podobně bylo zkoušeno promývání rozmraženého produktu těsně před aplikací s cílem odstranit DMSO a tím minimalizovat případnou expozici pacientů i kmenových buněk DMSO. Tato procedura sice snížila incidenci nežádoucích účinků (Syme, 2004), nicméně širšímu uplatnění brání především pracnost a riziko ztráty KB při promývání (Windrum, 2005). Nežádoucí účinky podání kryokonzervovaných buněk snižuje i nižší celková buněčnost, hlavně nižší podíl granulocytů a nižší obsah erytrocytů ve štěpu (Calmels, 2007). Proto je před zamražením buněčnost štěpu adjustována tak, aby nepřekročila hodnotu $400 \times 10^9 / \text{ml}$ což se týká především PKB, kde je obvykle buněčnou vyšší. Na druhou stranu minimalizace obsahu erytrocytů je obvykle nutná u kostní dřeně.

8.2 Léčebně ošetrovatelská opatření

Léčebná a ošetrovatelská opatření budou podrobně rozebírána a prostřednictvím kazuistiky demonstrována v praktické části práce. Jsou ordinována den před vlastním podáním (transplantací) a sestávají z hydratace před a po podání, premedikace (antihistaminika, antipyretika, antiemetika) a přesně definované monitorace fyzikálních i laboratorních parametrů (Sauer-Heilborn, 2004).

PRAKTICKÁ ČÁST

FORMULACE PROBLÉMU

Podání kryokonzervovaného štěp KB lze do určité míry nahlížet jako na podání speciálního krevního produktu. Nicméně tento produkt se od běžných produktů liší v několika zásadních parametrech. Musí se rozmrazovat u lůžka, obsahuje toxický DMSO, je infundován chladný (těsně nad 0⁰C), je hyperosmolární a obsahuje buněčnou „drt“ (debris“) s volným hemoglobinem. Navíc samotný DMSO je po rozmražení toxický pro vlastní KB – tedy pro elementy, které mají obnovit krvetvorbu po HDT (myeloablativní terapii).

Problémem tedy je zajistit takový způsob podání, který minimalizuje (1) toxicitu štěpu KB na příjemce (pacienta) a současně (2) nekompromituje životnost a funkci KB – tedy zaručí jeho krvetvorný potenciál. Souběžným problémem je rychlé a účinné zvládnutí případných komplikací podání, taky aby podání štěpu nemuselo být přerušováno či prodlužováno a tak prolongován toxický efekt DMSO na rozmražené KB.

CÍL A ÚKOL PRÁCE

Ze souboru více než 800 pacientů HOO FN Plzeň transplantovaných od roku 1993 kryokonzervovanými krvetvornými buňkami jsme vybrali kasuistiku pacienta, u něhož během a po podání štěpu došlo k rozvoji výrazných vedlejších účinků aplikace štěpu – především projevům toxicity DMSO. Na tomto modelovém pacientovi prezentuji:

- a) proces komunikace a spolupráce klinického transplantačního úseku s kryokonzervační laboratoří před aplikací štěpu
- b) prováděná preventivní opatření a klinicko-laboratorní monitoraci pacienta před, v průběhu, a po aplikaci štěpu, s cílem předejít či minimalizovat nežádoucí účinky aplikace štěpu.
- c) klinicko-laboratorní obraz zaznamenaných nežádoucích účinků a prováděná léčebně ošetrovatelská opatření
- d) standardní operační postupy – sesterské i lékařské – které jsou používány na HOO FN v Plzni

VZOREK (KAZUISTIKA)

Od zahájení programu autologních transplantací krvetvorných buněk v roce 1993 bylo na našem oddělení provedeno celkem 881 těchto výkonů. Od roku 2004 jsou všechny zaznamenané vedlejší účinky a komplikace podání autologního kryokonzervovaného štěpu evidovány, od roku 2008 – od implementace JACIE standard (FACT&JACIE standards, 2011) - pak i vyhodnocovány v režimu nežádoucích událostí (NÚ). Z tohoto souboru byla vybrána naše kasuistika: 50letý nemocný V.F. s difuzním velkobuněčným nehodgkinovským lymfomem (NHL typu DLBCL), který podstoupil autologní transplantaci (převod kryokonzervovaného štěpu) dne 13. 1. 2011.

Anamnéza základního onemocnění

50- letý nemocný V. F. - v lednu 2010 byla zjištěna adenomegalie v mediastinu (paket uzlin 8,5x5,5x7,8 cm), na krku a v axilách. Současně dle PET-CT vyšetření infiltrace plesury a pleurální výpotek. Kostní dřevň negativní – bez maligní infiltrace. Histologickým vyšetřením uzliny diagnostikován nehodgkinovský lymfom typu difuzního velkobuněčného (NHL typu DLBCL), klinické stadium IIA. V období února-srpen 2010 podáno celkem 8 cyklů chemoimunoterapie (R-CHOP) a dosaženo kompletní remise. V září 2010 však opět nárůst uzlin v mediastinu, diagnostikován časný relaps. Proto podány 1. cyklus záchranné chemoterapie R-DHAP a při reparaci po jeho podání monitorovány CD 34+ buňky. Po stimulaci růstovým faktorem granulopoezy došlo 27. 10. 2010 k vyplavení dostatečného počtu CD34+ periferních krvetvorných buněk a cestou CŽK zavedené do pravostranné v.femoralis bylo sklizeno $11,58 \times 10^6$ /kg CD34+ buněk a $6,16 \times 10^8$ /kg nukleárních buněk (dostatečné k zajištění vysocedávkované chemoterapie s následnou autologní transplantací). Tyto kryokonzervovány standardním protokolem kryokonzervační laboratoře do 2 vaků o objemu HOO. V 11-12/2010 aplikovány ještě dva cykly léčby. Dle kontrolní CT 8. 12. 2010 v porovnání s vyš. PET CT z 22. 9. 2010 je paket v před. mediastinu shodné velikosti, vymizel paket pravého hilu, hodnoceno jako dosažení parciální remise.

Vysocedávkovaná chemoterapie

Pacient byl přijat na autologní JIP HOO FN Plzeň k podání vysocedávkované chemoterapie s následnou autologní transplantací kryokonzervovaného štěpu KB dne 6. 1. 2012. Před vlastním podáním byla v kryokonzervační laboratoři HOO ověřena

přítomnost a parametry štěpu – tedy je-li k dispozici dostatečné množství krvetvorných buněk k rekonstrukci krvetvorby a je-li štěp sterilní a bez odchylek během jeho zpracování a uchovávání, poté provedena kanylace CŽK rozepsána HDT. Vysoce dávkovaná chemoterapie v kombinaci BEAM (BCNU, Etoposid, Ara-C, Melfalan) byla bez komplikací podána CŽK 7. -12. 1. 2012. Složení chemoterapie včetně způsobu aplikace ukazuje tabulka

Tabulka 2: Protokol chemoterapie BEAM (Zdroj: Operační manuál HOO FN Plzeň)

D -6	BCNU (carmustine) i.v.	300 mg/m ²	do 250ml G5% i.v. 60 minut od 8:00 hod, premedikace 40mg Solu-Medrol i.v.
D-5	VP-16 (vepesid) i.v.	100 mg/m ² 2x denně	do 250ml FR i.v. 60min od 8 a 20 hod, kontrola TK
	Ara-C i.v.	200 mg/m ² 2x denně	do 100ml FR i.v. 30min od 9 a 21 hod
D-4	VP-16 (vepesid) i.v.	100 mg/m ² 2x denně	-/-
	Ara-C i.v.	200 mg/m ² 2x denně	-/-
D-3	VP-16 (vepesid) i.v.	100 mg/m ² 2x denně	-/-
	Ara-C i.v.	200 mg/m ² 2x denně	-/-
D-2	VP-16 (vepesid) i.v.	100 mg/m ² 2x denně	-/-
	Ara-C i.v.	200 mg/m ² 2x denně	-/-
D-1	Melfalan i.v.	140 mg/m ²	do 250ml FR i.v. 15 min od 8 hod

Převod štěpu – preventivní opatření, organizační zajištění, parametry štěpu.

24 hodin po podání posledního cytostatika, tedy 13. 1. 2011, bylo naplánováno podání rozmraženého štěpu kryokonzervovaných KB (s ohledem na farmakokinetiku a metabolizaci posledního podávaného cytostatika -melfalanu - nesmí být štěp KB podán dříve než 24 h po jeho aplikaci). Premedikace i příprava pacienta probíhala dle standardních operačních postupů (SOP) HOO pro lékaře i sestry, které budou podrobně zmíněny dále (SOP jsou součástí přílohy práce). Stručně – od večera byla dle lékaře prováděna hyperhydratace, ráno pak podána premedikace. Současně sestra zajistila přípravu termolázně a zkontrolovala její funkčnost, tak aby byla připravena k použití. Současně byla informována kryokonzervační laboratoř o přesném času transplantace a podána žádost o doručení transplantátu v určenou dobu na oddělení. Kryokonzervační laboratoř toto odsouhlasila.

Dne 13. 1. 2011 pak bylo lékařem za asistence sestry a laborantky kryokonzervační laboratoře ve 2 vacích podáno celkem 276ml (z toho 27.6 ml DMSO) původně získaného a kryokonzervovaného autologního transplantátu s obsahem 6,16x10⁸/kg nukleárních buněk a 12,20x10⁶/kg CD34 pozitivních buněk. Množství podaného DMSO

při celkovém objemu štěpu 276 ml činilo 27.6 ml DMSO, což při váze pacienta 76 kg představovalo 0,36ml DMSO/kg.

Vlastní podání – průběh, komplikace, opatření, další monitorace.

Podrobný popis ošetrovatelské činnosti je uveden níže a v příloze 1, zde zmíněn pouze stručně průběh. Nejméně 1 hodinu před plánovaným podáním sestra naplnila lázeň sterilní destilovanou vodou, přemístila ji k lůžku pacienta a zapnula ji s termostatem nastaveným na teplotu 37⁰C. Současně podala premedikaci – paralen 500 mg.15 minut před plánovanou aplikací podala premedikaci (Hydrocortison 100 mg i.v., Dithiaden 1 mg i.v., Calcium gluconicum 10 ml i.v.).

Poté co laborantka kryokonzervací laboratoře donesla v boxu s tekutým dusíkem požadovaný štěp, byl tento zkontrolován lékařem (dle průvodního listu) a když bylo ověřeno, že údaje souhlasily s požadavky a s pacientovou identifikací, celý tým se přemístil i s boxem obsahujícím štěp k lůžku nemocného. V průvodní dokumentaci štěpu nebyly zaznamenány žádné nežádoucí události při jeho zpracování a kryokonzervaci, vzorek štěpu odebraný těsně před kryokonzervací byl sterilní, štěp tedy nebyl mikrobiálně kontaminovaný.

Zde byly vaky postupně rozmrazeny ponořením do termolázně a spojkou přes 50 ml stříkačku infundovány pacientovi. Před ponořením vaku do termolázně byla nejprve vizuálně zkontrolována neporušenost vaku a rozmražování dalšího mohlo začít teprve po úplné aplikaci prvního vaku. Odebrané vzorky štěpu byly předány laborantce kryokonzervací laboratoře, která zajistila další vyšetření (sterilita, životnost buněk...).

Převod byl v úvodu – přibližně po 5 minutách aplikace - doprovázen silnou nevolností a zvracením s nutností doplnění další medikace. Bylo nutno nejprve zpomalit a posléze i chvíli zastavit infuzi štěpu a podat intravenózně dexamethason s deganem (metoclopramid). Poté došlo k ústupu potíží, přetrvávala pouze mírná nauzea a po podání 1. vaku bylo možno zahájit rozmražování a poté i infuzi 2. vaku. Během něho došlo k rozvoji hypertenze – v 10. minutě podávání byly naměřeny hodnoty 185/105 se zarudnutím obličeje a proto podán tensiomin (captopril) 25 mg a aplikace opět zpomalena. Po cca 15 minutách se tlak krve normalizoval a transplantace již byla dokončena bez dalších komplikací. Monitorace pokračovala dle ordinací lékaře do odpoledních hodin, večer byla zaznamenána subfebrilie 37,5⁰C bez klinické symptomatologie. S ohledem na doloženou mikrobiální negativitu štěpu a na dosud

normální hodnoty krevního obrazu (leukocyty v den transplantace $5,2 \times 10^9/l$) bylo postupováno pouze symptomaticky (paracetamol 1 tbl. a monitorace). Teplota promptně klesla, žádná další komplikace či nežádoucí událost již nebyla zaznamenána.

Laboratorní vyšetření vzorku rozmražené dřeně prokázalo dobrou životaschopnost buněk bez zvýšené hemolýzy či výskytu buněčných shluků či drti. Mikrobiální vyšetření těchto vzorků bylo negativní, štěp byl tedy sterilní. Je tedy zřejmé, že výše popsané nežádoucí účinky byly s největší pravděpodobností důsledkem gastrointestinální toxicity DMSO

Další potransplantační průběh již probíhal bez zvláštních komplikací. Štěp se úspěšně přihojil v den +11 a nemocný mohl být s plně obnovenou krvetvorbou propuštěn do domácího ošetřování. Kontrolní přeshetření PET-CT provedené 2 měsíce od transplantace neprokazovalo již žádné známky přítomnosti lymfomu. Vysocedávkovanou chemoterapií s autologní transplantací krvetvorných buněk tedy bylo dosaženo kompletní remise nehodgkinovského lymfomu, která trvala i v době poslední kontroly v lednu 2012.

OŠETŘOVATELSKÝ PROCES

Posouzení, diagnostika a plánování řešení komplikací podání autologního štěpu - obecně

V případě rozvoje komplikací rozhoduje o dalším postupu ošetřující lékař na základě typu komplikace.

- o proběhlé komplikaci provádí lékař záznam do *Průvodního listu* (viz příloha – formulář FN 3345), *Dekursu* pacienta a následně pak do Lékařské zprávy. Současně se řídí SOP HOO FN plzeň a pokusí se zhodnotit míru souvislosti komplikace s podáním produktu na základě této tabulky (zdroj – Operační Manuál HOO FN Plzeň):

Tabulka 3: Hodnocení potenciální toxicity podání autologního štěpu.

stupeň přisuzovatelnosti		vysvětlení
NP	nelze posoudit	Pokud nejsou k dispozici dostatečné údaje pro posouzení přisuzovatelnosti.
0	vyloučena	Pokud existují přesvědčivé důkazy mimo rozumnou pochybnost, že nežádoucí reakce vyplývá z jiných příčin.
	nepřavděpodobná	Pokud důkazy jasně nasvědčují tomu, že nežádoucí reakce vyplývá z jiných příčin než z KB.
1	možná	Pokud neexistují jasné důkazy nasvědčující tomu, že nežádoucí reakce vyplývá z KB, anebo z jiných příčin.
2	pravděpodobná	Pokud důkazy jasně nasvědčují tomu, že nežádoucí reakce vyplývá z KB.
3	jistá	Pokud existují přesvědčivé důkazy mimo rozumnou pochybnost, že nežádoucí reakce vyplývá z KB.

Souhrn potenciálních komplikací a způsoby řešení

Alergická reakce

- Příčina: nejčastěji alergie na plasmatické bílkoviny štěpu případně jeho jiné součásti.
- Prevence viz premedikace

- **Klinika:** třesavka, zimnice, horečka, kožní projevy až po rozvoj anafylaktického šoku.
- **Terapie:** zastavení aplikace štěpu a antialergika (antihistaminika, kortikoidy, Calcium) až po podání vasoaktivních látek (adrenalin), hydratace a další intenzivní opatření v případě rozvoje anafylaktického šoku.
 - **Reakce způsobená vyplavením histaminu**
- **Příčina:** DMSO a objevuje se v případě nedostatečné premedikace antihistaminiky
- **Prevence viz premedikace**
- **Klinika:** GIT obtíže (průjem, nausea, zvracení, abdominální křeče), kožní exantém, dušnost a v nejtěžším případě hypotenze.
- **Terapie:** zastavení aplikace štěpu, podání antihistaminik (případně kortikoidu) a symptomatická léčba (léky tlumící motilitu střeva, antiemetika, anodyna, spasmolytika atd.)

Kardiální komplikace

- **Převodnění**
- **Příčina:** objemný štěp, hyperhydrataci, kardiálním onemocněním.
- **Prevence:** zajištění dostatečné diurézy, vyrovnané bilance, monitorace vitálních funkcí pacienta, úprava rychlosti aplikace štěpu a velikosti hyperhydratace.
- **Klinika:** může dojít až k rozvoji plicního edému.
- **Terapie:** zastavení aplikace štěpu, snížení či zastavení hydratace, aplikace kyslíku, diuretik
 - s případnou konzultací kardiologa.
- **Hypertenze a hypotenze**
- **Příčina:** může se projevit u řady uvedených komplikací.
- **Prevence:** příslušná monitorace krevního tlaku a dalších vitálních funkcí a dodržení všech preventivních opatření souvisejících s aplikací štěpu.
- **Klinika:** závisí na typu a velikosti změny krevního tlaku od obrazu hypertenzní krize až po kolapsový stav.
- **Terapie:** zastavení aplikace štěpu, ovlivnění krevního tlaku, úprava hydratace a ovlivnění vyvolávající příčiny pokud je známa.
- **Dysrytmie**
- **Příčina:** může se vzácně projevit u řady uvedených komplikací.

- Prevence: příslušná monitorace krevního tlaku a dalších vitálních funkcí a dodržení všech preventivních opatření souvisejících s aplikací štěpu.
 - u nemocných s pozitivní anamnézou lze zvažovat aplikaci štěpu za použití elektronické monitorace EKG.
- Klinika: závisí na typu poruchy rytmu
- Terapie: je léčen dle typu dysrytmie nejlépe ve spolupráci s kardiologem a se snahou o ovlivnění případné vyvolávající příčiny.

Infekční kontaminace

- Příčina: autologní štěp může být infekčně kontaminován.
- Prevence: patřičné kontroly mikrobiální kontaminace štěpu.
- Klinika: febrilní reakce až po následný rozvoj těžké infekce.
- Terapie: při projevech suspektních z možné aplikace infekčně kontaminovaného štěpu zahájit širokospektrou ATB terapii a provést příslušná mikrobiologická kultivační, případně další vyšetření.

V případech již známé infekční kontaminace štěpu a nutnosti jeho podání, je vhodné zahájit ATB terapii dle prokazovaného agens 3 hodiny před aplikací štěpu a následně v ní pokračovat po dobu minimálně 2-3 dnů a dále vývoje klinického stavu a výsledků mikrobiologických kultivací

Realizace léčebně ošetrovatelských opatření při převodu autologního štěpu kryokonzervovaných krvetvorných buněk

Na HOO FN se veškerá realizace léčebně ošetrovatelských opatření při převodu autologních kryokonzervovaných buněk řídí standardními postupy – specifickými SOP (viz přílohy). Postupy jsou zvláště vypracovány pro lékaře transplantační jednotky, pro sesterský personál a pro kryokonzervací laboratoř. Tyto postupy jsou vzájemně harmonizovány a průběžně revidovány, přičemž musí odpovídat legislativě ČR a mezinárodním standardům (FACT&JACIE, 2011). Tyto SOP jsou součástí přílohy bakalářské práce, jedná se o lékařské SOP M002/ M003_Prevence a řešení komplikací podání autologního štěpu a sesterské SOP P014_Asistence sestry při převodu zamrazeného transplantátu (zdroj – Operační manuál HOO FN Plzeň)

Hodnocení

Na kazuistice pacienta VF s komplikacemi při podávání autologního štěpu lze hodnotit účinnost standardních ošetrovatelských postupů HOO FN Plzeň při aplikaci kryokonzervovaného štěpu KB. Lze soudit, že zavedené SOP minimalizují riziko komplikací této procedury a při jejich vzniku mohou být neprodleně učiněna léčebně ošetrovatelská opatření. I přes rozvoj nežádoucích gastrointestinálních a kardiovaskulárních komplikací u popisovaného případu mohlo být podání dokončeno bez negativních účinků na funkci štěpu, což dokládá rychlé a trvalé přihojení (engraftment) s normálními hodnotami krevního obrazu více než rok po transplantaci.

Zdůraznit je nutno i velmi dobrou harmonizaci SOP lékařských, laboratorních a „sesterských“ a to včetně efektivní komunikace a dokumentace. Kromě ošetrovatelské dokumentace vedené sestrou a dekursu pacienta vedeného lékařem byla celá událost dokumentována i kryokonzervací laboratoří jako nežádoucí událost spojená se specifickým štěpem.

Důležitou součástí této události bylo kromě vyhodnocení klinických známek i interpretace dostupných laboratorních parametrů štěpu před kryokonzervací a následné zopakování vyšetření i u rozmraženého štěpu. To jednak usnadnilo klinickou interpretaci komplikace podání štěpu a tím i umožnilo cílit léčebně ošetrovatelská opatření (například vyloučením mikrobiální kontaminace a tedy potenciální infekce jako příčiny).

OŠETŘOVATELSKÝ MODEL

Shromažďování údajů v oblasti uspokojování potřeb – model Gordonové

Vnímání zdraví

Pacient chápe nutnost transplantace kryokonzervovaných krevtvořných buněk. Je rozhodnutý podstoupit vše, co povede k jeho uzdravení.

Výživa

BMI pacienta je 22. Chut' k jídlu nemá, ale snaží se přijímat stravu po menších dávkách a častěji. Tělesnou hmotnost má stabilní. Tekutiny přijímá bez problémů. Pije dostatečně – 1,5 litru denně.

Vylučování

Stolice pravidelná bez patologických příměsí 1 x denně. Močí dostatečně. Příměsí v moči ani zápach nepozoruje.

Aktivita, cvičení

Běžné denní činnosti zvládá bez pomoci druhé osoby. Rád čte knihy. Hodně času tráví u počítače. Nikdy aktivně nesportoval. Cvičí jen při hospitalizaci rehabilitační cviky.

Spánek a odpočinek

Pacient neudává problémy se spánkem, ale po probuzení se necítí odpočínutý. Odpoledne se cítí unavený a chodí si pravidelně lehnout.

Vnímání, poznávání

Pacient udává, že slyší a vidí dobře. Používá brýle na čtení. Problémy s pamětí nemá. Pozornost při rozhovoru udrží.

Sebeúcta, sebepojetí

Pacient sám sebe hodnotí jako klidného a tolerantního člověka. O svém zdravotním stavu a plánované léčbě ví vše. Podstoupí vše, co přispěje k jeho uzdravení.

Plnění rolí, mezilidské vztahy

Pacient je ženatý. Má jednoho syna. Bydlí společně se synovou rodinou v rodinném domě. Vztahy v rodině bez problémů. S ostatními lidmi bezkonfliktní.

Sexualita

Jeden syn. Jinak nehodnoceno.

Stres

Zátěžové situace zvládá dobře. Cítí velkou podporu rodiny. Nyní pacient udává nervozitu z očekávané transplantace.

Víra, přesvědčení

Nevyznává žádnou víru. Důležité je pro něj zdraví jeho i nejbližších a klid v rodině. Přeje si, aby vše proběhlo bez komplikací.

MĚŘENÍ DLE ŠKÁL

Barthelův test běžných denních činností – 100 bodů – nezávislý

WHO kritéria poškození sliznic dutiny ústní – 0.stupeň – poškození sliznice není přítomno

BMI - 22

OŠETŘOVATELSKÁ DIAGNOSTIKA A PLÁN

Nauzea, zvracení v souvislosti s převodem kryokonzervovaných krevtvorných buněk projevující se:

Subjektivně – nepříjemným pocitem v hrdle, epigastriu, zvýšenou salivací, zvracením

Objektivně – bledostí, pocením, verbalizací pocitů

Očekávaný výsledek – zmírnění obtíží do 15 minut

Intervence – zhodnot' aktuální stav

- zajisti vhodnou polohu
- podej antiemetika dle ordinace lékaře
- sleduj jejich účinnost
- vše zaznamenej do dokumentace

Hodnocení – antiemetika účinná, přetrvává mírná nauzea

Hypertenze v souvislosti s podáním kryokonzervovaného štěpu projevující se:

Subjektivně – zarudnutím obličeje

Objektivně – vysokými hodnotami krevního tlaku

Očekávaný výsledek – snížení krevního tlaku do 10 minut

Intervence – zhodnot' aktuální stav

- monitoruj nepřetržitě TK, P
- podej léky dle ordinace lékaře
- sleduj jejich účinnost
- vše zaznamenej do dokumentace

Hodnocení – tlak krve se normalizoval

Riziko vzniku infekce v souvislosti se zavedeným centrálním žilním katétre:

Očekávaný výsledek – pacient nemá příznaky zánětu v místě vpichu centrálního žilního katétru po celou dobu jeho zavedení

Intervence – pouč pacienta o možných komplikacích

- v pravidelných intervalech kontroluj místo vpichu a jeho okolí po celou dobu zavedení katétru
- dodržuj zásady aseptického přístupu při převazu katétru
- dodržuj zásady aseptického přístupu při intravenózní aplikaci
- vše zaznamenej do dokumentace

Hodnocení – pacient nemá příznaky zánětu v okolí vpichu katétru, bolest v okolí vpichu neuguje

Riziko nevyváženého objemu tělesných tekutin v souvislosti s hyperhydratací :

Očekávaný výsledek – pacient bude mít vyváženou bilanci tělesných tekutin

Intervence – v pravidelných intervalech sleduj bilanci tělesných tekutin

- informuj lékaře
- v případě potřeby podávej léky dle ordinace lékaře
- vše zaznamenej do dokumentace

Hodnocení – pacient má vyváženou bilanci tělesných tekutin, bez otoků

Edukační plán

Účel:

Poskytnout informace o dodržování pravidel pro pacienty hospitalizované na pokojích se sterilním režimem.

Cíl:

Pacient bude znát a dodržovat pravidla pro pobyt na pokoji se sterilním režimem do 30 minut.

Kognitivní oblast:

Očekávaný výsledek – pacient bude chápat důležitost dodržování pravidel

Hlavní body plánu – vysvětlí pravidla pobytu na pokoji se sterilním režimem

Metoda prezentace – popis, dialog

Časová dotace – 10 minut

Pomůcky – standard HOO

Metoda hodnocení – zpětná vazba, pacient pochopil důležitost dodržování pravidel

Afektivní oblast:

Očekávaný výsledek – pacient by měl vyjádřit pocity a obavy z vysvětlených postupů

Hlavní body plánu – vyzvi pacienta k vyjádření pocitů

Metoda prezentace – dialog, otázky, odpovědi

Časová dotace – 10 minut

Metoda hodnocení – pacient klade otázky, po vysvětlení nemá obavy

Psychomotorická oblast:

Očekávaný výsledek – pacient bude schopen dodržovat pravidla pobytu na pokoji se sterilním

režimem

Hlavní body plánu - vysvětlí správný postup při dodržování pravidel

Metoda prezentace – názorná demonstrativní ukázka

Časová dotace – 10 minut

Pomůcky – rukavice, ústenky, dezinfekční roztoky

Metoda hodnocení – pacient předvedl správné postup při dodržování pravidel

DISKUZE

Vysoce dávkovaná, myeloablativní chemoterapie s následnou autologní transplantací krvetvorných buněk jsou již v současnosti považovány za standardní léčbu řady hematologických, ale i nehematologických maligních i nemaligních onemocnění. Ve špičkových pracovištích je morbidita i mortalita této procedury zanedbatelná. Přesto je to ale léčba výrazně specializovaná, vyžadující nejen dokonalé a sofistikované technické zázemí, ale především vysoce kvalifikovaný lékařský a nelékařský ošetrovatelský tým. Úspěšnost celé procedury je totiž výsledkem týmové spolupráce zahrnující aferetickou jednotku, kryokonzervační laboratoř a poté personál transplantační jednotky. Existuje hojná literatura zabývající se laboratorním a medicínským aspektem celé procedury. Nicméně stejně důležitý je i ošetrovatelský proces a to hlavně ve zcela specifické části procedury, kterou je vlastní aplikace rozmraženého kryokonzervovaného štěpu pacientovi – autologní transplantace KB. Tato procedura vlastně je závěrečným krokem v komplexním léčebném procesu HDT a autoTKB – dovršuje kolekci KB, jejich zpracování s kryokonzervací a podání myeloablativní chemoterapie.

Na našem oddělení bylo od zavedení programu (od roku 1993) podáno celkem 881 autologních štěpů KB. Mortalita celé procedury je 1,9% (17 úmrtí), nicméně žádné z těchto úmrtí nebylo v souvislosti s podáním štěpu, obvykle se jednalo o fatální komplikace infekční v období dřeňové aplazie či toxicitu podané chemoterapie. Nebyla tudíž zaznamenána žádná smrtelná komplikace související přímo s podáním kryokonzervovaného štěpu KB. V souladu se světovými trendy a s doloženými výhodami štěpu KB z periferní krve (viz kapitola 4 teoretické části, Baldomero, 2011) jsou i u nás od roku 2002 používány výhradně PKB a od používání kostní dřeně bylo upuštěno. Bylo zjištěno, že celkový počet NÚ spojených transplantací je víceméně stejný u obou typů štěpů (Sauer-Heilborn, 2004), nicméně s ohledem na odlišnou buněčnou kompozici obou typů štěpů (vyšší celularita nukleárních buněk ale nižší obsah erytrocytů u PKB oproti kostní dřeni) je jejich škála odlišná. Pokud bychom hodnotili výskyt nežádoucích událostí při podání štěpu PKB, tak od roku 2004 (kdy začala být incidence komplikací striktně evidována) do konce roku 2011 byla zaznamenána nějaká forma NÚ u 117 z celkem hodnocených 256 autologních transplantací KB, což představuje incidenci 46 %. Velkou část z nich však tvořila klinicky nevýznamná

nauzea nevyžadující jakoukoliv léčebně ošetrovatelskou intervenci či případně modifikaci podávání štěpu (zpomalení, odložení podání dalších vaků do následujícího dne apod.). Závažnější gastrointestinální účinky s nutností intervence byly přítomny pouze u malé části pacientů tohoto souboru, u 12 % (31 nemocných). To je v souladu se zkušenostmi z jiných pracovišť (Alessandrino, 1999, Zambelli, 1998). Druhým nejčastějším typem komplikací jsou kardiovaskulární, kdy v literatuře je udávána především hypertenze - Alessandrino et al udává až 36% výskyt - nebo naopak hypotenze. Naše pozorování zachytila výskyt kardiovaskulárních NÚ u 89 (35 %) nemocných v souboru, z toho většinu (77%) představovala hypertenze. Ostatní NÚ spojené s aplikací štěpu (viz kapitola 7 této práce a dále Alessandrino, 1999, Calmels, 2007, či Zambelli, 1998) byly u našich pacientů zaznamenány víceméně raritně a spíše jako kazuistiky, což u našeho pacienta představovala zvýšená teplota.

Současný výskyt několika závažných komplikací vyžadujících nejen léčebnou intervenci, ale i modifikaci (dočasné zpomalení a krátkodobé přerušení) aplikace kryokonzervovaného štěpu je poměrně vzácný a proto byl náš pacient vybrán jako modelová kazuistika. Souběžný výskyt gastrointestinálních potíží s nutností urgentní medikace (u našeho pacienta dexamethason a metoclopramid), poté následující epizoda hypertenze a následně febrilie vyžadoval intenzivní koordinovanou spolupráci všech 3 osob podílejících se podávání štěpu – lékaře, sestry autologní transplantační jednotky a laborantky kryokonzervační laboratoře. Nutno zdůraznit specifickou část procedury aplikace kryokonzervovaného štěpu, kdy prioritou péče je nejen zvládnout komplikace a potenciální ohrožení pacienta (příjemce), ale stejnou prioritu má i ochrana štěpu. Jak zmíněno v kapitole 5.2 teoretické části této práce, DMSO je za teploty nad 0°C toxický pro kmenové buňky. Proto, pokud je štěp již rozmražen a probíhá vlastní infuze štěpu, je třeba tuto dobu – tedy expozici rozmražených KB dimethylsulfoxidem - minimalizovat. A v případě závažných NÚ způsobených toxicitou DMSO a vyžadujících zpomalení či dokonce přerušení podávání štěpu se doba expozice KB dimethylsulfoxidem prodlužuje. V krajním případě by důsledkem mohlo být až nevratné poškození KB, takže tyto po HDT nejsou schopny obnovit krvetvorbu a nemocný umírá na komplikace spojené s pancytopenií při protrahovaném dřeňovém útlumu. Dokonalá spolupráce všech členů týmu provádějícího aplikaci štěpu je tudíž klíčová. Zástupce kryokonzervační laboratoře se soustředí na manipulaci se štěpem (rozmrazování, přebírání vzorků apod.), lékař sleduje pacienta a rozhoduje o rychlosti infuze štěpu,

přídavné medikaci apod., zatímco sestra dle přesně stanovených SOP (modifikovaných pokyny lékaře) provádí monitoraci nemocného a ordinaci léků dle pokynů lékaře.

Je logické, že tato komplexní spolupráce vyžaduje přesné definování úkolů a cílů pro podílející se osoby a to v podobě podrobně vypracovaných SOP. Transplantační program HOO FN v Plzni má jako jediné pracoviště z postkomunistických zemí takzvanou JACIE akreditaci (FACT&JACIE Standards, 2011), kterou obdrželo v roce 2008 a bude ji obhajovat v roce 2012. V rámci toho muselo splnit řadu náležitostí, mezi něž patřilo řádné zdokumentování všech procesů a procedur souvisejících s transplantací do formy řízené dokumentace. Všechny základní procesy a procedury související s transplantačním programem HOO FN Plzeň mají tudíž vypracovány standardní protokoly a postupy, tak jak je vyžadováno JACIE standardy (FACT&JACIE Standards, 2011). Tyto protokoly a postupy jsou obsaženy ve 2 základních typech dokumentů – Operačním manuálu, který obsahuje spíše teoretická zdůvodnění, principy, klasifikace a v specifických SOP, které jsou zaměřeny na praktické provedení konkrétních procesů a procedur (Operační manuál HOO, 2011). Tato SOP jsou pro klíčové části programu zpracována zvlášť pro lékařský personál a zvlášť pro nelékařský zdravotnický personál a jsou samozřejmě harmonizována a každoročně revidována. Se všemi změnami je personál HOO průběžně seznamován během čtvrtletních Rad kvality.

Konkrétně proceduře autologní transplantace krvetvorných buněk – vlastnímu podání štěpu jsou věnovány 3 lékařské SOP (2 klinické a 1 laboratorní) a 1 speciální sesterská SOP. Sesterské SOP a obě lékařské SOP jsou přílohou této práce. Předtím, než sestra může samostatně asistovat při podání autologního štěpu kryokonzervovaných KB, musí být důkladně seznámena se SOP, též se musí zúčastnit minimálně 2 aplikací spolu s již kompetentní sestrou (u druhé aplikace pracuje samostatně pod supervizí kompetentní sestry).

Námi popsaná kazuistika, jakož i souhrnné údaje celé naší skupiny autologně transplantovaných pacientů ukazuje na dobré zvládnutí ošetrovatelských specifíků této specializované procedury. I přes relativně vzácný souběh několika NÚ podání štěpu nebyl ohrožen ani pacient ani štěp a celým procesem HDT s autoTKB bylo dosaženo kompletní remise základního maligního onemocnění. Celkový výskyt komplikací, jakož i jejich typy zaznamenané na našem oddělení je srovnatelný se špičkovými zahraničními pracovišti.

ZÁVĚR

Bakalářská práce je věnována ošetrovatelskému aspektu klíčové části procedury autologní transplantace krvetvorných buněk – vlastní aplikaci rozmraženého štěpu krvetvorných buněk. U formulovaného problému, kterým bylo zajistit takový způsob podání, jež minimalizuje (1) toxicitu štěpu KB na příjemce (pacienta) a současně (2) nekompromituje životnost a funkci KB (tj. zaručí jeho krvetvorný potenciál) bylo prostřednictvím kazuistiky pacienta se souběhem NÚ při podání štěpu demonstrováno zvládnutí ošetrovatelské problematiky.

I přes relativně vzácný současný výskyt klinicky závažnějších NÚ nedošlo k ohrožení pacienta a ani ohrožení štěpu, což dokumentuje nekomplikovaný průběh dalších dnů procedury autoTKB a především rychlé a kompletní obnovení krvetvorby ve všech liniích. Tím je doložena účinnost preventivních&korektivních léčebně ošetrovatelských postupů a opatření standardně zavedených na HOO FN v Plzni.

Je třeba zdůraznit velmi dobrou harmonizaci SOP lékařských, laboratorních a „sesterských“ a to včetně efektivní komunikace a dokumentace na HOO FN Plzeň, která u těchto specifických procedur klíčová.

SEZNAM ZDROJŮ

1. ADAM Z a kol. Hematologie, přehled maligních hematologických onemocnění. 2. doplněné a zcela přepracované vydání. Praha. Grada, 2008. 390 s. ISBN 978-80-247-2502-4
2. ALESSANDRINO EP et al. Adverse events occurring during bone marrow or peripheral progenitor cell infusion: analysis of 126 cases. *Bone Marrow Transplant* 1999;23:533-537
3. BAKKEN AM: Cryopreserving human peripheral blood progenitor cells. *Curr Stem Cell Res Ther* 2006; 1:47–54
4. BALDOMERO H. et al. The EBMT activity survey 2009: trends over the past 5 years. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:485-501
5. CALMELS B et al: Occurrence and severity of adverse events after autologous hematopoietic progenitor cell infusion are related to the amount of granulocytes in the apheresis product. *Transfusion* 2007; 47:1268–1275
6. CETKOVSKÝ P a kol. Intenzivní péče v hematologii. Praha. Galén, 2004. 572 s. ISBN 80-7262-255-2
7. DAVID NA. The pharmacology of dimethyl sulfoxide. *Annu Rev Pharmacol.* 1972;2:353-374
8. EGORIN MJ et al.. Plasma concentrations and pharmacokinetics of dimethylsulfoxide and its metabolites in patients undergoing peripheral-blood stem-cell transplants. *J Clin Oncol* 1998; 16: 610–615
9. FACT&JACIE: International Standards for cellular therapy product collection, processing, and administration. 4th edn, 2011, dostupné na www.jacie.org.
10. INDRÁK K a kol. Hematologie. Postgraduální klinický projekt. Praha. Triton, 2006. 278 s. ISBN 80-7254-868-9
11. KOZA V a kol. Indikace k alogenním a autologním transplantacím krvetvorných buněk. Doporučení České Hematologické společnosti ČLS JEP a České Onkologické společnosti ČLS JEP. *Klinická Onkologie*, 19, 2006 ss. 310-316
12. LJUNGMANN P. et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant* 2010,45:219-234
13. Operační manuál HOO FN Plzeň, Specifická část, účinnost od 1.1.2011

14. ROWLEY SD. Hematopoietic stem cell cryopreservation: a review of current techniques. *J Hematother* 1992;1:233-50
15. SAUER-HEILBORN A et al. J: Patient care during infusion of hematopoietic progenitor cells. *Transfusion* 2004;44:907-916
16. SYME et al. The role of depletion of dimethyl sulfoxide before autografting: on hematologic recovery, side effects, and toxicity. *Biol Blood Marr Transplant* 2004;10: 135-141
17. WINDRUM P et al. Variation in dimethylsulfoxide use in stem cell transplantation: a survey of EBMT centres. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36: 601-603
18. ZAMBELLI A et al. Clinical toxicity of cryopreserved circulating progenitor cells infusion. *Anticancer Res* 1998;18:4705-8

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Přípravné režimy před autoTKB (strana 18)

Tabulka 2: Protokol chemoterapie BEAM (strana 33)

Tabulka 3: Hodnocení potenciální toxicity podání autologního štěpu (strana 36)

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

autoTKB – autologní transplantace krevetvorných buněk

CŽK – centrální žilní katetr

DMSO – dimethylsulfoxid

EBMT – Evropská skupina pro transplantace krevetvorných buněk (European Group for Blood and Marrow Transplantation)

G-CSF – růstový faktor stimuluje granulopoezu (granulocyte - colony stimulating factor)

HDT – vysocedávkovaná chemoterapie („high-dose therapy“)

HOO – Hematologicko-onkologické oddělení FN Plzeň

autoTKB – autologní transplantace krevetvorných buněk

KB – krevetvorné buňky obecně

KD – kostní dřeň

NÚ – nežádoucí událost

PKB – periferní krevetvorné buňky

SOP – standardní operační procedura

TKB – transplantace krevetvorných buněk

SEZNAM PŘÍLOH

1. P014_Asistence sestry při převodu zamrazeného transplantátu
2. M002_Aplikace autologního (kryokonzervovaného) štěpu
3. M003_Prevence a řešení komplikací podání autologního štěpu

Příloha 1:

Standardní operační postup (SOP) HOO/P014/verze02

Asistence sestry při převodu zamrazeného transplantátu krvetvorných buněk

1. Cíl: Specifikovat požadavky pro bezpečný převod transplantátu pacientovi.

2. Přístroje a materiál:

- Termolázeň s destilovanou vodou zahřátou na 37 st.C
- Resuscitační vozík
- Tonometr, fonendoskop
- Dezinfekční roztok
- Emetní miska
- Sterilní rouška a sterilní čtverce
- Transfuzní sety podle počtu vaků s transplantátem
- Koneta
- Injekční stříkačky 50 ml a 5 ml
- Zkumavka „EDTA“ 2 ml (fialová)
- Sterilní zkumavky pro vzorky na laboratoř HOO
- Infuzní láhev FR s jehlou s antibakteriálním filtrem (Mini Spike)
- Stříkačky s premedikací – není-li ordinováno jinak - viz bod č.7 v Postupu níže

3. Postup:

1. Není-li ordinován jiný individuální postup u konkrétního pacienta pak platí následující:
2. Poučte pacienta - před výkonem od půlnoci nejíst a nepít
3. Není-li ordinováno jinak, pak 2 hodiny před převodem transplantátu zahajte hyperhydrataci nemocného infuzí Glukóza 5% rychlostí 250 ml/ hod i.v.
4. Připravte pomůcky a materiál
5. Převzmete transplantát transportovaný v boxu, zkontroluje identifikační údaje v průvodním listě a potvrďte převzetí a informujte lékaře.
6. Informujte pacienta – doporučte návštěvu WC.
7. Není-li uvedeno jinak, pak aplikujte 15minut před převodem buněk premedikaci:
- Hydrocortison 100 mg i.v., Dithiaden 1 mg i.v., Calcium gluconicum 10 ml i.v.
8. Zajistěte vhodnou polohu pacienta v polosedě na lůžku.
9. Změřte a zaznamenejte TK, P, TT.
10. Podložte konetu se vstupy a infuzní linky sterilní rouškou.
11. Asistujete lékaři podle jeho pokynů v průběhu rozmrazování transplantátu a připravte desinfekci pro ošetření vstupních portů vaku s rozmraženým transplantátem.
12. Napojte konetu na transfuzní set.
13. Podejte lékaři transfuzní set, aby jej napojil na odesinfikovaný vstupní port vaku.
14. Po naplnění setu odeberte stříkačkou napojenou na konetu vzorek 1,5 ml štěpu a rozdělte: 2x 0,5 ml do sterilních lahviček pro laboratoř HOO na kulturní vyšetření a 1x 0,5 ml do zkumavky EDTA na vyšetření životnosti buněk štěpu
15. Asistujte lékaři s napojením setu na na trojcestný kohout a s napojením 50 ml stříkačky.
16. Lékař zahájí převod - rychlost se řídí stavem pacienta, nejlépe do 30 min po rozmražení.
17. Zapište čas začátku převodu buněk, TK, P, TT a dále ještě v průběhu a na konci.
18. Po aplikaci každého vaku s transplantátem provedte proplach Conety roztokem FR.
19. Kontroluje stav pacienta po převodu, měřte a zapište TK, P, TT:
- 4x po 15 minutách, 4x po 30 minutách, 4x po 60 minutách
20. Po ukončení celého převodu provedte proplach kanyly pomocí FR.

21. Vyměňte infuzní linku a není-li ordinováno jinak tak napojte opět infuzi s Glukózou 5% rychlostí 250 ml /hod. po dobu 3 hodiny po převodu.
22. Uschovejte prázdné vaky 24 hodin v lednici k tomu určené.
23. Za 8 hodin po převodu odeberte vzorky na vyšetření iontů krve a moči a moč+sediment.

Komplikace při převodu transplantátu a jejich zvládání:

1) Toxické projevy konzervačního roztoku:

nauzea až zvracení, dráždění ke kašli, pachuť v ústech, třesavka, vzestup nebo pokles TT, P, TK, křečovitě bolesti břicha až průjem

Postup: zpomalit nebo zastavit převodu a dále dle lékaře

2) Přetížení krevního oběhu:

kašel, dušnost

Postup: Poloha v sedě, kyslík, dle ordinace lékaře diuretika

3) Alergická reakce:

kopřivka, svědění kůže, dušnost

Postup: aplikace kortikoidu, antihistaminika dle lékaře

4) Infekční komplikace akutní:

zimnice, horečka, těžká hypotenze

Postup: převod je nutné přerušit – léčba infekce dle lékaře

4. Dokumentace:

Ošetřovatelská a lékařská složka chorobopisu pacienta

5. Formuláře:

Průvodní listy: Kryokonzervované autologní HPC z aferézy

Kryokonzervované dárcovské lymfocyty

Protokol: Transport štěpu v rámci FN

Příloha 2:

Standardní operační postup (SOP)

HOO/M002/verze02

Aplikace autologního (kryokonzervovaného) štěpu

1. Cíl

Bezpečný převod autologních kryokonzervovaných buněk do oběhu pacienta.

2. Přístroje a materiál

2.1. Přístroje – potřeby definované SOP HOO/P0014, „Asistence sestry při převodu zamrazeného

transplantátu krvinek

2.2. Materiál – potřeby definované SOP HOO/P0014, „Asistence sestry při převodu zamrazeného

transplantátu krvinek

3. Postup

3.1. Objednání produktu

dodání produktu a jeho ověření ještě před zahájením přípravného protokolu objednáva lékař CU TP-HOO na formulářích CPL TP-HOO (*Žádanka o kryokonzervovaný produkt* – FN 3318)

- o o dostupnosti produktu je lékař CU TP-HOO informován pracovníkem CPL telefonicky
- o součástí objednávky musí být požadované množství krvinek

3.1.1. Požadované množství krvinek:

- autologní kryokonzervované buňky: 3×10^6 CD34+ bb. / kg hmotnosti příjemce

3.1.2. Minimální množství krvinek

- autologní kryokonzervované buňky: 2×10^6 CD 34+ bb. / kg hmotnosti příjemce

3.2. Příjem autologního kryokonzervovaného štěpu

3.2.1. štěp je doručen k tomuto účelu vyhrazeném speciálním boxu v tekutém dusíku a pomůckami pro bezpečnou manipulaci pověřeným pracovníkem CPL TP-HOO. Součástí doručení je i příslušná dokumentace: *Průvodní list* (2 kopie) – FN 3345, *Transport kryokonzervovaného štěpu v rámci FN* – FN 3317 a příslušný počet (dle počtu vaků – 2 na 1 vak) 10ml PNC lahviček určených k vyšetření sterility. (Samotné doručení štěpu probíhá dle příslušného SOP CPL TP-HOO).

3.2.2. vzhledem k rizikům poranění při manipulaci s boxem obsahujícím tekutý dusík musí jeho převzetí a další manipulaci s ním provádět pouze pracovník, který je náležitě proškolen (*Zásady bezpečnosti práce s kapalným dusíkem* – FN 3325).

3.2.3. přijímací sestra či lékař ověří dle dokumentace identifikaci pacienta a potvrdí převzetí na formuláři *Transport kryokonzervovaného štěpu v rámci FN* – FN 3317. Současně podpisem na obě kopie *Průvodního listu* (FN 3345) potvrdí přijímací osoba kontrolu při převzetí produktu včetně času převzetí a případně zjištěných abnormalit.

- pokud štěp převzala sestra informuje ihned lékaře o doručení štěpu.

3.3. Aplikace štěpu

3.3.1. Příprava pomůcek

- přípravu pomůcek provádí pověřená sestra CU TP-HOO dle SOP HOO/P0014 „Asistence sestry při převodu zamrazeného transplantátu“.

3.3.2. Příprava pacienta

3.3.2.1. Premedikace

- 1 hodinu před podáním štěpu **paracetamol 500mg p.o.** (Paralen).
- před aplikací štěpu (15–30 minut): **Hydrocortison 100mg i.v.** (či jiný kortikoid v ekvivalentní dávce), **Dithiaden 1mg i.v.** (případně jiné antihistaminikum), **Calcium gluconicum 10 ml i.v.**
- uvedená premedikace bude užívána rutinně, je zaznamenána sestrou CU TP-HOO v *denní ordinační kartě* – FN 3121.

3.3.2.2. Hydratace

- v průběhu aplikace štěpu je prováděna hydratace - **Ringer 250 ml/hod** – zahájení nejlépe 2 hodiny před začátkem podávání a pokračuje 3 hodiny po ukončení transplantace.
- zahájení a ukončení hydratace je sestrou CU TP-HOO zaznamenáno do *denní ordinační karty* – FN 3121.

3.3.3. Samotná aplikace

3.3.3.1. Rozmrazení

- rozmrazení autologního kryokonzervovaného štěpu musí provádět vždy lékař CU TP-HOO.
- k rozmrazení je používána termolázeň s destilovanou vodou vyhřátou na 37°C
 - lázeň je v den aplikace dezinfikována
- vak se štěpem se do lázně vkládá po vynětí z boxu obsahujícího tekutý dusík a většinou po odstranění obalu vaku.
- manipulace s vakem musí probíhat za použití dodaných bezpečnostních pomůcek.
- v případě většího počtu vaků musí být tyto rozmrazovány postupně (po aplikaci předchozího) a vždy se jako první rozmrazí a aplikuje vak s největším obsahem CD 34 pozitivních krevetvorných buněk.

3.3.3.2. Infúze autologního (kryokonzervovaného) štěpu

3.3.3.2.1. Příprava k samotné aplikaci

- aplikaci štěpu musí provádět lékař CU TP-HOO
- aplikace musí proběhnout, co nejdříve po rozmrazení štěpu.
- před zahájením aplikace je u lůžka nemocného zkontrolována identifikace štěpu a pacienta a provedena kontrola neporušenosti vaků. Tato kontrola je pak dokumentována v obou kopiích *Průvodního listu* (FN 3345) lékařem a pověřenou sestrou CU TP-HOO.

3.3.3.2.2. Monitorace

- monitorace pacienta je zahájena před zahájením aplikace štěpu a pokračuje i po jeho skončení dle pravidel bodu 3.4.

3.3.3.2.3. Způsob infuze

- štěp je podáván standardním transfúzním setem do samostatné linky CŽK s konetou.
- po naplnění linky je stříkačkou pomocí konety odebrán vzorek 1,5 ml štěpu, který je následně rozdělen: 0,5ml zkumavka EDTA – fialová (hodnocení životnosti), 0,5ml do dvou 10ml PNC lahviček vždy za použití nové jehly (sterilita).
- sestra CU TP-HOO pověřená aplikací štěpu zaznamená čas zahájení infuze do *Průvodního listu* (FN 3345). Čas zahájení aplikace je sestrou též uveden do *denní ordinační karty* (FN 3121).

- rychlost v úvodu převodu musí být pomalá (3-5ml/min) a tuto lze při dobré toleranci zvýšit (10-20ml/min) za pomoci injekční stříkačky (50ml). Naopak v případě špatné tolerance je rychlost nutno snížit případně aplikaci pozastavit.
- po každém vaku štěpu je proveden proplach linky FR nebo 5%G a připravena nová injekční stříkačka k odběru vzorku a urychlení transplantace.
- v případě rozvoje nebo podezření na rozvoj komplikace musí být aplikace štěpu lékařem přerušena a o dalším postupu lékař rozhodne na základě vývoje stavu pacienta.

3.3.3.2.4. Ukončení infúze štěpu

- sestra CU TP-HOO odpojí transfuzní set od centrálního žilního katétru, provede proplach linky FR nebo 5%G (tato je pak sestrou následně vyměněna)
- sestra CU TP-HOO uloží prázdný vak se zavedeným transfuzním setem do lednice, kde zůstane tento uložen 24 hodin pro případ rozvoje komplikací souvisejících s aplikací autologního (kryokonzervovaného) štěpu. Dále sestra CU TP-HOO nebo pověřený NZP CU TP-HOO zodpovídá za dekontaminaci a úklid pomůcek dle příslušných pravidel
 - sestra CU TP-HOO zaznamená použití termolázně do Logbooku „Provozní deník – termolázeň“ včetně zápisu o provedené dezinfekci před aplikací
 - sestra CU TP-HOO zaznamená použití termolázně včetně její identifikace do *denní ordinační karty* (FN 3121)
- sestra CU TP-HOO zaznamená čas ukončení aplikace do *Průvodního listu* (FN 3345) a současně též *denní ordinační karty* (FN 3121)
 - o podání též provede záznam do *chronické ordinační karty* (FN 3120).
- lékař CU-TP-HOO provede záznam o průběhu podání štěpu do *Průvodního listu* (FN 3345) a současně do *Dekursu* (FN 3117, FN 3118) pacienta.
- kopie *Průvodního listu* (FN 3345) a vzorky jsou ihned odeslány do CPL TP-HOO. Následně je po odpaření tekutého dusíku odeslán box a ochranné pomůcky.

3.4. **Monitorace**

- monitoraci provádí pověřená sestra CU TP-HOO.

3.4.1. Monitorované parametry

- TK, puls, dechová frekvence, teplota
 - před zahájením aplikace
 - během aplikace á 15 minut
 - po skončení 4x á 15 minut, 4x á 30 minut, 4x á 60 minut
 - kdykoliv při rozvoji či podezření na rozvoj komplikací dle pokynů lékaře.
- po ukončení hydratace provádí sestra CU TP-HOO tekutinovou bilanci včetně zvážení pacienta.

3.4.2. Záznam monitorovaných parametrů

- sestra CU TP-HOO zaznamenává monitoraci do *denní ordinační karty* (FN 3121).

3.5. **Různé**

3.5.1. Komplikace při aplikaci autologního (kryokonzervovaného) štěpu

Viz SOP HOO/M003 Prevence a řešení komplikací podání autologního štěpu.

3.5.2. Nakládání se štěpem

Štěp je biologickým materiálem a musí být s ním manipulováno dle příslušných SOP FN Plzeň.

3.5.3. Denní dávka DMSO

Přesahuje-li množství DMSO aplikovaného v rámci transplantace hodnotu 1ml/kg, musí být aplikace štěpu rozdělena do 2 dnů. V případě této situace jsou první den aplikovány vaky s nejvyšším množstvím CD 34 pozitivních krvetvorných buněk.

3.5.4. Komplikace při odběru a transportu štěpu

Dojde-li v průběhu odběru či transportu štěpu ke komplikacím, potenciálně ohrožujícím kvalitu štěpu či příjemce, musí být informován lékař CU TP-HOO nejpozději do plánované doby aplikace štěpu. Dokumentace o příslušné komplikaci jsou uloženy do chorobopisu pacienta, případně je proveden záznam do dekursu pacienta a jsou provedena příslušná opatření se

záznamem do dekursu. V případě závažných komplikací rozhoduje o dalším postupu vedoucí lékař CU TP-HOO.

3.5.5. Podání produktu s pozitivními mikrobiologickými testy

v případě podání produktu s pozitivními mikrobiologickými testy je postupováno dle doporučení specifické části OM TP-HOO M.8.

3.6 Reference

1. Apperley J. et al., The EBMT Handbook 2008 Revised Edition – Haemopoietic Stem Cell Transplantation
2. Cetkovský P., Intenzivní péče v hematologii, Galén 2004

4. Dokumentace

- 4.1. Dokumentace indikační komise HOO
- 4.2. Chorobopis
- 4.3. Lékařská zpráva
- 4.4. Ošetřovatelská dokumentace
- 4.5. Formuláře viz. bod 10

5. Formuláře

- 5.1. Žádanka o kryokonzervovaný produkt (FN 3318)
- 5.2. Transport kryokonzervovaného štěpu v rámci FN (FN 3317)
- 5.3. Průvodní list (FN 3345)
- 5.4. Denní ordinační karta (FN 3121)
- 5.5. Dekurs allo JIP, Dekurs auto JIP (FN 3117, FN 3118)
- 5.6. Chronická karta (FN 3120)
- 5.7. Zásady bezpečnosti práce s kapalným dusíkem (FN 3325)

Příloha 3:

Standardní operační postup (SOP)

HOO/M003/verze02

Prevence a řešení komplikací podání autologního (kryokonzervovaného) štěpu

1. Cíl

Zvládnutí nejčastějších komplikací souvisejících s podáním autologního (kryokonzervovaného) štěpu a patřičná dokumentace těchto případných komplikací.

2. Přístroje a materiál

N.A

3. Postup

3.1 Komplikace

3.1.1 Pravidla pro řešení případných komplikací a jejich dokumentace

- v případě rozvoje komplikací rozhoduje o dalším postupu lékař CU TP-HOO na základě typu komplikace.
- o proběhlé komplikaci provádí lékař záznam do *Průvodního listu* (FN 3345) , *Dekursu* (FN 3117,3118) pacienta a následně pak do Lékařské zprávy. Současně se řídí SOP HOO/E007 „Systém pro zvládnutí SAE/CH/N“ & OM část „G“ a také se pokusí zhodnotit míru souvislosti komplikace s podáním produktu na základě této tabulky:

stupeň přisuzovatelnosti		vysvětlení
NP	nelze posoudit	Pokud nejsou k dispozici dostatečné údaje pro posouzení přisuzovatelnosti.
0	vyloučena	Pokud existují přesvědčivé důkazy mimo rozumnou pochybnost, že nežádoucí reakce vyplývá z jiných
	nepravděpodobná	Pokud důkazy jasně nasvědčují tomu, že nežádoucí reakce vyplývá z jiných příčin než z HPC.
1	možná	Pokud neexistují jasné důkazy nasvědčující tomu, že nežádoucí reakce vyplývá z HPC, anebo z jiných příčin.
2	pravděpodobná	Pokud důkazy jasně nasvědčují tomu, že nežádoucí reakce vyplývá z HPC.
3	jistá	Pokud existují přesvědčivé důkazy mimo rozumnou pochybnost, že nežádoucí reakce vyplývá z HPC.

3.1.2. Potencionální komplikace a způsob řešení

3.1.2.1. Alergická reakce

- Příčina: nejčastěji alergie na plasmatické bílkoviny štěpu případně jeho jiné součásti.
- Prevence viz. premedikace SOP HOO/M002

- Klinika: třesavka, zimnice, horečka, kožní projevy až po rozvoj anafylaktického šoku.
- Terapie: zastavení aplikace štěpu a antialergika (antihistaminika, kortikoidy, Calcium) až po podání vasoaktivních látek (adrenalin), hydratace a další intenzivní opatření v případě rozvoje anafylaktického šoku.

3.1.2.2. Reakce způsobená vyplavením histaminu

- Příčina: DMSO a objevuje se v případě nedostatečné premedikace antihistaminiky
- Prevence viz premedikace SOP HOO/M002
- Klinika: GIT obtíže (průjem, nausea, zvracení, abdominální křeče), kožní exantem, dušnost a v nejtěžším případě hypotenze.
- Terapie: zastavení aplikace štěpu, podání antihistaminik (případně kortikoidu) a symptomatická léčba (léky tlumecí motilitu střeva, antiemetika, anodyna, spasmolytika atd.)

3.1.2.3. Kardiální komplikace

3.1.2.3.1. Převodnění

- Příčina: objemný štěp, hyperhydrataci, přítomné kardiálním onemocnění.
- Prevence: zajištění dostatečné diurézy, vyrovnané bilance, monitorace vitálních funkcí pacienta, úprava rychlosti aplikace štěpu a velikosti hyperhydratace.
- Klinika: může dojít až k rozvoji plicního edému.
- Terapie: zastavení aplikace štěpu, snížení či zastavení hydratace, aplikace kyslíku, diuretik s případnou konzultací kardiologa.

3.1.2.3.2. Hypertenze a hypotenze

- Příčina: může se projevit u řady uvedených komplikací.
- Prevence: příslušná monitorace krevního tlaku a dalších vitálních funkcí a dodržení všech preventivních opatření souvisejících s aplikací štěpu.
- Klinika: závisí na typu a velikosti změny krevního tlaku od obrazu hypertenzní krize až po kolapsový stav.
- Terapie: zastavení aplikace štěpu, ovlivnění krevního tlaku, úprava hydratace a ovlivnění vyvolávající příčiny pokud je známa.

3.1.2.3.3. Dysrytmie

- Příčina: může se vzácně projevit u řady uvedených komplikací.
- Prevence: příslušná monitorace krevního tlaku a dalších vitálních funkcí a dodržení všech preventivních opatření souvisejících s aplikací štěpu.
 - u nemocných s pozitivní anamnézou lze zvažovat aplikaci štěpu za použití elektronické monitorace EKG.
- Klinika: závisí na typu poruchy rytmu
- Terapie: je léčen dle typu dysrytmie nejlépe ve spolupráci s kardiologem a se snahou o ovlivnění případné vyvolávající příčiny.

3.1.2.4. Infekční kontaminace

- Příčina: autologenní štěp může být infekčně kontaminován.
- Prevence: patřičné kontroly mikrobiální kontaminace štěpu.
- Klinika: febrilní reakce až po následný rozvoj těžké infekce.
- Terapie: při projevech suspektních z možné aplikace infekčně kontaminovaného štěpu zahájit širokospektrou ATB terapii a provést příslušná mikrobiologická kultivační, případně další vyšetření.

V případě již známé infekční kontaminace štěpu a nutnosti jeho podání, je vhodné zahájit ATB terapii dle prokazovaného agens 3 hodiny před aplikací štěpu a následně v ní pokračovat po dobu minimálně 2-3 dnů a dále vývoje klinického stavu a výsledků mikrobiologických kultivací.

Postup v případě známé kontaminace štěpu popisuje specifická část OM TP-HOO M.8

3.1.2.5. Rejekce štěpu

- Viz OM část M.9. a SOP HOO/M008 „Postup při selhání autologního štěpu“

3.2 Reference

1. Apperley J. et al., The EBMT Handbook 2008 Revised Edition – Haemopoietic Stem Cell Transplantation
2. Cetkovský P., Intenzivní péče v hematologii, Galén 2004

4. Dokumentace

- 4.1. Chorobopis
- 4.2. Lékařská zpráva
- 4.3. Ošetřovatelská dokumentace
- 4.4. Formuláře viz. bod 10

5. Formuláře

- 5.1. Průvodní list (FN 3345)
- 5.2. Denní ordinační karta (FN 3121)
- 5.3. Dekurs allo JIP, Dekurs auto JIP (FN 3117, FN 3118)
- 5.4. Chronická karta (FN 3120)
- 5.5. Logbook SAE/CH/N (FN 3114)
- 5.6. Report SAE/CH/N (FN3007)