

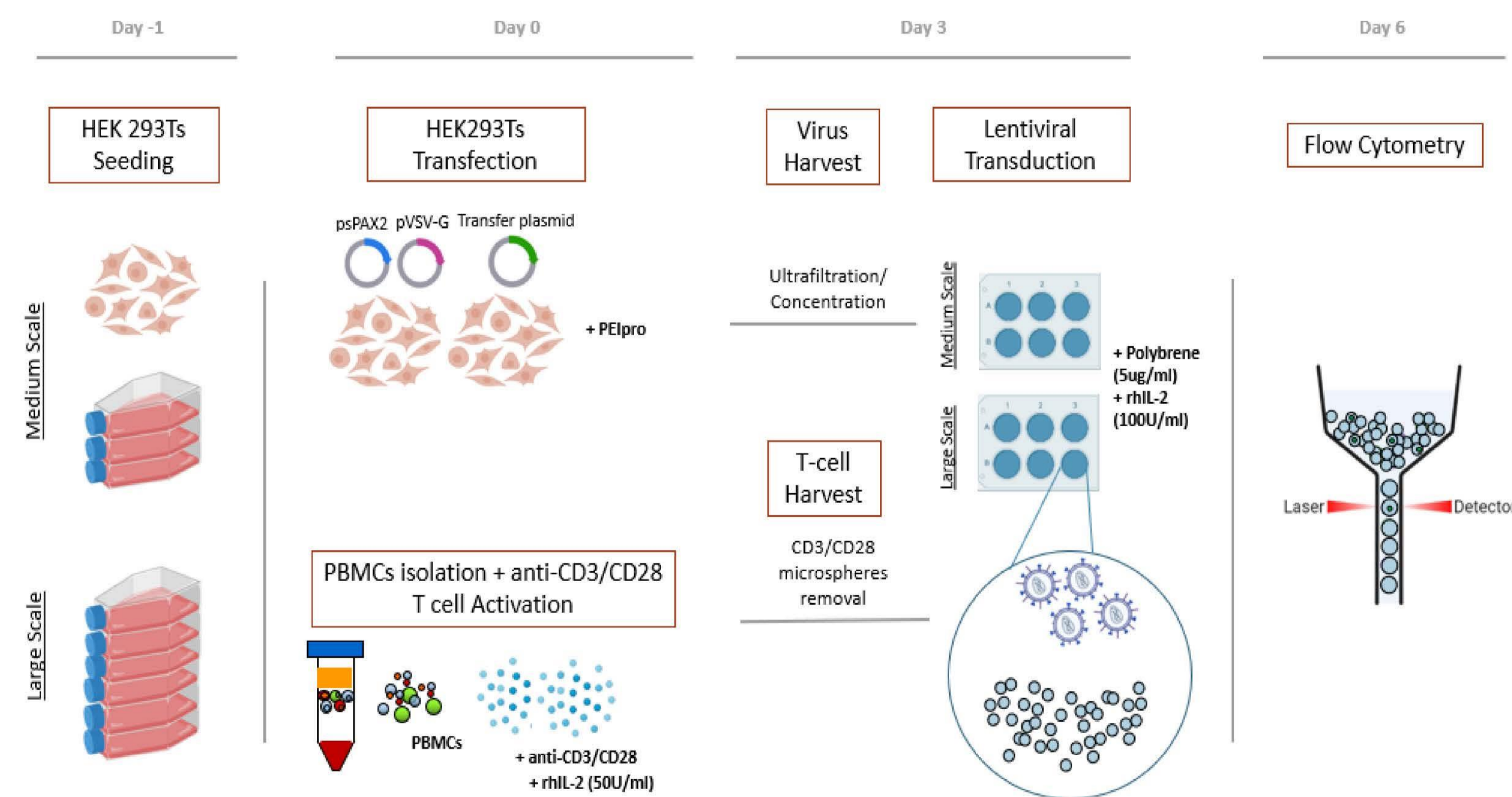
ΥΠΟΒΑΘΡΟ

Μια από τις πιο καινοτόμες ανοσοθεραπείες έναντι αιματολογικών κακοηθειών αποτελούν τα γονιδιακά τροποποιημένα Τ-κύτταρα που φέρουν χμιαρικό αντιγονικό υποδοχέα (Chimeric Antigen Receptor, CAR T-cells). Ωστόσο, η θεραπεία με CAR T-κύτταρα συχνά συνοδεύεται από επιπλοκές, όπως το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών και η νευροτοξικότητα (ICANS). Οι «διακόπτες ασφαλείας», όπως το σύστημα iCasp9, ελαχιστοποιούν τις ανεπιθύμητες ενέργειες του κυτταρικού προϊόντος οδηγώντας ωστόσο τα CAR-T κύτταρα σε κυτταρικό θάνατο. Η επιβίωση του κυτταρικού προϊόντος, χωρίς επακόλουθη καταστροφή του προϊόντος μπορεί να επιτευχθεί μέσω επαγόμενης έκφρασης «διακοπών ασφαλείας» που επιτρέπουν επιλεκτική καταστολή των Τ-λεμφοκυττάρων.

ΣΚΟΠΟΣ

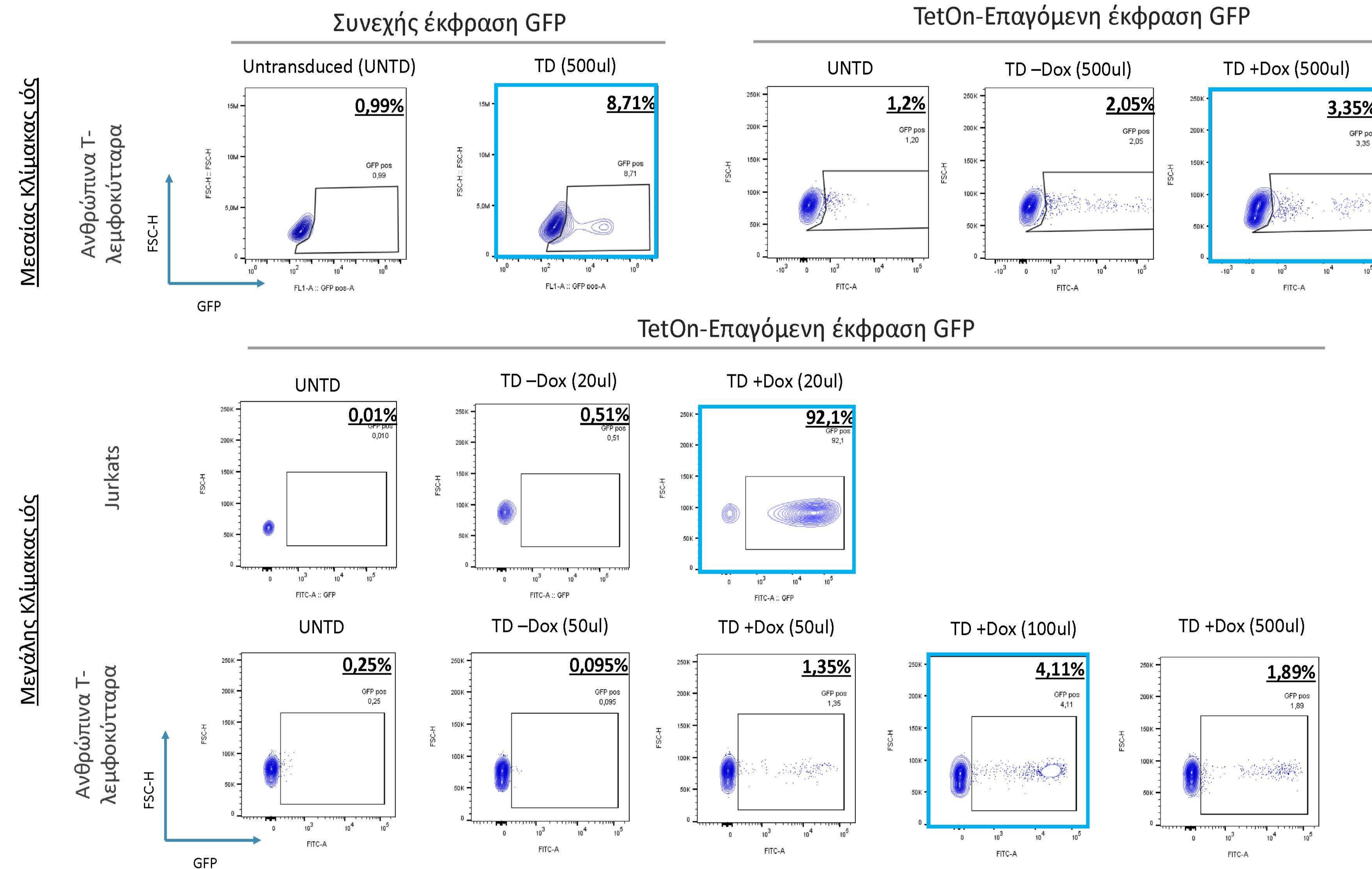
Σκοπός της μελέτης είναι η βελτιστοποίηση των συνθηκών διαμόλυνσης των Τ-λεμφοκυττάρων μέσω χρήσης ενός επαγόμενου συστήματος έκφρασης διαγονιδίων (TetOn) με ένα GMP (Good Manufacturing Practice)-συμβατό πρωτόκολλο με απώτερο σκοπό την εφαρμογή σε ένα ακαδημαϊκά ανεπτυγμένο διαγονίδιο-«διακόπτη ασφαλείας»

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ



Εικόνα 1: Σχηματική αναπαράσταση της πειραματικής διαδικασίας. Συνοπτικά, μονοπύρνα κύτταρα περιφερικού αίματος υγιών δοτών (PBMCs) απομονώθηκαν, ενεργοποιήθηκαν με anti-CD3/CD28 μικροσφαιρίδια και διαμολύνθηκαν με ποσότητες λεντιϊκού φορέα μετά από μεσαίας κλίμακας (μΚ, 5 φλάσκες) και μεγάλης κλίμακας (ΜΚ, 12 φλάσκες) παραγωγή ιού. Η επιτυχία διαμόλυνσης ελέγχθηκε με κυτταρομετρία ροής αξιολογώντας τα μονήρη ζωντανά κύτταρα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ



Εικόνα 2: Ενδεικτικά αποτελέσματα έκφρασης GFP μετά από διαμόλυνση σε ανθρώπινα Τ-λεμφοκύτταρα και σε Τ-λεμφοκυτταρική σειρά (Jurkats). Το όριο θετικότητας τέθηκε με βάση τα διαμολυσμένα κύτταρα απουσία δοξυκυκλίνης (TD -Dox) και τα μη διαμολυσμένα κύτταρα (UNT). Σε παρενθέσεις δηλώνονται οι όγκοι ιού που χρησιμοποιήθηκαν ανά συνθήκη.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- ✓ Η διαμόλυνση των Τ-λεμφοκυττάρων με το επαγόμενο σύστημα TetOn είναι εφικτή μέσω χρήσης λεντιϊκού φορέα.
- ✓ Απαιτείται μεγάλης κλίμακας παραγωγή και μικρός όγκος ιού για υψηλότερα ποσοστά διαμόλυνσης και βιωσιμότητας κυττάρων σε σύγκριση με το συνεχές σύστημα έκφρασης.



ΟΙ ΙΔΙΟΙ ΠΑΙΚΤΕΣ, ΚΑΛΥΤΕΡΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: ΠΩΣ Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΚΑΙ Η ΟΡΘΟΤΕΡΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΑΥΞΗΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΒΕΛΤΙΩΝΕΙ ΤΗ ΣΥΛΛΟΓΗ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Ν.Σπυρίδης, Γ.Καραβαλάκης, Γ.Ζδούπας, Μ.Μπουίντα, Ι.Μπάτσης, Χ.Δημοσθένους, Ε.Παπχιάνου, Θ.Χατζηκωνσταντίνου, Δ.Μαλλουρή, Π.Καραβασυλίδου, Δ.Παπαδοπούλου, Σ.Γουνόπουλος, Ι.Σακελλάρη, Δ.Σωτηρόπουλος

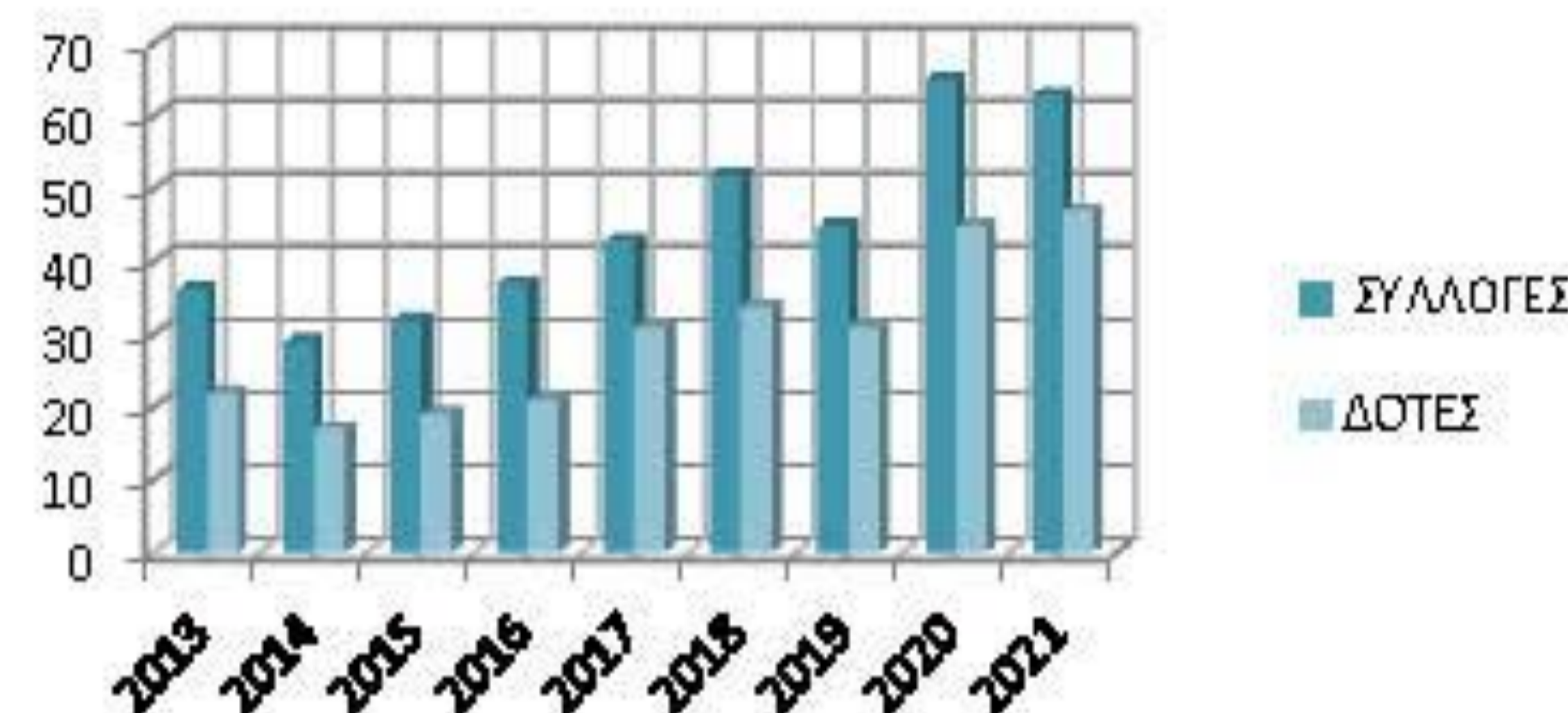
Αιματολογική Κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης Αιμοποιητικών Κυττάρων, ΓΝΘ «Γ. Παπανικολάου»

Σκοπός της μελέτης: Στόχος της παρούσας μελέτης ήταν η συγκέντρωση, ανάλυση και αξιολόγηση των αποτελεσμάτων των κινητοποιήσεων και των συλλογών αιμοποιητικών κυττάρων που έλαβαν χώρα στο κέντρο μας.

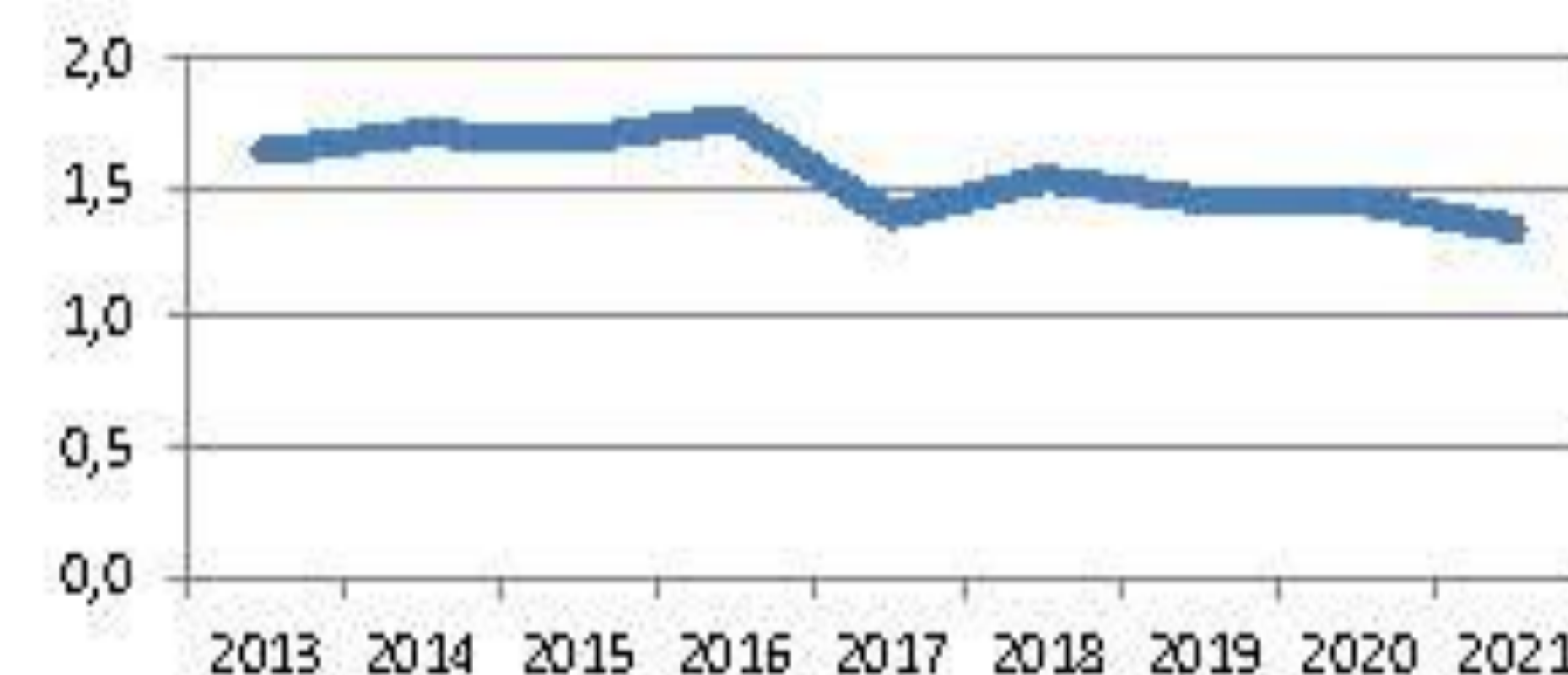
Υλικό και Μέθοδος: Πρόκειται για μία μονοκεντρική, αναδρομική μελέτη, που πραγματοποιήθηκε στο Αιματολογικό Τμήμα και στη Μονάδα Μεταμόσχευσης Αιμοποιητικών Κυττάρων ενός Τριτοβάθμιου Νοσοκομείου μετά από έγκριση από την τοπική Επιτροπή Δεοντολογίας. Οι συναινέσεις των δοτών λήφθηκαν σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι. Αναλύθηκαν δεδομένα που αφορούσαν την ηλικία, τον τύπο δότη, το νόσημα, τον αριθμό αιμοποιητικών κυττάρων, το χρόνο κινητοποίησης, τον τύπο του αυξητικού παράγοντα και τον αριθμό των συλλογών.

Αποτελέσματα:

1. Συνολικά, αξιολογήθηκαν **1052 άτομα** κατά την περίοδο **2013-2021**, **638 άνδρες (60,6%)** και **414 γυναίκες (39,4%)** με διάμεση ηλικία τα **42 έτη**.
2. Οι **473** περιπτώσεις αφορούσαν **υγιείς δότες αλλογενών μεταμοσχεύσεων**, που χωρίστηκαν σε **μη συγγενείς εθελοντές (20,72%)** και πλήρως συμβατά **αδέρφια ή απλοταυτόσημους δότες (79,28%)**.
3. Από τις συνολικά **602 αυτόλογες συλλογές**, το **52,17%** αφορούσε ασθενείς με **λεμφώματα**, ενώ το υπόλοιπο **47,83%** ασθενείς με **πολλαπλούν μυέλωμα**.
4. Η τυπική διαδικασία κινητοποίησης που χρησιμοποιήθηκε σε όλες τις περιπτώσεις ήταν η χορήγηση **10μg/kg φιλγραστίμης (GCSF)** υποδόρια για **4-5 συνεχόμενες ημέρες**. Στόχος της λευκαφαίρεσης ήταν η συλλογή τουλάχιστον **5x10⁶ CD34+κυττάρων/kg** βάρους σώματος ασθενούς για τα αλλογενή μοσχεύματα και **2x10⁶/kg CD34+κυττάρων** για τα αντίστοιχα αυτόλογα. Αρχικά χρησιμοποιήθηκε η πλατφόρμα αφαίρεσης COBE Spectra και μετέπειτα το σύστημα Spectra Optia για τις συλλογές των PBSC. Η ημέρα συλλογής καθορίστηκε με βάση την παρακολούθηση των CD34+κυττάρων στο αίμα των υγιών δοτών ή των ασθενών την 3η ημέρα χορήγησης αυξητικού παράγοντα. Σε περίπτωση μη ικανοποιητικής κινητοποίησης την ημέρα 4, χρησιμοποιήθηκε **plerixafor** τόσο στους αυτόλογους, όσο και στους αλλογενείς δότες με παρόμοια ποσοστά επιτυχίας και παρόμοιο προφίλ ασφάλειας.
5. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που καταγράφηκαν ήταν ήπιες και περιλάμβαναν κυρίως οστικά άλγη, ναυτία, κεφαλαλγία και αίσθημα κόπωσης.
6. Ο **διάμεσος αριθμός CD34+ κυττάρων** στο περιφερικό αίμα των υγιών δοτών ή των ασθενών ήταν **62,49x10⁶/kg** στους άνδρες και **49,61x10⁶/kg** στις γυναίκες, χωρίς στατιστικά σημαντικές διαφορές στις επιμέρους ηλικιακές ομάδες και ανεξάρτητα από τη χρήση του plerixafor.
7. Δεν υπήρξαν στατιστικές διαφορές μεταξύ των μέσων τιμών του αιματοκρίτη ή των απόλυτων μέσων τιμών των CD34+ κυττάρων ανάμεσα στα αλλογενή και στα αυτόλογα μοσχεύματα.
8. Η χρήση του plerixafor δεν αύξησε τον απόλυτο αριθμό των συλλεχθέντων CD34+ κυττάρων ανά μόσχευμα, αλλά επέτρεψε τη δυνατότητα επιτυχούς συλλογής σε περιπτώσεις όπου η χορήγηση μόνο του GCSF θα είχε αποτύχει.
9. Ο **συνολικός διάμεσος αριθμός συλλογών ανά δότη** ήταν **1,28 συνεδρίες για τα αλλογενή μοσχεύματα** και **1,17 συνεδρίες για τα αντίστοιχα αυτόλογα**, με τις γυναίκες ασθενείς/δότριες να εμφανίζουν τάση για δεύτερη ημέρα συλλογής.



ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ ΣΥΛΛΟΓΩΝ ΑΝΑ ΔΟΤΗ



Συμπεράσματα: Στο συνολικό χρονικό διάστημα καταγραφής, παρατηρήθηκε μια χαρακτηριστική και αξιοσημείωτη συνεχής μείωση του απαιτούμενου αριθμού συλλογών ανά άτομο, γεγονός που αντικατοπτρίζει την εξοικείωση του προσωπικού με τις διαδικασίες κινητοποίησης και την ορθότερη χρήση των αυξητικών παραγόντων.



Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΗΣ ΝΟΣΟΥ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΡΧΕΓΟΝΩΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΞΕΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

Μ. Κασταμούλας¹, Α. Παϊσιού¹, Χ. Οικονομοπούλου¹, Ε.Δ. Ιωαννίδου¹, Α. Κομιτοπούλου¹, Κ. Καΐσαρη¹, Γ. Σταυρουλάκη¹, Ε. Λαμπροπούλου¹, Ε. Χατζηπαντελής², Ε.

Παπακωνσταντίνου³, Ε.Στειακάκη⁴, Σ. Πολυχρονοπούλου⁵, Μ. Μπάκα⁶, Α. Καττάμης⁷, Γ. Βεσσαλάς¹, Ε. Γουσήτης¹, Ι. Περιστέρη¹

1) Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, Ογκολογική Μονάδα Παιδών «Μαριάννα Β. Βαρδινογιάννη - Ελπίδα», Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία», 2) Παιδοαιματολογικό – Παιδοογκολογικό Τμήμα, Νοσοκομείο «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη, 3) Παιδοογκολογικό Τμήμα Ιπποκρατείου Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης, 4) Τμήμα Αιματολογίας Και Ογκολογίας Παιδών, ΠΑΓΝΗ, 5) Τμήμα Παιδιατρικής Αιματολογίας – Ογκολογίας, Ογκολογική Μονάδα Παιδών «Μαριάννα Β. Βαρδινογιάννη - Ελπίδα», Γ.Ν. Παιδών «Η Αγία Σοφία», 6) Ογκολογικό Τμήμα, Νοσοκομείο «Αγλαΐα και Παναγιώτη Κυριακού», 7) Πανεπιστημιακή Ογκολογική Αιματολογική Μονάδα, Ογκολογική Μονάδα Παιδών «Μαριάννα Β. Βαρδινογιάννη - Ελπίδα», Γ.Ν. Παιδών «Η Αγία Σοφία»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο κίνδυνος υποτροπής για τα παιδιά με ΟΜΛ παρά την ενσωμάτωση νεότερων θεραπειών παραμένει υψηλός με ένα 25-30% να παρουσιάζουν υποτροπή με πολύ δυσμενή πρόγνωση. Ο ρόλος της παρουσίας υπολειπόμενης νόσου σε ποσοστό >5%, που συνιστά μη-επίτευξη CR ή ακόμα και <5%, που ανιχνεύεται με την χρήση κυτταρομετρίας ροής, στην έκβαση της ΜΜΟ είναι υπό διερεύνηση. Υπό αυτό το πρίσμα, συσχετίσαμε την παρουσία υπολειπόμενης νόσου πριν την ΜΑΑΚ με την έκβαση της μεταμόσχευσης.

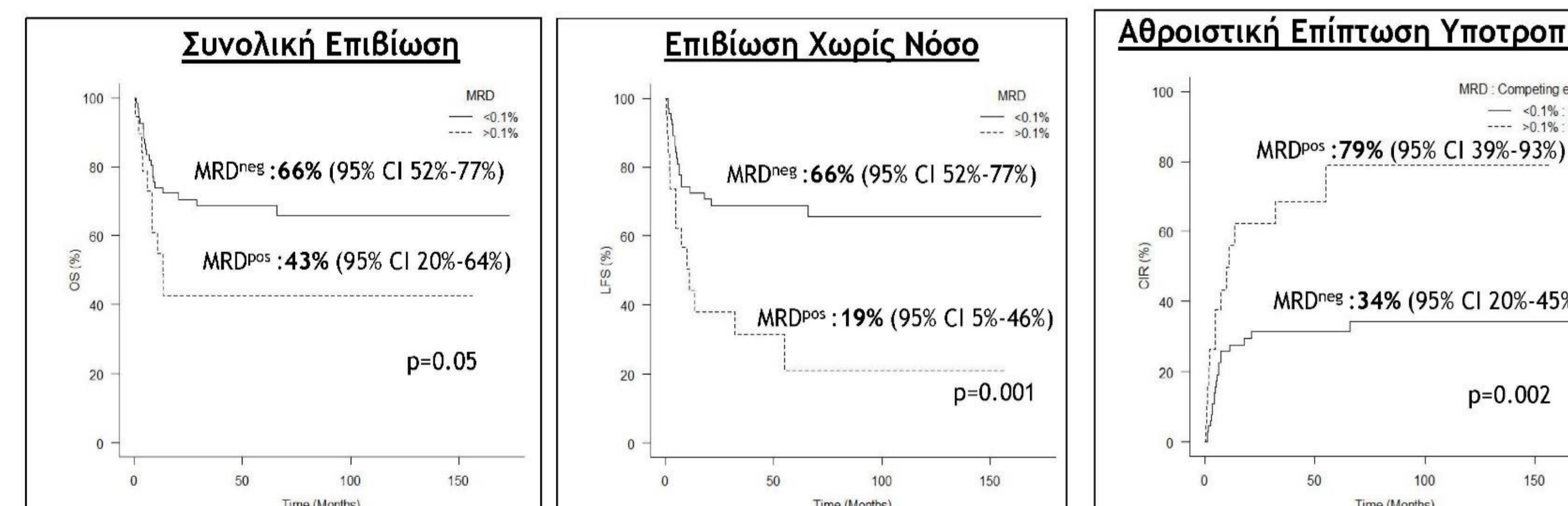
ΑΣΘΕΝΕΙΣ-ΜΕΘΟΔΟΙ

Αριθμός Μεταμοσχεύσεων	n=88
Φύλλο	♂ : 42 ♀: 38
Ηλικία (Μέσος Όρος)	7.9 έτη
Χρόνος Παρακολούθησης (Μέσος Όρος)	4.9 έτη (0.04-14 έτη)
Τύπος ΜΑΑΚ	
MSD	19 (22%)
MUD	55 (62%)
MMD	14 (16%)
Πηγή Μοσχεύματος	
BM	57 (64%)
PBSC	27 (31%)
CB	4 (5%)
Προπαρασκευαστικό Σχήμα Non-TBI	88
Νόσος	
CR1	62/88 (70%)
CR2	18/88 (20%)
Non-CR (>5%)	8/88 (9%)
MRD>0.1% pre HSCT	16/88 (22%)
MRD<0.1% pre HSCT	69/88 (78%)

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

- Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες βάσει της παρουσίας ή μη υπολειπόμενης νόσου. Στις 16/88 ΜΑΑΚ (18%) υπήρχε ανιχνεύσιμη MRD είτε μορφολογικά (>5%) είτε μέσω κυτταρομετρίας (>0.1%).
- Εγκατάσταση του μοσχεύματος επιτεύχθηκε στο 92% των παιδιών
- Ο **διάμεσος χρόνος εγκατάστασης** πολυμορφοπύρηνων και αιμοπεταλίων ήταν οι ημέρες 19 και 28 αντίστοιχα
- Η αθροιστική επίπτωση **aGvHD, aGvHD (III-IV) και cGvHD** ήταν **48%, 11.4% και 28%**, χωρίς διαφορά στις δύο ομάδες.

	Σύνολο Ασθενών	MRD ^{pos}	MRD ^{neg}	
Συνολική Επιβίωση (OS)	61%	43%	66%	p=0.05
Αθροιστική επίπτωση Υποτροπής (CIR)	44%	79%	34%	p=0.002
Επιβίωση Χωρίς Νόσο (EFS)	56%	19%	69%	p=0.001



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Η παρουσία υπολειπόμενης νόσου πριν την μεταμόσχευση σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο υποτροπής και δυσμενέστερη συνολική επιβίωση.
- Δεν παρατηρήθηκε διαφορά ανάμεσα στους ασθενείς με μορφολογική νόσο (>5%) και νόσο ανιχνεύσιμη με κυτταρομετρία (>0.1%) όσον αφορά στην OS, EFS και CIR.
- Θα πρέπει να επιδιώκεται μορφολογική αλλά και ανοσοφαινοτυπική ύφεση της νόσου πριν την διενέργεια αλλογενούς ΜΑΑΚ



Π. Σαμαρά, Ι. Βαρελά, Σ. Γραφάκος

Τράπεζα Εθελοντών Δοτών Μυελού των Οστών «ΟΡΑΜΑ ΕΛΠΙΔΑΣ», Ογκολογική Μονάδα Παιδων Μαριάννα Β. Βαρδινογιάννη-ΕΛΠΙΔΑ, Νοσοκομείο Παιδων «Η Αγία Σοφία», Αθήνα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η δωρεά αιμοποιητικών κυττάρων/μυελού των οστών (ΑΚ/ΜΟ) είναι μία αλtruιστική πράξη, η οποία μπορεί να έχει ως αποδέκτη έναν άγνωστο άνθρωπο ακόμα και σε διαφορετική χώρα, με διαφορετικές ηθικές, πολιτιστικές και θρησκευτικές αξίες. Ο κλινικός και εργαστηριακός έλεγχος του υποψήφιου συμβατού δότη είναι διαδικασία ιδιαίτερα σημαντική, καθώς επηρεάζει την ποιότητα και την ασφάλεια της δωρεάς και του μοσχεύματος.

Για το λόγο αυτό, για τους μη συγγενείς εθελοντές δότες, έχουν θεσπιστεί αυστηρά ιατρικά κριτήρια για την αξιολόγηση της υγείας τους, επιτρέποντας τη δωρεά μόνο αν είναι απόλυτα υγιείς. Σύμφωνα με τα Standards του World Marrow Donor Association (WMDA), υπάρχουν μόνιμα κριτήρια αποκλεισμού για την προστασία του λήπτη (πχ HIV+) ή του δότη (πχ καρδιαγγειακές διαταραχές), καθώς και προσωρινά κριτήρια αποκλεισμού (πχ εγκυμοσύνη, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση). Επιπροσθέτως, υπάρχουν καταστάσεις που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αντιδράσεων ή σοβαρών επιπλοκών κατά τη χορήγηση του G-CSF και απαιτούν ειδική προσέγγιση (πχ φλεγμονώδεις ή ανοσολογικές διαταραχές).

ΣΚΟΠΟΣ - ΥΛΙΚΑ & ΜΕΘΟΔΟΙ

Σκοπός, λοιπόν, του WMDA είναι να παρέχει παγκοσμίως εναρμονισμένα κριτήρια ιατρικής αξιολόγησης που προστατεύουν τους δότες, διασφαλίζοντας ταυτόχρονα την ασφάλεια των κυτταρικών προϊόντων. Στόχος της παρούσας μελέτης είναι η καταγραφή των ιατρικών λόγων αποκλεισμού των υποψήφιων συμβατών δοτών κατά τα διάφορα στάδια της διαδικασίας δωρεάς αιμοποιητικού ή μυελικού μοσχεύματος.

Πέρα από τη στιγμή της **ενημέρωσης/προσέλκυσης (recruitment)**, η απόφαση σχετικά με το αν ο δότης είναι ικανός για δωρεά λαμβάνει χώρα σε δύο στάδια: αρχικά κατά την αξιολόγηση της καταλληλότητας από το Κέντρο Δότη **[επιβεβαιωτική εξέταση (CT)]** και τελικά πριν την πραγματοποίηση της δωρεάς από το Κέντρο Συλλογής **(Work-up, WU)**.

Ο ιατρικός έλεγχος πραγματοποιείται εντός 30 ημερών από τη δωρεά και περιλαμβάνει: φυσική εξέταση, λεπτομερές ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, αναλυτικές εργαστηριακές και παρακλινικές εξετάσεις, τεστ εγκυμοσύνης σε γυναίκες δότες και αξιολόγηση της προσβασιμότητας των φλεβών σε περίπτωση αιμοποιητικού μοσχεύματος ή αναισθησιολογική εκτίμηση σε περίπτωση μυελικού.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η εθελοντική δωρεά ΑΚ/ΜΟ είναι διαδικασία ασφαλής με χαμηλά ποσοστά σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, εφόσον ακολουθούνται οι συστάσεις και τα κριτήρια καταλληλότητας του WMDA. Ως πιο συχνή αιτία αποκλεισμού κατά το CT αναδείχθηκε μία φυσιολογική κατάσταση, η εγκυμοσύνη. Η προσεκτική εκτίμηση των δοτών πριν τη δωρεά και η μετέπειτα παρακολούθηση συμβάλλουν στην ελαχιστοποίηση του ιατρικού κινδύνου για το δότη και την προστασία του λήπτη από μεταδοτικές και άλλες ασθένειες.



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τους 130.000 εγγεγραμμένους εθελοντές δότες μυελού των οστών:

- ✓ Κλήθηκαν σε CT 1.170 άτομα, από τα οποία κρίθηκαν ιατρικά ακατάλληλα τα 35 (3%)
- ✓ Από τα άτομα που προχώρησαν σε WU ώστε να προσφέρουν μόσχευμα, κρίθηκαν ιατρικά ακατάλληλα τα 14 (4.5%)

Φάνηκε ότι η σωστή αρχική ενημέρωση και επιλογή των υποψήφιων εθελοντών δοτών περιορίζει την πιθανότητα αποκλεισμού για ιατρικούς λόγους, όταν βρεθούν συμβατοί με ασθενείς που χρειάζονται μεταμόσχευση. Εξαίρεση αποτελούν οι δότες που διαγνώστηκαν με κάποια πάθηση μετά την εγγραφή τους.

Επιπλέον, ο έλεγχος του εθελοντή δότη μπορεί να αναδείξει σοβαρά ιατρικά προβλήματα για τα οποία ο δότης δεν είχε γνώση. Χαρακτηριστική είναι η περίπτωση μίας νεαρής δότες η οποία βρέθηκε συμβατή με ασθενή και μέσα από τον ιολογικό έλεγχο προέκυψε ότι είναι HTLV+. Η δότες ενημερώθηκε, υποβλήθηκε σε περαιτέρω έλεγχο, παραπέμφθηκε σε λοιμωξιολόγο και διαγράφηκε από το αρχείο.

Λόγοι Αποκλεισμού κατά το CT	Αριθμός Δοτών	Λόγοι Αποκλεισμού κατά το WU	Αριθμός Δοτών
Εγκυμοσύνη	12	Διαταραχές αιμόστασης	4
Αυτοάνοσα νοσήματα	5	Πνευμονικές παθήσεις	2
Πρόσφατη χειρουργική επέμβαση	4	Καρδιολογικές παθήσεις	1
Σοβαρές ιογενείς λοιμώξεις	3	Λέμφωμα Hodgkin	1
Κακοήθη νοσήματα	3	Νευρολογικό νόσημα	1
Καρδιολογικές παθήσεις	2	Ψυχιατρικές παθήσεις	1
Ψυχιατρικές παθήσεις	2	Λιποθυμικό επεισόδιο	1
Διαταραχές αιμόστασης	1	Μεταβολικό Σύνδρομο	1
Παραπληγία	1	Αυτοάνοσο νόσημα	1
Λιποθυμικό επεισόδιο	1	Εγκυμοσύνη	1
Χρήση ουσιών	1		

ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΣΠΑΝΙΩΝ ΗΛΑ ΑΛΛΗΛΙΩΝ ΣΤΟΝ ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ NEXT GENERATION SEQUENCING ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΣΤΗΝ ΕΠΙΛΟΓΗ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΤΕΡΟΥ ΔΟΤΗ ΣΤΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ



Δ. Κουνιάκη, Β. Κίτσιου, Α. Ταράση, Θ. Αθανασιάδης, Α. Τσιρογιάννη
Τμήμα Ανοσολογίας-Ιστοσυμβατότητας, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

Εισαγωγή: Τα ανθρώπινα λευκοκυτταρικά αντιγόνα (Human Leukocyte Antigens-HLA) αποτελούν ένα από τα σημαντικότερα κριτήρια επιλογής δότη στη Μεταμόσχευση Αρχέγονων Αιμοποιητικών Κυττάρων (Hematopoietic Stem Cell Transplantation - HSCT). Η HLA συμβατότητα σε επίπεδο αλληλίου μεταξύ δότη και λήπτη μειώνει την πιθανότητα απόρριψης και εμφάνισης νόσου μοσχεύματος κατά ξενιστή (graft-versus host disease - GvHD) και αυξάνει το ποσοστό επιβίωσης μετά τη μεταμόσχευση. Οι αυξανόμενες ανάγκες για υψηλή ανάλυση των HLA αλληλίων, σε μεγάλο αριθμό δειγμάτων, σε σύντομο χρονικό διάστημα οδήγησαν στην ανάπτυξη νέων μεθόδων τυποποίησης, όπως η τεχνολογία επόμενης γενεάς αλληλούχισης (Next Generation Sequencing – NGS).

Αποτελέσματα:

Από τα δεδομένα μας προέκυψε η παρουσία σπάνιων (rare) HLA αλληλίων τα οποία δεν ήταν καταχωρημένα στον κατάλογο των Common, Intermediate and Well-Documented (CIWD) HLA αλληλίων (version 3.0.0.).

α) 5 σε 2ο-3ο πεδίο:

B*51:232:02 DRB3*02:22:01 DRB3*02:24 DPB1*02:01:19 DPB1*902:01

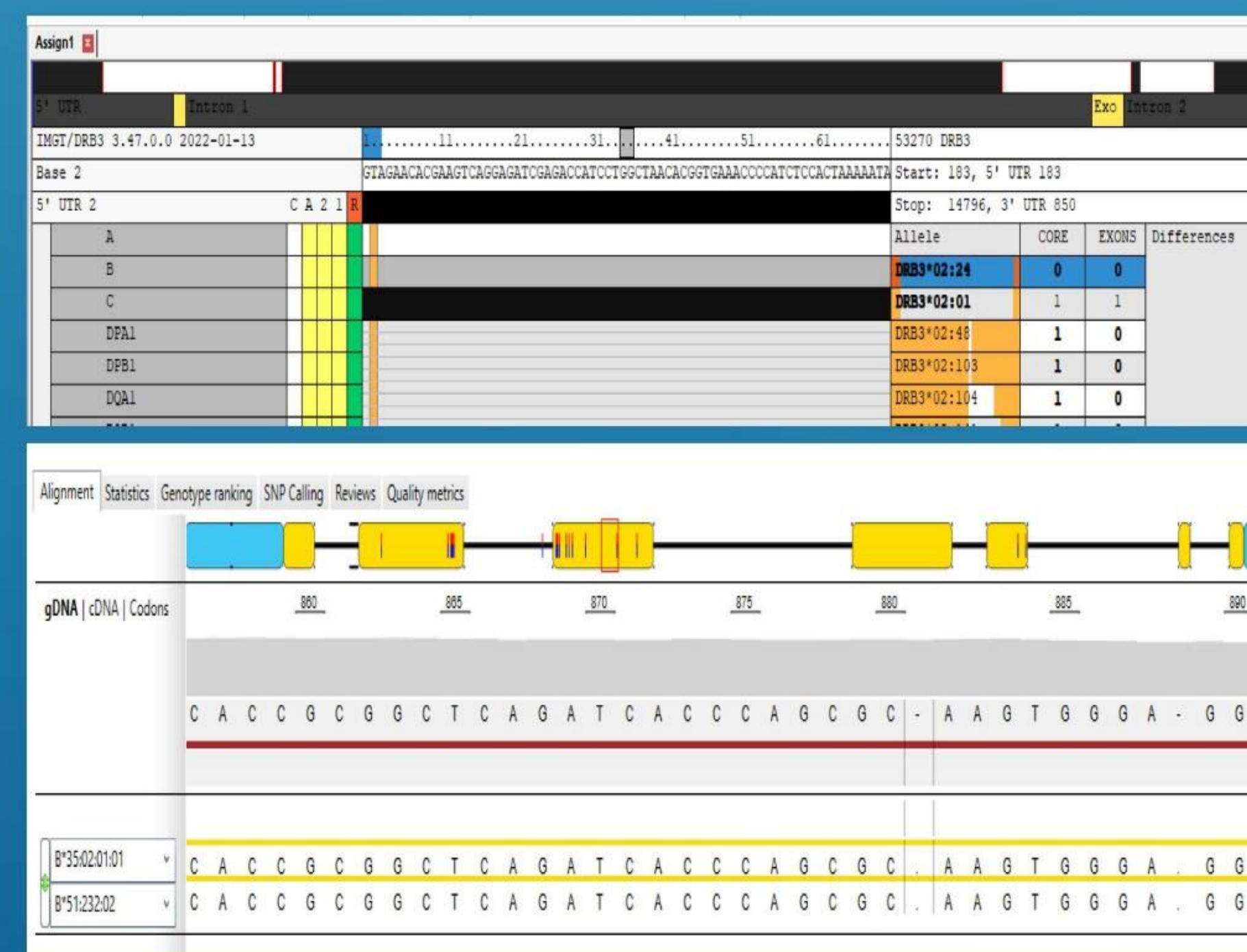
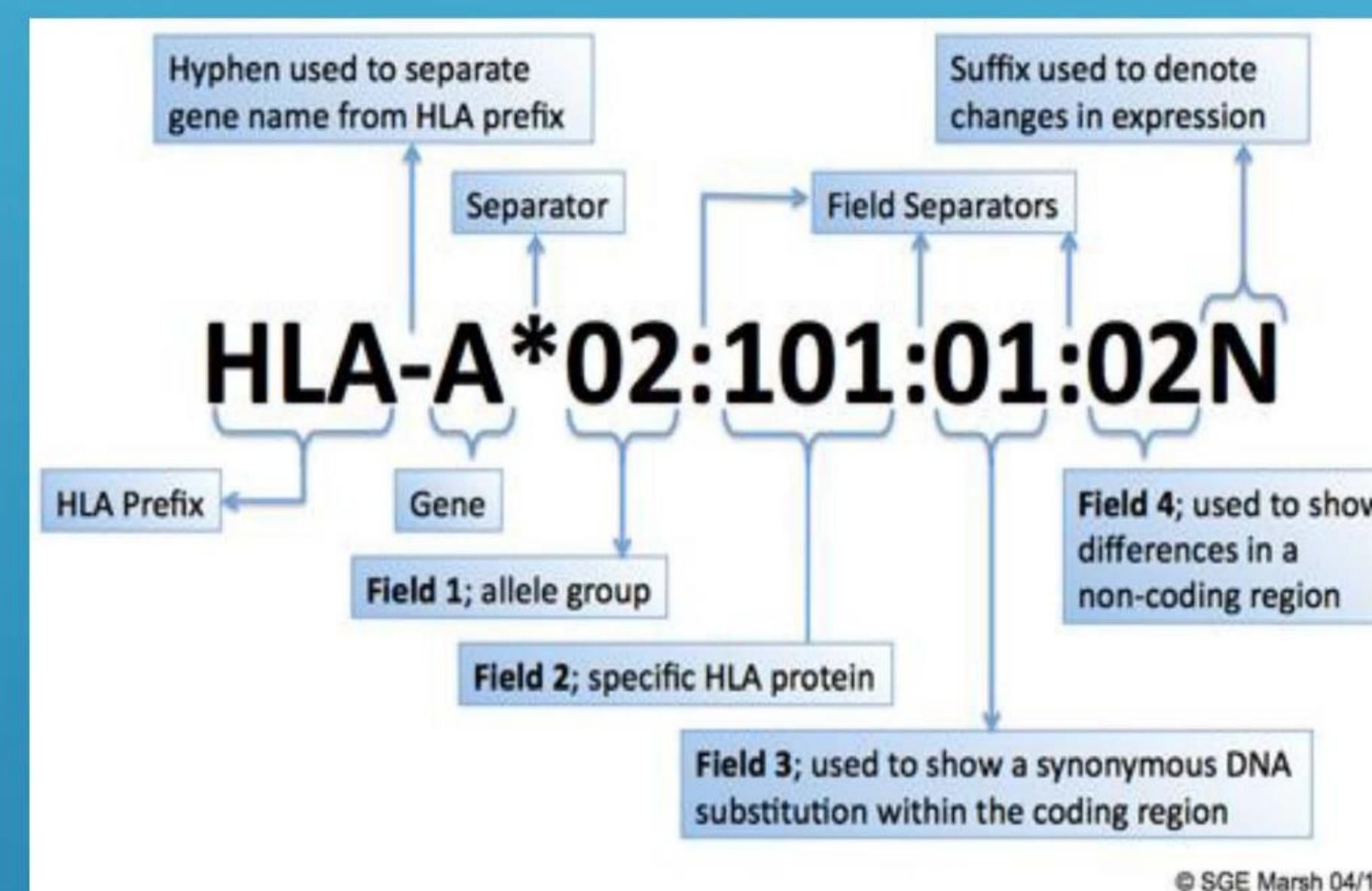
β) 17 αλληλίων σε 4ο πεδίο:

A*31:01:02:24 B*15:17:01:03 B*18:01:01:45 B*40:02:01:18
B*40:06:01:13 B*35:01:01:42 B*37:01:01:11 B*51:01:01:06
B*51:01:01:09 B*51:01:01:10 C*03:02:02:05 C*04:01:01:11
C*04:01:01:14 C*04:01:01:75 C*04:01:01:79 C*07:01:01:16
C*12:03:01:09

Επιπρόσθετα, ανευρέθησαν 5 HLA αλλήλια τα οποία ενώ φέρουν το χαρακτηρισμό «καλά προσδιορισμένο» (well defined), δεν έχουν καταγραφεί στους Καυκάσιους, μέχρι σήμερα:

A*24:02:01L B*15:220:01 C*05:01:15 C*07:01:09 C*12:143

Αξίζει να σημειωθεί ότι η παρουσία σπάνιων HLA αλληλίων αφορούσε ένα σημαντικό αριθμό ασθενών με αιματολογικές κακοήθειες και δυνητικών δότην.



Σκοπός: της παρούσας μελέτης ήταν ο προσδιορισμός σπάνιων (rare) HLA αλληλίων στον Ελληνικό πληθυσμό με τη χρήση της τεχνολογίας NGS και η αξιολόγηση τους σχετικά με την αναζήτηση και επιλογή καταλληλότερου δότη στη μεταμόσχευση.

Υλικό και μέθοδος: Γενωμικό DNA (gDNA) απομονώθηκε από περιφερικό αίμα σε 267 δείγματα, τα οποία τυποποιήθηκαν στα πλαίσια συσχετίσεων με νοσήματα, προμεταμοσχευτικού ελέγχου (ασθενών και δυνητικών δότην-συγγενών και μη συγγενών) και εθελοντών δότην μυελού των οστών. Η τυποποίηση 11 HLA γενετικών τόπων (HLA-A,-B,-C,-DRB1/3/4/5,-DQB1,-DPB1,-DPA1,-DQA1) σε 126 δείγματα και 6 HLA γενετικών τόπων (HLA-A,-B,-C,-DRB1,-DQB1,-DPB1) σε 141 δείγματα πραγματοποιήθηκε με τα εμπορικά kits AlloSeq@Tx17 (CareDX) και NGSgo@-MX6-1 (GenDx), αντίστοιχα, και σύμφωνα με τις οδηγίες των κατασκευαστικών οίκων. Για την παρασκευή και ενίσχυση της βιβλιοθήκης χρησιμοποιήθηκαν απολύτως ειδικοί (locus-specific) εκκινητές των οίκων CareDX και GenDx. Η αλληλούχιση έγινε σε πλατφόρμα Illumina (MiSeq) και τα πρωτογενή δεδομένα (raw data) αναλύθηκαν από τα AlloSeq Assign και NGSengine@NGS analysis λογισμικά, αντίστοιχα.

Συμπεράσματα: Η μελέτη μας επιβεβαιώνει ότι η χρήση της τεχνολογίας NGS στην HLA τυποποίηση στην καθημέρα πράξη του κλινικού Εργαστηρίου Ανοσολογίας-Ιστοσυμβατότητας, η οποία δίνει τη δυνατότητα αλληλούχισης και άλλων εξονίων -ιντρονίων, εκτός core περιοχής (εξόνια 2 και 3 για τα HLA τάξης I και εξόνιο 2 για τα HLA τάξης II), πλεονεκτεί σαφώς έναντι των υπολοίπων τεχνικών HLA τυποποίησης, όσον αφορά το βάθος της ανάλυσης και την ακρίβεια των αποτελεσμάτων. Επιπλέον, επιτρέπει τον προσδιορισμό σπάνιων αλλά και νέων HLA αλληλίων, τα οποία μπορούν στο μέλλον να χρησιμεύσουν στην επιλογή καταλληλότερου ζεύγους δότη-λήπτη στη μεταμόσχευση.



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

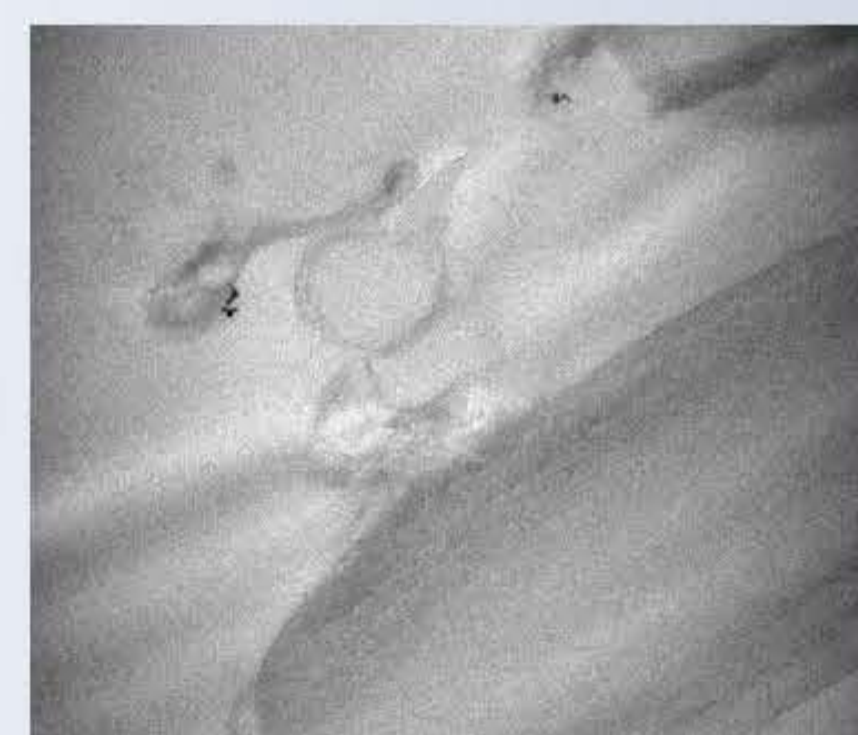
Τα μικροσωμάτια (Microparticles, MPs) αποτελούν μεμβρανικά κυστίδια, μεγέθους 100nm-1μm, τα οποία απελευθερώνονται από την κυτταροπλασματική μεμβράνη ενεργοποιημένων ή/και αποπτωτικών κυττάρων. Χαρακτηρίζονται ως οχήματα μεταφοράς νουκλεϊνικών οξέων, πρωτεϊνών και λιπιδίων, αναγνωρίζονται ως φορείς διακυτταρικής επικοινωνίας και μεσολαβητές βιολογικών μηνυμάτων, ενώ θεμελιώδης είναι ο ρόλος τους τόσο σε φυσιολογικές όσο και σε παθολογικές διεργασίες του κυττάρου. Προηγούμενες μελέτες έδειξαν, ότι μικροσωμάτια που προέρχονται από τα αιμοποιητικά στελεχιαία κύτταρα και φέρουν το αντιγόνο επιφάνειας CD34+ (CD34+MPs) ανιχνεύονται στα ομφαλιοπλακουντικά μοσχεύματα (Xagorari et al., 2019).

ΣΚΟΠΟΣ

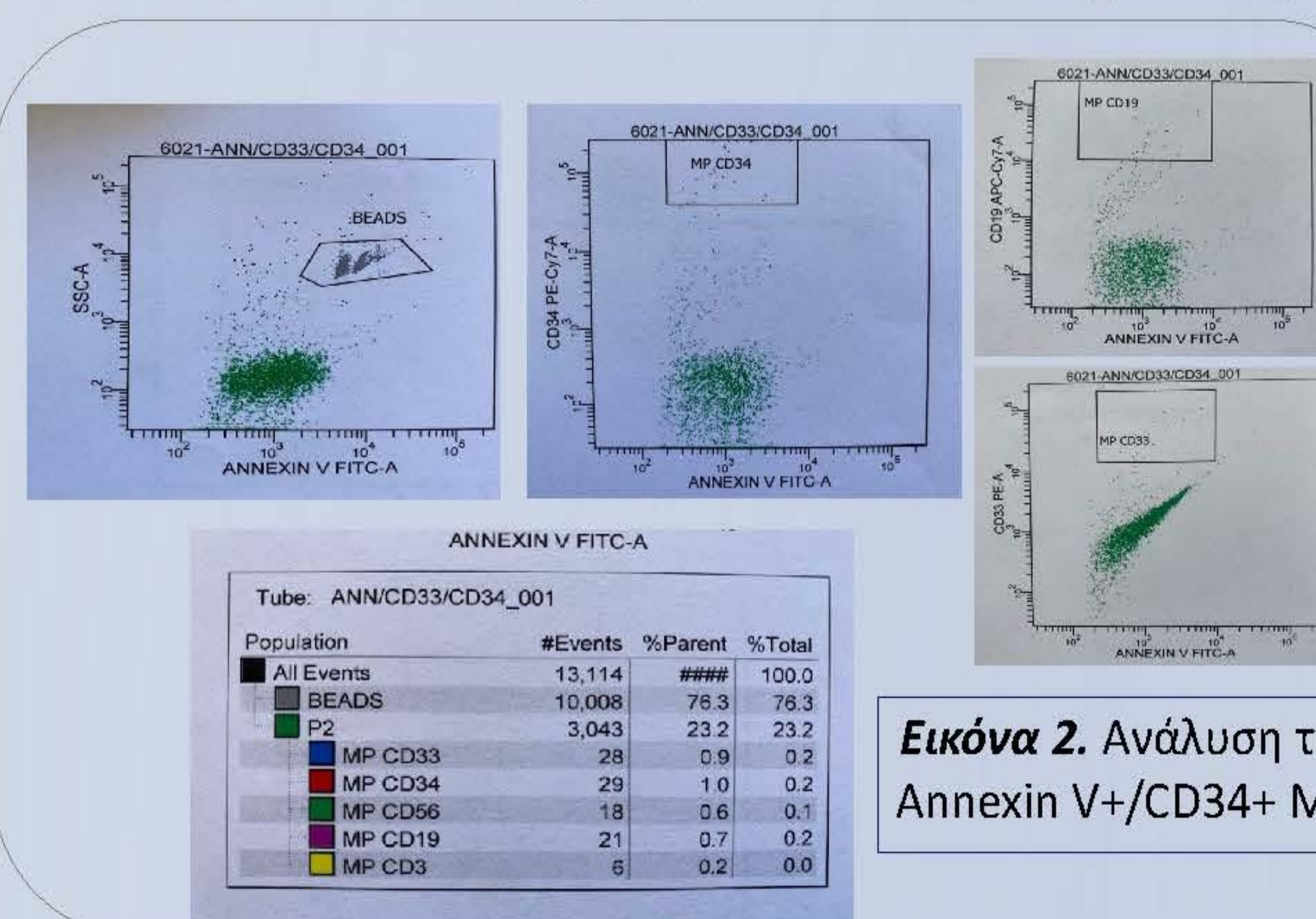
Στόχος της παρούσας μελέτης είναι η ανίχνευση μικροσωματίων από διαφορετικούς τύπους αιμοποιητικών κυττάρων στα ομφαλιοπλακουντικά μοσχεύματα και η συγκριτική αξιολόγησή τους.

ΜΕΘΟΔΟΙ

- ❑ Συλλέχθηκαν δείγματα από 30 μονάδες ΟΠΑ από τον τοκετό, οι οποίες κρίθηκαν ακατάλληλες για επεξεργασία μετά από έγγραφη συγκατάθεση των γονέων
- ❑ Πραγματοποιήθηκε ανάλυση μικροσωματίων εντός 48 ωρών από τη γέννηση των παιδιών
- ❑ Τα μικροσωμάτια απομονώθηκαν από το πλάσμα των ΟΠΑ με φυγοκέντρηση
- ❑ Τα μικροσωμάτια ανιχνεύθηκαν με τη μέθοδο κυτταρομετρίας ροής 4 χρωμάτων, χρησιμοποιώντας αντισώματα έναντι CD34, CD33, CD19, CD56 και CD3 αντιγόνων, καθώς και Annexin-V (AnnV+)
- ❑ Πραγματοποιήθηκε στατιστική ανάλυση αποτελεσμάτων ανάλογα με την κανονικότητα της κατανομής των μεταβλητών



Εικόνα 1. Απεικόνιση μικροσωματίων σε ηλεκτρονικό μικροσκόπιο



Εικόνα 2. Ανάλυση των Annexin V+/CD34+ MPs

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

- ❑ Ανιχνεύθηκαν CD34+MPs, CD19+MPs, CD3+MPs, CD33+MPs και CD56+MPs σε 30 δείγματα ομφαλιοπλακουντικών μοσχευμάτων
- ❑ Ο μέσος όγκος των μονάδων που ελέγχθηκαν ήταν 53,61ml
- ❑ Τα μοσχεύματα προήλθαν από 14 αρσενικά και 16 θηλυκά νεογέννητα άτομα
- ❑ Ο μέσος αριθμός των CD34+MPs ήταν 3,03±1,55 των CD19+MPs 3,6±1,97, των CD3+MPs 2,1±6,8, των CD33+MPs 4,8±1,97 των CD56+MPs 3,0±2 ανά μικρόλιτρο πλάσματος
- ❑ Με στατιστική ανάλυση κατά Pearson φαίνεται πως υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ CD34+MPs με CD19+MPs (p=0.0000, r=0.83) και CD34+MPs με CD33+MPs (p=0.0000, r=0.66)
- ❑ Δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση του αριθμού των μικροσωματίων με το φύλο του παιδιού και το μέσο όγκο των μοσχευμάτων
- ❑ Ο χρόνος που μεσολαβεί μεταξύ της γέννησης και της επεξεργασίας των ομφαλιοπλακουντικών μοσχευμάτων δεν επηρεάζει τον αριθμό των CD34+, CD33+, CD19+, CD56+, CD3+ MPs

Τύπος MPs	Μέσος Αριθμός MPs ανά μl πλάσματος (MPs/μl)
CD34+MPs	3,03±1,55
CD19+MPs	3,6±1,97
CD3+MPs	2,1±6,8
CD33+MPs	4,8±1,97
CD56+MPs	3,0±2

Πίνακας 1. Μέσος αριθμός μικροσωματίων ανά μικρόλιτρο πλάσματος

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- ❑ Ανιχνεύθηκαν μικροσωμάτια από αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα και αιμοποιητικά κύτταρα της μυελικής και της λεμφικής σειράς σε ομφαλιοπλακουντικά μοσχεύματα
- ❑ Ο χρόνος που μεσολαβεί από τη γέννηση μέχρι την επεξεργασία των μοσχευμάτων, καθώς και ο όγκος τους δεν επηρεάζουν τον αριθμό των μικροσωματίων
- ❑ Ο αριθμός των μικροσωματίων που προκύπτουν από τα CD34+ κύτταρα σχετίζεται με τα αντίστοιχα μικροσωμάτια που προκύπτουν από κύτταρα τόσο της μυελικής όσο και της λεμφικής σειράς
- ❑ Τα μικροσωμάτια αποτελούν ποιοτικούς δείκτες των ομφαλιοπλακουντικών μοσχευμάτων

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Xagorari, A., Gerousi, M., Sioga, A., Bougiouklis, D., Argiriou, A., Anagnostopoulos, A., & Sotiropoulos, D. (2019). Identification of miRNAs from stem cell derived microparticles in umbilical cord blood. *Experimental Hematology*, 80, 21–26. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2019.11.001>

Β. Ζήνα¹, Α. Κουδούνα¹, Α. Καρυτιανού¹, Ε. Μιχάλη¹, Γ. Δράκος¹, Χ.Βλάχου¹, Μ.Βάρδακα¹, Ε.Μπαζάνη¹, Ε. Κρητικού-Γρίβα², Ε. Γκουμάκου², Γ Πατεράκης³, Σ.Μέλλου⁴ Θ. Μαρινάκης¹, Γ. Γκορτζολίδης¹, Α. Γαλανόπουλος¹

¹Αιματολογική Κλινική ΓΝΑ «Γ.Γεννηματάς», ²Αιματολογικό Εργαστήριο ΓΝΑ «Γ.Γεννηματάς», ³Ανοσολογικό Εργαστήριο, ⁴ Αιμοδοσία ΓΝΑ «Γ.ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ»

ΣΚΟΠΟΣ

Ανάλυση της έκβασης των ασθενών μετά από αυτόλογη μεταμόσχευση για πολλαπλούν μυέλωμα, όσον αφορά την χορηγηθείσα θεραπεία, την ανταπόκριση, τους παράγοντες κινδύνου και επιβίωση στο Κέντρο μας.

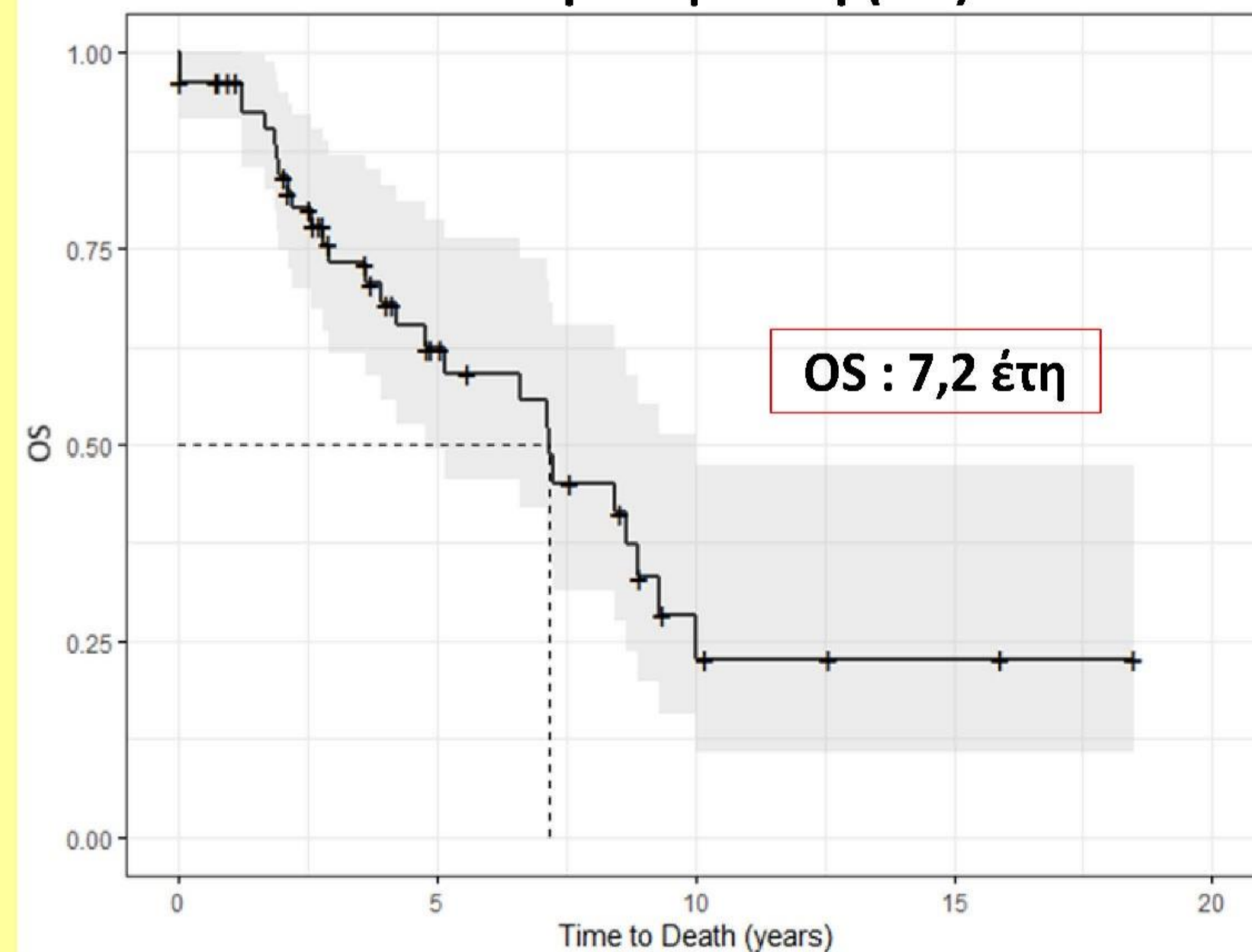
ΥΛΙΚΟ- ΜΕΘΟΔΟΙ

Μελετήθηκαν οι παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι επηρεάζουν την επιβίωση σε 55 ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αυτόλογη μεταμόσχευση εκ περιφερικών στελεχιαίων αιμοποιητικών κυττάρων την τελευταία εικοσαετία στο Κέντρο μας. Οι ασθενείς μετά την μεταμόσχευση διαχωρίστηκαν σε ασθενείς σε πλήρη ύφεση (CR), σε μερική ή πολύ καλή μερική ύφεση (PR, VGPR) και χωρίς ανταπόκριση (NR). P-value < 0,05 ορίστηκε το κατώτατο όριο για στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό πρόγραμμα R version 4.0.4.

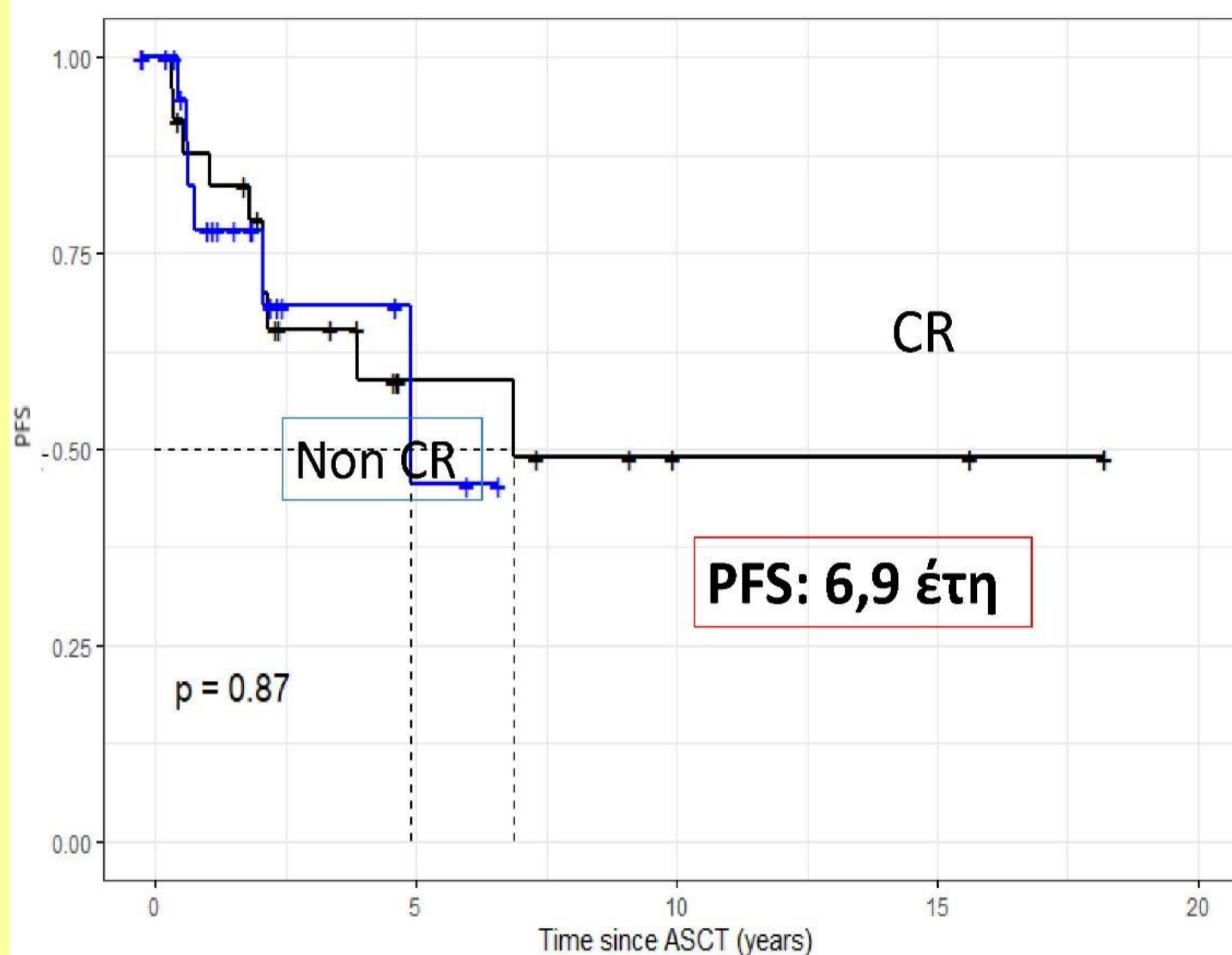
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η αυτόλογη μεταμόσχευση έχει βελτιώσει την επιβίωση των ασθενών με πολλαπλούν μυέλωμα. Η μεγαλύτερη ηλικία αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα για την διάμεση PFS και OS ενώ η χορήγηση θεραπείας συντήρησης μετά την μεταμόσχευση αυξάνει την επιβίωση.

Εικόνα 1 : Ολική επιβίωση (OS)



Εικόνα 2 : Επιβίωση ελεύθερη νόσου(PFS)



Πίνακας 2: Πολυπαραγοντική ανάλυση

Μεταβλητή	PFS		OS	
	HR (95% CI)	P-value	HR (95% CI)	P-value
Ηλικία πρώτης διάγνωσης	1,05 (1,01-1,16)	0,05	1,08 (1,01-1,17)	0,05
Τύπος Πολλαπλού Μυελώματος (IgG*)				
IgA	0,99 (1,16-6,12)	0,06	3,25 (0,84-12,52)	0,07
Άλλο	4,37 (0,82-23,11)	0,37	1,08 (0,36-3,25)	0,73
ISS στάδιο (1*)				
2	2,49 (0,49-12,6)	0,26	1,11 (0,24-5,20)	0,88
3	0,44 (0,06-2,9)	0,40	2,20 (0,47-10,38)	0,31
Αιμοσφαιρίνη (g/dL) <10	1,96 (0,25-15,2)	0,90	0,38 (0,08-1,87)	0,23
Κρεατινίνη (mg/dL) ≥2	0,99 (0,11-5,14)	0,16	7,34 (0,88-16,71)	0,06
Πλήρης απόκριση μετά την μεταμόσχευση (ASCT)	0,94 (0,22-4,01)	0,93	0,56(0,13-2,29)	0,42
Θεραπεία συντήρησης	0,72 (0,13-3,9)	0,7	0,28 (0,08-0,97)	0,04

- VAD : 11 (30,9%)
- Bortezomib combo: 37 (67,3%)
- CTD (Cy, Thal, Dex): 1 (1,8%)
- OS : 7,2 έτη (Εικόνα 1)
- PFS: 6,9 έτη
- Απεβίωσαν: 27 (49,1%) ασθενείς

Πίνακας 1: Χαρακτηριστικά ασθενών

	Σύνολο N=55
Διάμεση ηλικία πρωτοδιάγνωσης σε έτη (IQR;25-75)	56 (51-63)
Φύλο	
Άνδρας	31 (56,4%)
Γυναίκα	24 (43,6%)
Είδος πολλαπλού μυελώματος	
IgG	28 (50,9%)
IgA	11 (20,0%)
IgD	1 (1,8%)
IgE	2 (3,6%)
Ελαφρών αλύσεων κ	5 (9,1%)
Ελαφρών αλύσεων λ	8 (14,5%)
ISS στάδιο	
I	12 (21,8%)
II	14 (25,5%)
III	23 (41,8%)
Ελλείπουσες τιμές	6 (10,9%)
Κρεατινίνη ορού (mg/dL)	
<2	37 (67,3%)
≥2	12 (21,8%)
Ελλείπουσες τιμές	6 (10,9%)
Αιμοσφαιρίνη (g/dL)	
<10	16 (29,1%)
≥10	33 (60,0%)
Ελλείπουσες τιμές	6 (10,9%)
Διάμεση β2-μικροσφαιρίνη (mg/L) (IQR;25-75)	4,1 (2,4-7,0)
Διάμεση Αλβουμίνη (g/dL) (IQR;25-75)	3,5 (3,0-4,1)
Διάμεσος χρόνος διάγνωσης έως την ASCT σε μήνες (IQR;25-75)	8,3 (6,3 – 12,4)
Ανταπόκριση έπειτα από την μεταμόσχευση	
Πλήρης ύφεση	28 (50,9%)
Μερική ύφεση	10 (18,2%)
Λιγότερο από πλήρη ύφεση	11 (20,0%)
Ανθεκτικός	3 (5,5%)
Εξελισσόμενη νόσος	1 (1,8%)
Ελλείπουσες τιμές	2 (3,6%)

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ, ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΚΒΑΣΗ ΜΥΚΗΤΙΑΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ: ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ

Ε. Γαβριηλάκη¹, Π. Δόλγυρας¹, Σ. Δήμου- Μπεσικλή¹, Α. Πουλοπούλου², Χ. Δημοσθένους¹, Ε. Ζάχρου², Π. Σιάσιος², Δ. Μαλουρή¹, Α. Βαρδή¹, Ζ. Μπούσιου¹, Α. Παντελιάδου¹, Ι. Μπάτσης¹, Μ. Μασμανίδου¹, Χ. Λαλαγιάννη¹, Ε. Γιαννάκη¹, Δ. Σωτηρόπουλος¹, Α. Αναγνωστόπουλος¹, Τ-Α. Βυζαντιάδης², Ι. Σακελλάρη¹

¹ Αιματολογική Κλινική, Μονάδα μεταμόσχευση μυελού των οστών, Γ.Ν. Θεσσαλονίκης, Γ. Παπανικολάου

² Μικροβιολογικό τμήμα, Σχολή Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη



Εισαγωγή

Οι κυτταρικές θεραπείες, που περιλαμβάνουν την αυτόλογη και αλλογενή μεταμόσχευση, τη γονιδιακή θεραπεία και την CAR-T (τροποποιημένα T-κύτταρα με χιμαιρικό αντιγονικό υποδοχέα) θεραπεία, παραμένουν ακρογωνιαίος λίθος στην αντιμετώπιση πληθώρας αιματολογικών διαταραχών. Παρά τις εντατικές προσπάθειες βελτίωσης των θεραπευτικών στρατηγικών, οι μυκητιακές λοιμώξεις παραμένουν σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας. Σκοπός της μελέτης είναι η διερεύνηση παραγόντων κινδύνου, επιπολασμού και έκβασης των μυκητιακών λοιμώξεων μετά από κυτταρικές θεραπείες στην εποχή της νέας αντιμυκητιασικής προφύλαξης

Ασθενείς-Μέθοδοι

Μελετήσαμε αναδρομικά διαδοχικούς ενήλικες ασθενείς που υποβλήθηκαν σε κυτταρική θεραπεία στην πιστοποιημένη κατά JACIE Μονάδα Μεταμόσχευσης (2013-2022). Οι μυκητιακές λοιμώξεις κατηγοριοποιήθηκαν σύμφωνα με τους αναθεωρημένους ορισμούς (2020) και τις οδηγίες απεικόνισης (2021, EORTC). Αναλύθηκαν οι παρακάτω παράγοντες: ηλικία, νόσος, τύπος δότη, HLA συμβατότητα, σχήμα προετοιμασίας, μόσχευμα, σοβαρή οξεία και μέτρια/σοβαρή χρόνια νόσος μοςχεύματος κατά ξενιστή (GVHD), αντιμυκητιασική προφύλαξη, ανοσοκαταστολή, γαλακτομαννάνη/ (1, 3)-β-D-γλυκάνη, καλλιέργειες, απεικονιστικά ευρήματα, βακτηριακές/ιογενείς λοιμώξεις, αντιμυκητιασική θεραπεία και ολική επιβίωση.

Αποτελέσματα

Μελετήσαμε **950 ασθενείς** μετά από κυτταρικές θεραπείες (19 CAR-T και 2 γονιδιακές θεραπείες, 456 αυτόλογες και **473 αλλογενείς μεταμοσχεύσεις**). Δεν παρατηρήθηκαν μυκητιακές λοιμώξεις μετά CAR-T ή γονιδιακή θεραπεία, ενώ παρατηρήθηκε πιθανή μυκητιακή λοίμωξη (probable) μόνο σε 3 ασθενείς μετά από αυτόλογη μεταμόσχευση που έπασχαν από πρωτοπαθώς ανθεκτικά ή υποτροπιάζοντα λεμφώματα. Επομένως, περαιτέρω ανάλυση πραγματοποιήθηκε μόνο στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αλλογενή μεταμόσχευση.

Δυνητικά πιθανή (possible) μυκητιακή λοίμωξη βρέθηκε σε **31/473** σε διάμεση 112 (εύρος 7-1353) ημέρα μετά τη μεταμόσχευση, **πιθανή** σε **11/473** (2.3%, 5: θετική γαλακτομαννάνη, 6: θετικές καλλιέργειες) την 154 (12-469) ημέρα, **επιβεβαιωμένη** (proven) σε **10/473** (2%, 3: θετική γαλακτομαννάνη, 7: θετικές καλλιέργειες) την 226 (25-1146). Συνοδές βακτηριακές ή ιογενείς λοιμώξεις καταγράφηκαν σε 20/52 και 17/52 ασθενείς αντίστοιχα. Τρεις ασθενείς παρουσίασαν δεύτερο επεισόδιο μυκητιακής λοίμωξης (1: πιθανή, 2 επιβεβαιωμένες) και ακολούθως απεβίωσαν λόγω θνητότητας που σχετίζεται με τη μεταμόσχευση (1) ή υποτροπής (2). Είδη **Candida** απομονώθηκαν σε **9 ασθενείς**, **Fusarium** σε **2** και **Aspergillus** σε **2**. **Μουκορμύκωση** διαγνώσθηκε σε **2** ασθενείς, ενώ οι υπόλοιπες λοιμώξεις χαρακτηρίστηκαν ως ασπεργιλλώσεις.

Μυκητιάσεις	Ασθενείς (n)	Μέση ημέρα από μεταμόσχευση	Θετική Γαλακτομαννάνη (n)	Θετική καλλιέργεια (n)	Δεύτερο επεισόδιο ΣΜΛ(n)
Δυνητικά Πιθανή	31	112	-	-	0
Πιθανή	11	154	5	6	1
Αποδεδειγμένη	10	226	3	7	2

Κατά την απλαστική περίοδο, χορηγήθηκε κυρίως κασποφουγκίνη ως πρωτογενής προφύλαξη (41/52) και αμφοτερικίνη ως δευτερογενής (11/52), που αλλάχθηκαν σε ποζαконаζόλη και ισαβουκοναζόλη αντίστοιχα κατά την περίοδο της ανοσοκαταστολής.

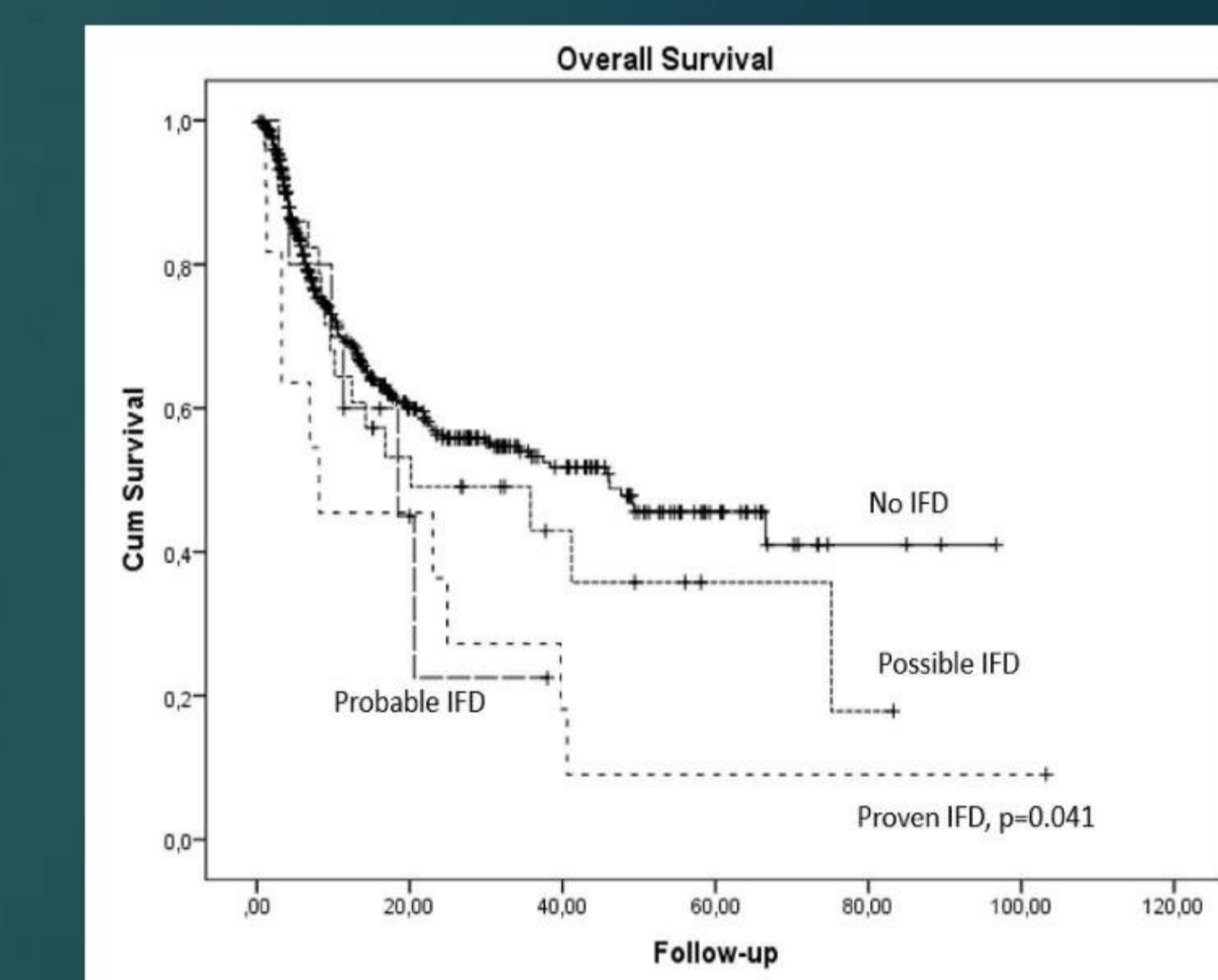
Ανεξάρτητοι **προγνωστικοί παράγοντες** για την εκδήλωση μυκητιακής λοίμωξης ήταν ο **τύπος του δότη** (20% στους εναλλακτικούς, 12% στους μη συγγενείς και 5% στους ταυτόσημους αδερφούς δότες, **p=0,006**) και η **μέτρια/σοβαρή χρόνια νόσος-μποςχεύματος-κατά-ξενιστή** (GVHD, 15% έναντι 8%, **p=0,029**). Η **πενταετής ολική επιβίωση** ήταν **σημαντικά μειωμένη** στους ασθενείς με **μυκητιακή λοίμωξη**, ιδιαίτερα σε αυτούς με επιβεβαιωμένη (**p=0,041**). Η **μυκητιακή λοίμωξη** παρέμεινε **σημαντικός προγνωστικός παράγοντας της ολικής επιβίωσης** (**p=0,044**), ανεξάρτητα του τύπου του δότη και της GVHD.

Είδος Μύκητα	Ασθενείς (n)
Candida spp.	9
Fusarium	2
Aspergillus	2
Mucormycosis	2

Συμπεράσματα

Η παρούσα μεγάλη κοόρτη καθημερινής κλινικής πρακτικής αναδεικνύει τον σχετικά χαμηλό επιπολασμό επιβεβαιωμένης μυκητιακής λοίμωξης την εποχή της νέας αντιμυκητιασικής προφύλαξης.

Ωστόσο, αυτή παραμένει ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας πτωχής έκβασης στην αλλογενή μεταμόσχευση. Η δυνητικά πιθανή μυκητιακή λοίμωξη, βάσει των παραγόντων του ξενιστή και της απεικόνισης, παρουσιάζει παρόμοια έκβαση με την πιθανή. Επομένως, πιο ευρεία χρήση ευαίσθητων μεθόδων μυκητολογικού ελέγχου είναι απαραίτητη για πληθυσμούς υψηλού κινδύνου, όπως οι ασθενείς μετά από εναλλακτική μεταμόσχευση ή χρόνια GVHD





ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ ΠΟΙΚΙΛΟΤΗΤΑΣ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΕΛΑΒΑΝ ΣΙΠΡΟΦΛΟΞΑΣΙΝΗ ΕΝΑΝΤΙ ΡΙΦΑΞΙΜΙΝΗΣ ΩΣ ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΚΗ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΣΤΗΝ ΑΛΛΟΓΕΝΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ



Ε. Γαβριηλάκη¹, Μ. Χριστοφορίδου², Δ. Μαλλουρή¹, Φ. Μίντη², Α. Λαζαρίδου¹, Χ. Βαρελάς¹, Ε. Μπαλντούμη¹, Α. Γιαννακοπούλου¹, Χ. Δημοσθένους¹, Α. Βαρδή¹, Ζ. Μπούσιου¹, Α. Παντελιάδου¹, Ι. Μπάτσης¹, Ε. Γιαννάκη¹, Α. Αναγνωστόπουλος¹, Γ. Γκιούλα², Ι. Σακελλάρη¹

¹ Αιματολογικό Τμήμα – Μονάδα Μεταμόσχευσης, ΓΝΘ Γ Παπανικολάου

² Μικροβιολογικό Εργαστήριο, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σύμφωνα με αναδρομικές μελέτες η ριφαξιμίνη είναι ένα αντιβιοτικό που επιτρέπει υψηλότερη ποικιλότητα μικροβιώματος ακόμη και παρουσία χορήγησης ευρέως φάσματος αντιβιοτικών.

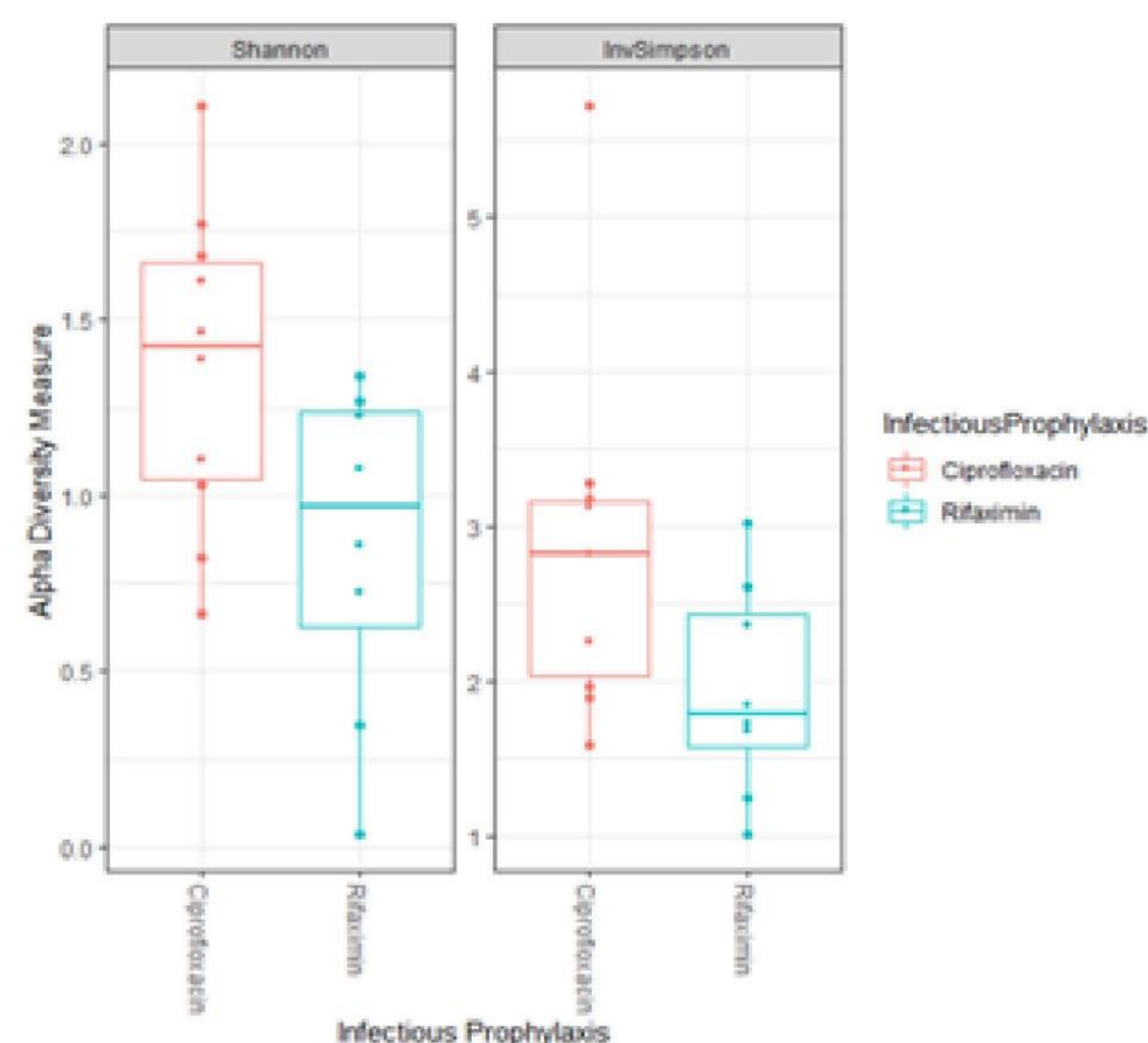
ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Αν και η απώλεια της ποικιλότητας του μικροβιώματος έχει σαφώς συσχετιστεί με την οξεία νόσο μοσχεύματος κατά ξενιστή (GVHD), οι μακροχρόνιες επιπλοκές της δεν έχουν πλήρως διερευνηθεί. Επομένως, σχεδιάσαμε την παρούσα προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη της ποικιλότητας του μικροβιώματος για τη σύγκριση της ριφαξιμίνης με τη σιπροφλοξασίνη ως ουδετεροπενικής προφύλαξης στην αλλογενή μεταμόσχευση.

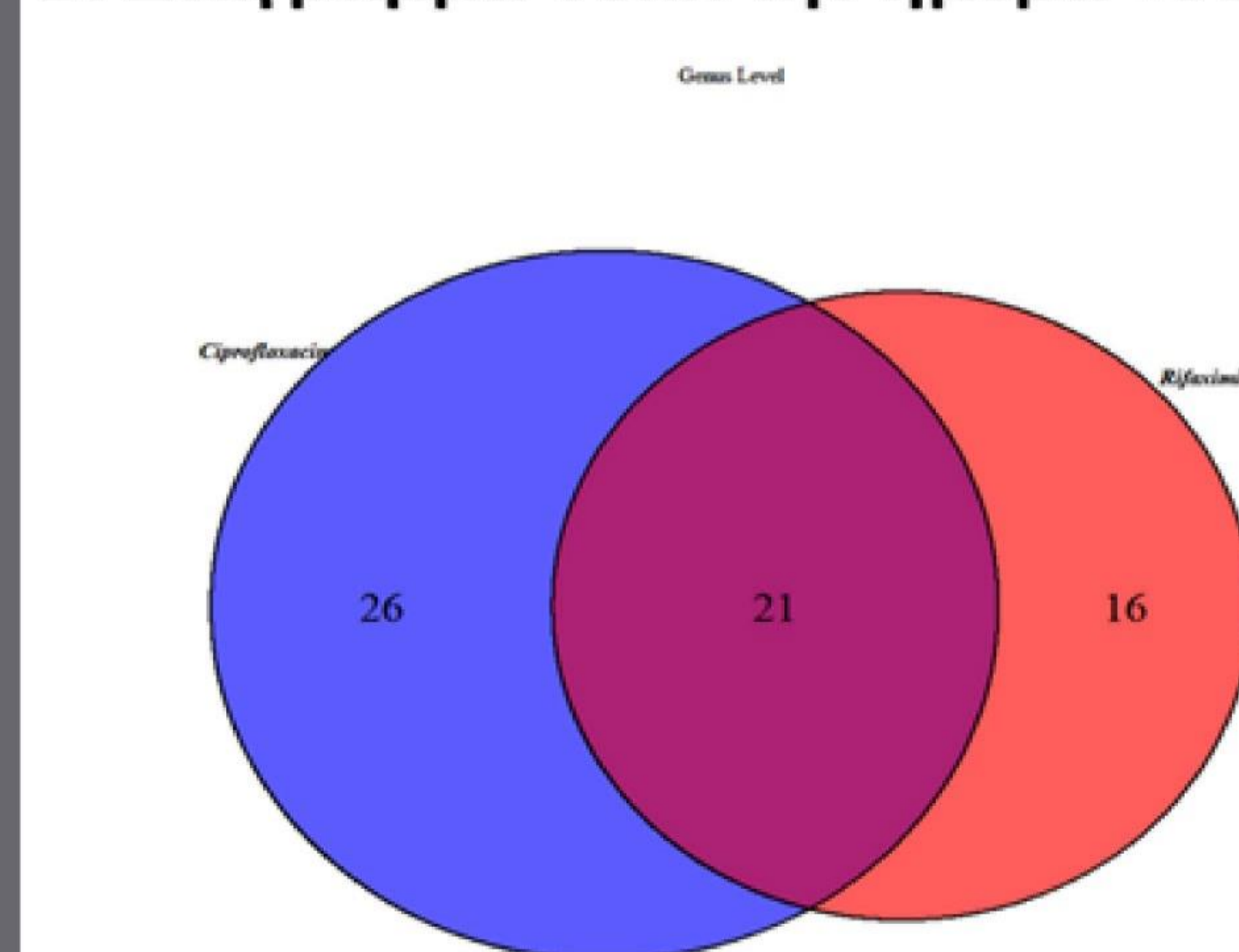
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

- Μελετήσαμε προοπτικά ενήλικες ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αλλογενή μεταμόσχευση κατά την περίοδο Ιουνίου – Δεκεμβρίου 2019
- Τυχαιοποίηση για έναρξη σιπροφλοξασίνης ή ριφαμιξίνης την ημέρα -1
- Συλλογή δειγμάτων κοπράνων: ημέρες -2 με +2, +11 με +17, +25 με +30, +90, +180
- Εφαρμογή NGS για την ανάλυση του μικροβιώματος
- Ανάλυση μεταβλητών: Φύλο, Ηλικία, DRI (Disease Risk Index), τύπος δότη, μόσχευμα, conditioning, λοίμωξη, αθροιστική επίπτωση GvHD, υποτροπή

Α. Δείκτες ποικιλότητας την ημέρα +90 day



Β. Διάγραμμα Venn την ημέρα +90



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Προκατακτικά δεδομένα 19 ασθενών ηλικίας 43 (19-61) ετών 10 έλαβαν **σιπροφλοξασίνη** και 9 **ριφαξιμίνη**.

➤ Η αθροιστική επίπτωση (CI) της οξείας GVHD (II-IV) και της μέτριας/σοβαρής χρόνιας **ήταν όμοια** μεταξύ των ομάδων.

➤ Το ίδιο ισχύει και για τους **δείκτες αλφα- ποικιλότητας Shannon και inverse Simpson** για όλα τα χρονικά σημεία που μελετήθηκαν, εκτός της **ημέρας +90**.

➤ Και οι δύο δείκτες ήταν σημαντικά αυξημένοι την ημέρα +90 στην ομάδα της σιπροφλοξασίνης έναντι της ριφαξιμίνης ($p=0,018$ και $p=0,039$, **Εικόνα Α**). Το διάγραμμα απεικονίζει σχηματικά την ποικιλότητα μεταξύ των ομάδων (**Εικόνα Β**).

➤ Είναι αξιοσημείωτο ότι και οι δύο δείκτες ήταν σημαντικά ελαττωμένοι την ημέρα +180 στους ασθενείς που υποτροπίασαν ($p=0,048$ και $p=0,010$).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Τα προκαταρκτικά δεδομένα της παρούσας μελέτης υποδεικνύουν ότι η ριφαξιμίνη δε βελτιώνει την ποικιλότητα του μικροβιώματος. Η μακροχρόνια παρακολούθηση έδειξε σημαντικές διαφορές ακόμα και τις ημέρες +90 ή +180. Περαιτέρω μελέτες είναι απαραίτητες για να αναδείξουν παράγοντες που σχετίζονται με τις μακροχρόνιες επιδράσεις της ποικιλότητας του μικροβιώματος και κυρίως με στρατηγικές βελτίωσής της.