



Mapovanie liečby dospelých pacientov s relapsujúcou alebo refraktérnou B-bunkovou akútnou lymfoblastovou leukémiou (B-ALL) na Slovensku

Juliána Müllerová, Jan Žigmond

Autori:

Mgr. Juliána Müllerová, Ing. Jan Žigmond
CEEOR Slovakia o.z., Bratislava

Vydané v Bratislave, 2023, ako elektronická publikácia.
ISBN: 978-80-974515-3-0

© Copyright:

CEEOR Slovakia o.z.,
Prievozská 4D, Blok E
821 09 Bratislava
www.ceeor.com
info@ceeor.com

Spôsob citovania:

Müllerová J., Žigmond J.,: Mapovanie liečby dospelých pacientov s relapsujúcou alebo refraktérnou B-bunkovou akútnou lymfoblastovou leukémiou (B-ALL) na Slovensku. Bratislava, CEEOR 2023. Vydané ako elektronická publikácia č. 2023/04, CEEOR, 2023, 15 s. ISBN 978-80-974515-3-0.

Rozmnožovanie a šírenie obsahu tejto publikácie, ako aj jednotlivých častí v pôvodnej alebo upravenej podobe je možné len s písomným súhlasom spoločnosti CEEOR.

Copying and distributing contents of this publication either whole or single parts, both in original and adjusted form is possible only unless the company CEEOR gives written permission.

Zoznam skratiek

ALL	Akútna lymfoblastová leukémia
CNS	Centrálna nervová sústava
HSCT	Transplantácia krvotvorných kmeňových buniek
DLCO	Difúzna kapacita pľúc
R/R	Relaps/refraktérna
KD	Kostná dreň
FISH	Fluorescenčná <i>in situ</i> hybridizácia
MRD	Minimálna reziduálna choroba
HLA	Ľudské leukocytárne antigény
EKG	Elektrokardiografia
ECHOKG	Echokardiografia
USG	Ultrasonografia
CT	Počítačová tomografia
GMALL	Protokol liečby ALL- German Multicenter study group on Adult acute Lymphoblastic Leukemia
ATB	Antibiotiká
CsA	Cyklosporín A
CMV	Cytomegalovírus
EBV	Epsteinov-Barrovej vírus
BKV	Polyomavírus BK
PKD	Polycystická choroba obličiek
CVK	Centrálny venózný katéter
FT4	Voľná forma tyroxín
TSH	Tyreotropín
HRCT	Počítačová tomografia s vysokým rozlíšením
PCT	Pozitrónová emisná tomografia
G-CSF	Faktor stimulujúci kolónie granulocytov
EPO	Erytropoetín
CRP	C-reaktívny proteín
VZV	Varicella - zoster vírusom
MRi	Magnetická rezonancia
GIT	Gastrointestinálny trakt
TT	Tampón z tonzíl
TN	Tampón z nosa
TR	Tampón z rekta

Obsah

1	Úvod	5
2	Cieľ	6
3	Metódy.....	6
4	Výsledky	6
4.1	Výskyt B-ALL	6
4.2	Náklady na liečbu B-ALL	7
4.3	Náklady na liečbu vedľajších účinkov.....	11
5	Referencie.....	15

1 Úvod

Akútna lymfoblastická leukémia (ALL) je heterogénne hematologické ochorenie charakterizované proliferáciou nezrelých lymfoidných buniek (lymfoblastov) v kostnej dreni, periférnej krvi a iných orgánoch, ktoré vedie k strate normálnej krvotvorby a zlyhaniu orgánov, čo v prípade neliečenia vedie k smrti.^{1,2}

ALL je charakteristická rýchlym zhoršovaním stavu chorého v čase, rádovo v dňoch až týždňoch. Príznaky sú nešpecifické, spôsobené nedostatkom fyziologickej krvotvorby.³ Aj keď zmnoženie lymfoblastov primárne postihuje kostnú dreň a periférnu krv, abnormálnymi bunkami môže byť infiltrovaný každý orgán alebo tkanivo. Preto sa pridružujú príznaky z postihnutia jednotlivých extramedulárnych orgánov: hepatomegália, splenomegália, mediastinálny tumor, pleurálny výpotok, postihnutie CNS.³ Najčastejšími príznakmi sú lymfadenopatia (57 %), splenomegália (56 %), hepatomegália (47 %), infekcia a horúčka (36 %), krvácanie (33 %), postihnutie CNS (7 %) a bolesť kostí. K nešpecifickým príznakom patrí únava, horúčka, strata hmotnosti, dyspnoe, závrat, infekcie a zvýšená tvorba podliatin alebo krvácanie.³

ALL je biologicky heterogénna, preto je pre stanovenie definitívnej diagnózy potrebné vykonať podrobné a bezodkladné vyšetrenie aspirátu kostnej drene v špecializovanom centre panelom vysoko špecializovaných metód zahŕňajúcich vyšetrenia morfológické, imunofenotypizačné, cytogenetické a molekulárne-genetické.^{4,5} WHO (2016) rozdeľuje ALL do dvoch hlavných skupín, na B-bunkovú ALL a T-bunkovú ALL:

- B-lymfoblastová leukémia/ lymfóm (75 % ALL u dospelých)
 - lymfóm s opakujúcimi sa genetickými abnormalitami (génové alebo chromozomálne zmeny);
 - inak nešpecifikovaná;
- T-lymfoblastová leukémia/ lymfóm.^{3,9}

Na povrchu leukemických buniek sa vo viac ako 90 % všetkých prípadoch B-buniek exprimuje molekula CD22.^{6,7} Expresia CD22 sa vypne po aktivácii normálnych zrejúcich buniek a nie je exprimovaná na hematopoetických kmeňových bunkách alebo iných bunkových typoch.^{6,7} Tieto charakteristiky spolu so skutočnosťou, že molekula nie je vylučovaná z bunkovej membrány, ale je rýchlo internalizovaná do vnútra bunky, robí CD22 ideálnym cieľom na terapiu sprostredkovanú protilátkami.

Výsledky prežívania a miera vyliečenia B-bunkovej ALL sa za posledné desaťročia zlepšili, hlavne u detí a mladých dospelých, ktorí sú liečení podľa pediatrických protokolov.⁸ Prognóza však zostáva u dospelých pacientov zlá, 5-ročné relatívne prežitie u pacientov s ALL vo veku 20 rokov a viac je celkovo 43 %.^{8,9} Vo všeobecnosti najhoršie výsledky dosahujú pacienti s relapsujúcou alebo refraktérnou (R/R) B-bunkovou ALL.^{10,11,12,13}

Napriek nedávnemu pokroku stále existuje významná potreba účinných terapií s prijateľným bezpečnostným profilom, ktoré generujú trvalé remisie a zlepšujú dlhodobé prežitie u dospelých pacientov s R/R B-bunkovou ALL.⁸

Z hľadiska medicínskeho je tu výrazná potreba takej liečby s prijateľným bezpečnostným profilom, nižším rizikom toxicity a jednoduchosťou podania, ktorá by u väčšiny u dospelých pacientov s R/R B-bunkovou ALL generovala kompletnú remisiu ochorenia (t. j. vyššiu ako 50 %), zvýšila ich šancu na realizáciu HSCT a zlepšila ich dlhodobé prežitie.

Klinický prínos na základe uvedených dôvodov predstavuje a tieto požiadavky spĺňa liečba liekom BESPONSA (inotuzumab ozogamicín) indikovaným ako monoterapia pre dospelých s relapsujúcou alebo refraktérnou akútnou

lymfoblastovou leukémiou (ALL) z prekursorov CD22-pozitívnych B-buniek. U dospelých pacientov s relapsujúcou alebo refraktérnou ALL z prekursorov CD22-pozitívnych B-buniek pozitívnu na Philadelphia chromozóm (Ph+), kde musela zlyhať liečba aspoň 1 inhibítorom tyrozínkinázy (TKI).⁸

2 Cieľ

Dostupnosť epidemiologických údajov o relaps/refraktérnej (R/R) B-bunkovej ALL na Slovensku je značne limitovaná, posledné publikované dáta sú z roku 2018.¹⁴ Cieľom predkladaného výskumu bolo aktualizovať údaje o výskyte ochorenia ALL a podskupine pacientov s CD22-pozitívnu B-bunkovou ALL ako aj údaje o počte pacientov vhodných na liek Besponsa v zmysle registrovanej indikácie. V rámci výskumu bola zisťovaná aj štruktúra nákladov spojených s liečbu B-bunkovej ALL na Slovensku.

3 Metódy

Predkladaná prierezová deskriptívna analýza sa realizovala v marci 2023 metódou dotazníkového šetrenia v 5 z 6 existujúcich centier, kde sú pacienti s ALL na Slovensku liečení:

1. Transplantačná ambulancia, Klinika hematológie a transfuziológie LF UK, SZU a FNŠP v Bratislave, pracovisko Petržalka- Nemocnica sv. Cyrila a Metoda
2. Hematologické oddelenie, Fakultná nemocnica s poliklinikou F.D. Roosevelta Banská Bystrica
3. Klinika hematológie a transfuziológie Jesseniovej lekárskej fakulty Univerzity Komenského, Martin
4. Klinika hematológie a onkohematológie, Klinická onkológia, Univerzitná nemocnica L. Pasteura Košice
5. Oddelenie klinickej hematológie, Fakultná nemocnica s poliklinikou J. A. Reimana Prešov.
6. *Klinika onkohematológie LFUK a NOÚ, Bratislava (z dôvodu kratšieho časového rámca pre zber dát a značnej vyťaženia centrum neodpovedalo)*

4 Výsledky

4.1 Výskyt B-ALL

V dopytovaných centrách je k marcu 2023 dispenzarizovaných 95 dospelých pacientov s diagnózou B-ALL, z toho 16 bolo novodiagnostikovaných v roku 2022 a 19 v roku 2021. Podiel pacientov s CD22-pozitívnu B-ALL predstavuje 53% (50 pacientov), vrátane 10 novodiagnostikovaných pacientov v roku 2022.

Vzhľadom k tomu, že je Klinika onkohematológie LFUK a NOÚ Bratislava, najväčšie centrum pre liečbu B-ALL, môžeme pri extrapolácii predpokladať, že má aspoň priemerný počet pacientov ako v ostatných centrách (19 pacientov). Pokiaľ by sme zistené počty pacientov navýšili o tento priemer môžeme predpokladať, že na Slovensku je vo všetkých centrách pre liečbu ALL k marcu 2023 dispenzarizovaných 114 dospelých pacientov s diagnózou ALL, z toho 19 bolo novodiagnostikovaných v roku 2022 a 23 v roku 2021. Podiel pacientov s CD22-pozitívnu ALL predstavuje 53% (60 pacientov), vrátane 12 novodiagnostikovaných pacientov v roku 2022.

Zo 60 pacientov s CD22-pozitívnu ALL je aktuálne liečených 14 prvotníovou liečbou (Tabuľka 1).

Tabuľka č.1 Počet liečených pacientov s CD22-positívnou B-ALL v jednotlivých líniiach liečby k marcu 2023

Pacienti s CD22-positívnou B-ALL	
na liečbe v 1. línii	14
v remisii po 1. línii	18
na liečbe v 2. línii	4
v remisii po 2. línii	6
na liečbe v 3. línii	0
v remisii po 3. línii	2

Z dotazníkové šetrenia vyplýva, že k marcu 2023 je celkovo vhodných 7 pacientov na liečbu liekom Besponsa. Lekári predpokladajú, že do konca roka 2023 budú liečiť Besponsou 7 pacientov a odhadujú, že v nasledujúcich rokoch 2024-2028 by Besponsou liečili 8 pacientov ročne.

4.2 Náklady na liečbu B-ALL

V rámci dotazníkového šetrenia bola na horeuvedených pracoviskách pre liečbu ALL zisťovaná aj štruktúra nákladov spojených s liečbou relaps/refraktérnej B-ALL. Nasledujúce tabuľky popisujú výsledky dopytovania.

Tabuľka č.2 Výsledky nákladov na transplantáciu kostnej drene (KD)

	Hospitalizácia (priemerná dĺžka hospitalizácie v dňoch)	Vyšetrenia	Lieky	Výkony
Pred transplantáciou KD	18.8	Krvný obraz+diferenciál, Vyšetrenie KD: cytogenetika+FISH+molekulová genetika, imunofenotyp+ MRD, HLA typizácia pacienta a príbuzných, event. vyhľadávanie darcu, lumbálna punkcia, vyšetrenie likvoru, pľúcne vyšetrenie, spirometria, DLCO, očné pozadie, kardiologické vyšetrenie + ECHOKG, EKG, urologické vyšetrenie, gynekologické vyšet., USG, CT, antiglobulínový test	Chemoterapia podľa GMALL protokolu, ATB, piperacilin- tazobaktam, meropenem, ceftazidim, fluorochinolon, biseptol, G-CSF	Chemoterapia, Odber kostnej drene na Zavedenie CVK vyšetrenie, infúzia
Pri transplantácii (vrátane samotnej kostnej drene)	32.1	Krvný obraz, biochémia, koagulácia, mikrobiologické vyšetrenia ,vyšetrenie cytogenetika+FISH+molekulová genetika KD, chimérizmus, imunohematológia, imunofenotypizácia, HLA typizácia pacienta	Busulfán, cyklofosamid, imunosupresíva, cyklosporín A, antimykotika,ATB, piperacilin- tazobaktam, meropenem,	Chemoterapia, Odber kostnej drene na vyšetrenie, Zavedenie CVK, Podávanie štepu, rádioterapia

		a príbuzných, event. vyhľadávanie darcu, USG, CT	ceftazidim, fluorochinolon, Biseptol, Chemoterapia, virostatika, i.v. imunoglobulíny	
6 mesiacov po transplantácii	17.5	Vyšetrenie KD,USG, CT, koagulácia, MRD, virológia (CMV, EBV, BKV),PKD, krvný obraz, hladina CsA, krvná skupina	ATB, piperacilin-tazobaktam, meropenem, ceftazidim, fluorochinolon, Biseptol, transfúzie, imunosupresíva, Equoral, Mykofenolát-mofetyl, virostatiká, i.v. imunoglobulíny	Odber kostnej drene na vyšetrenie, funkcia štepu, infúzia
6-12 mesiacov po transplantácii	17.5	Krvný obraz, krvná skupina, koagulácia, biochémia, vyšetrenie kostná dreň, chimérizmus, imunofenotyp, FISH, USG,CT, FT4, TSH, Vit D, virológia (CMV, EBV, BKV), MRD, PKD	ATB, piperacilin-tazobaktam, meropenem, ceftazidim, fluorochinolon, Biseptol, imunosupresíva, Equoral, Mykofenolát-mofetyl, virostatiká, antimykotiká, i.v. imunoglobulíny	Odber kostnej drene na vyšetrenie, funkcia štepu
12-24 mesiacov po transplantácii	17.5	Krvný obraz, krvná skupina, koagulácia, biochémia, vyšetrenie kostná dreň, chimérizmus, imunofenotyp, FISH, USG,CT, FT4, TSH, Vit D, virológia (CMV, EBV, BKV), MRD, PKD	ATB, piperacilin-tazobaktam, meropenem, ceftazidim, fluorochinolon, Biseptol, transfúzie, imunosupresíva, Equoral, Mykofenolát-mofetyl, antivirotikum	Odber kostnej drene na vyšetrenie, funkcia štepu, očkovanie, Infúzia
24-36 mesiacov po transplantácii	17.5	Krvný obraz, krvná skupina, koagulácia biochémia,vyšetrenie kostná dreň, chimérizmus, imunofenotyp, FISH, USG,CT, FT4, TSH, Vit D, virológia (CMV, EBV, BKV), MRD, PKD	ATB, piperacilin-tazobaktam, meropenem, ceftazidim, fluorochinolon, Biseptol, transfúzie, imunosupresíva, Equoral, Mykofenolát-mofetyl, antivirotikum	Odber kostnej drene na vyšetrenie, funkcia štepu, očkovanie, infúzia

Tabuľka č.3 Pomer jednotlivých liečebných stratégií pri relaps/refraktérnej B-ALL

Liečba	Pomer jednotlivých liečebných stratégií*
Standard of care (FLAG- Fludarabín+Cytarabín+G-CSF; Cytarabín + Mitoxantrón; HIDAC-vysoké dávky Cytarabínu)	28.00%
Blinatumomab	15.00%
Inotuzumab ozogamicín	6.00%
FLAG-Ida- (Fludarabín+Cytarabín+G-CSF +Idarubicín)	17.00%
Hyper-CVAD	34.00%

Tabuľka č.4 Pomer jednotlivých liečebných stratégií v rámci štandardnej chemoterapie (Standard of care) liečbe pri relaps/refraktérnej B-ALL

Standard of care	Pomer jednotlivých liečebných stratégií
FLAG- Fludarabín+Cytarabín+G-CSF	80.00%
Cytarabín + Mitoxantrón	10.00%
HIDAC-vysoké dávky Cytarabínu	10.00%

Tabuľka č.5 Pomery jednotlivých liečebných stratégií pri následnej indukčnej/záchrannej terapii po podaní lieku Bessonsa (inotuzumab ozogamicín)

Následná indukčná/záchraná terapia	Po podaní lieku Bessonsa (inotuzumab ozogamicín)
Blinatumomab	7.32%
TKI (Tyrozínkinázové inhibitory, napr. Ponatinib)	2.44%
Standard of care (FLAG- Fludarabín+Cytarabín+G-CSF; Cytarabín + Mitoxantrón, HIDAC-vysoké dávky Cytarabínu)	70.00%
Inotuzumab ozogamicín	0.05%
Hyper CVAD +/- TKI	9.02%
Žiadna liečba	0.00%

Tabuľka č.6 Pomery jednotlivých liečebných stratégií pri následnej indukčnej/záchrannej terapii po podaní štandardnej chemoterapie (Standard of care)

Následná indukčná/záchraná terapia	Po podaní Standard of care (FLAG-Fludarabín+Cytarabín+G-CSF; Cytarabín + Mitoxantrón; HIDAC-vysoké dávky Cytarabínu)
Blinatumomab	11.36%
TKI (Tyrozínkinázové inhibítory, napr. Ponatinib)	9.89%
Standard of care (FLAG- Fludarabín+Cytarabín+G-CSF; Cytarabín + Mitoxantrón, HIDAC-vysoké dávky Cytarabínu)	44.94%
Inotuzumab ozogamicín	13.34%
Žiadna liečba	0.00%

Tabuľka č.7 Štruktúra nákladov na jednotlivé liečebné režimy

Liek	Lieková forma	Ďalšie náklady spojené s podaním lieku		
		Vyšetrenia/Výkony	Testy	Hospitalizácie (priemerná dĺžka hospitalizácie v dňoch)
Fludarabín	Infúzny roztok	USG abdomenu, CT abdomenu, HRCT pľúc, kultivačné vyš.: krv, moč, výter z hrdla, z nosa, centrálny venózne katéter, EKG, ECHOkg, funkčné vyšetrenie obličiek	Krvný obraz-biochémia, koagulácia, Viroológia(VZV, CMV, EBV, BKV)	21.1
Cytarabín	Infúzny roztok	USG abdomenu, CT abdomenu, HRCT pľúc, kultivačné vyš.: krv, moč, výter z hrdla, z nosa, centrálny venózne katéter, funkčné vyšetrenie obličiek	Krvný obraz-biochémia, Viroológia(VZV, CMV, EBV, BKV)	25.1
HIDAC- vysoké dávky Cytarabín	Infúzny roztok	USG abdomenu, CT abdomenu, HRCT pľúc, kultivačné vyš.: krv, moč, výter z hrdla, z nosa, centrálny venózne katéter, funkčné vyšetrenie obličiek	Krvný obraz-biochémia, koagulácia, Viroológia(VZV, CMV, EBV, BKV)	29.5
Filgrastím	S.c. injekcia	USG abdomenu, CT abdomenu, HRCT pľúc, kultivačné vyš.: krv, moč, výter z hrdla, z nosa, centrálny venózne katéter	Krvný obraz-biochémia	26.8

Mitoxantrón	Infúzny roztok	USG abdomenu, CT abdomenu, HRCT pľúc, kultivačné vyš.: krv, moč, výter z hrdla, z nosa, centrálny venózný katéter, EKG, ECHOkg, funkčné vyšetrenie obličiek	Krvný obraz-biochémia, koagulácia, Viroológia(VZV, CMV, EBV, BKV)	24.5
Blinatumomab	Infúzny roztok	USG abdomenu, CT abdomenu, HRCT pľúc, kultivačné vyš.: krv, moč, výter z hrdla, z nosa, centrálny venózný katéter, funkčné vyšetrenie obličiek	Krvný obraz-biochémia, koagulácia, Viroológia(VZV, CMV, EBV, BKV), vyšetrenie KD, imunofenotypizácia KD, genetika KD	14.5
Tyrozínkinázové inhibitory (TKI)- Imatinib, Nilotinib, Ponatinib, Dasatinib	Tableta	USG abdomenu, CT abdomenu, HRCT pľúc, kultivačné vyš.: krv, moč, výter z hrdla, z nosa, centrálny venózný katéter, EKG, ECHOkg, funkčné vyšetrenie obličiek	Krvný obraz-biochémia, koagulácia, Viroológia(VZV, CMV, EBV, BKV)	19.3
Inotuzumab ozogamicín	Infúzny roztok	USG abdomenu, CT abdomenu, HRCT pľúc, kultivačné vyš.: krv, moč, výter z hrdla, z nosa, Centrálny venózný katéter, funkčné vyšetrenie obličiek	Krvný obraz-biochémia, koagulácia, vyšetrenie KD, imunofenotypizácia KD, genetika KD	17.5 (69% podaní prebehnú ambulantne)

4.3 Náklady na liečbu vedľajších účinkov

Tabuľka č.8 Liečba nežiaducich účinkov ambulantná vs. v rámci hospitalizácie

	Ambulantne Priemer (SD)	Hospitalizácia Priemer (SD)
Neutropénia	73% (32%)	27%(32%)
Trombocytopénia	70% (27%)	37%(22%)
Leukopénia	78% (32%)	22% (32%)
Febrilná neutropénia	14% (13%)	86% (13%)
Anémia	67% (39%)	13% (12%)
Lymfopénia	73% (49%)	3% (5%)
Pokles počtu bielych krviniek	77% (31%)	23% (31%)

Tabuľka č.9 Štruktúra nákladov na ambulantnú liečbu nežiadúcich účinkov

	Lieky, výkony, vyšetrenia	Doba trvania (priemerná dĺžka ambulantnej liečby v dňoch)
Neutropénia	Rastové faktory myelopoézy-EPO, G-CSF, profylaktické antimykotiká, krvný obraz, CRP, biochémia	7.8
Trombocytopénia	Transfúzie trombocytov, hemostatiká, krvný obraz, biochémia	8.9
Leukopénia	G-CSF, krvný obraz, CRP, biochémia	5
Febrilná neutropénia	G-CSF, ATB, antivirotiká, antimykotiká, krvný obraz, CRP, koagulácia, biochémia, mikrobiológia(hemokultúra, kultivácie, atď.), RTG-hrudníka, HRCT pľúc, USG, PCT	9
Anémia	EPO, krvný obraz	11
Lymfopénia	Antivirotiká, krvný obraz, biochémia	10.5
Pokles počtu bielych krviniek	G-CSF, krvný obraz, CRP, koagulácia, biochémia, mikrobiológia, virológia(CMV, EBV, BKV)	13.5

Tabuľka č.10 Štruktúra nákladov na liečbu nežiadúcich účinkov v rámci hospitalizácie

	Lieky, výkony, vyšetrenia	Doba trvania (priemerná dĺžka hospitalizácie v dňoch)
Neutropénia	G-CSF, antimykotická profylaxia, krvný obraz, CRP, biochémia, kultivácia (TT,TN,TR, moč+C)	11.8
Trombocytopénia	Transfúzie trombocytov, hemostatiká, krvný obraz, biochémia	9.5
Leukopénia	G-CSF, antimykotická profylaxia, krvný obraz, CRP, biochémia, kultivácia (TT,TN,TR, moč+C)	14.8
Febrilná neutropénia	G-CSF, ATB, antivirotiká, antimykotiká, i.v. imunoglobulíny, krvný obraz, CRP, koagulácia, biochémia, mikrobiológia(hemokultúra, kultivácie, atď.), RTG-hrudníka, HRCT pľúc, USG, PCT	11.6
Anémia	EPO, krvný obraz	12.7
Lymfopénia	Antivirotiká, krvný obraz, biochémia	14.8
Pokles počtu bielych krviniek	G-CSF, krvný obraz, CRP, koagulácia, biochémia, mikrobiológia, virológia(CMV, EBV, BKV)	17.2

Tabuľka č.11 Liečba venookluzívneho ochorenia pečene (VOD)

	Celkový podiel	Ambulantne	Hospitalizácia
Defibrotid	90%	0%	100%
Kyselina ursodeoxycholová	100%	0%	100%
Diuretiká, kortikoidy, Aminokyseliny , Silymarín , Kyselina tioktová	100%	0%	100%

Tabuľka č.12 Štruktúra nákladov na liečbu venookluzívneho ochorenia pečene (VOD) v rámci hospitalizácie

Hospitalizácia	Výkony a vyšetrenia a testy	Doba trvania (priemerná dĺžka hospitalizácie v dňoch)
Defibrotid	Krvný obraz, koagulácia, biochémia USG a CT abdomenu, USG a CT pečene	17.5
Kyselina ursodeoxycholová	Krvný obraz, koagulácia, biochémia USG a CT abdomenu, USG a CT pečene	17.5
Ďalšie lieky	Diuretiká, kortikoidy, Aminokyseliny , Silymarín , Kyselina tioktová	17.5

Tabuľka č.13 Pomer výskytu akútnej a chronickej reakcie štetu proti hostiteľovi a pomer jej liečby ambulantná vs. v rámci hospitalizácie

	Celkom	Ambulantne	Hospitalizácia
Akútna	45%	55%	45%
Chronická	55%	70%	30%

Tabuľka č.14 Štruktúra nákladov liečby ambulantných pacientov s reakciou štetu proti hostiteľovi

Ambulantná liečba	Lieky, výkony a vyšetrenia	Doba trvania (priemerná dĺžka ambulantnej liečby v dňoch)
Akútna	Kortikoidy, imatinib, rituximab, ruxolitinib, krvný obraz, koagulácia, biochémia, chimérizmus, mikrobiológia, virológia (CMV, EBV, BKV)	21
Chronická	Kortikoidy, imatinib, rituximab, ruxolitinib, cyklosporín, mykofenolát-mofetyl, krvný obraz, koagulácia, biochémia, chimérizmus, mikrobiológia, virológia (CMV, EBV, BKV)	60

Tabuľka č.15 Štruktúra nákladov liečby pacientov s reakciou štepu proti hostiteľovi v rámci hospitalizácie

Hospitalizácia	Lieky, výkony a vyšetrenia	Doba trvania (priemerná dĺžka hospitalizácie v dňoch)
Akútna	Kortikoidy, imatinib, rituximab, ruxolitinib, antitykotiká, antivirotiká, krvný obraz, koagulácia, biochémia, glykémia, zápalové markery, chimérizmus, mikrobiológia, virológia (CMV, EBV, BKV), podľa postihnutých orgánov- očné vyš., kožné vyš., kolonoskopia, USG brucha, CT, MRI, biopsia (kože, pečene, GIT) , extrakorporálna fotoferéza	29.3
Chronická	Kortikoidy, imatinib, rituximab, ruxolitinib, cyklosporín, mykofenolát-mofetyl, krvný obraz, koagulácia, biochémia, chimérizmus, mikrobiológia, virológia (CMV, EBV, BKV)	33

Tabuľka č.16 Pomer liečby syndrómu z rozpadu nádoru ambulantná vs. v rámci hospitalizácie

	Ambulantne	Hospitalizácia
Syndróm z rozpadu nádoru	15%	85%

Tabuľka č.17 Štruktúra nákladov liečby ambulantných pacientov so syndrómom z rozpadu nádoru

Ambulantná liečba	Lieky, výkony a vyšetrenia	Doba trvania (priemerná dĺžka ambulantnej liečby v dňoch)
Syndróm z rozpadu nádoru	Hydratácia, alopurinol/rasburikáza i.v., alkalizácia moču, kontrola a úprava ionogramu, kontrola renálnych a hepatálnych parametrov, krvný obraz, koagulácia, biochémia	5.8

Tabuľka č.18 Štruktúra nákladov liečby pacientov so syndrómom z rozpadu nádoru v rámci hospitalizácie

Hospitalizácia	Lieky, výkony a vyšetrenia	Doba trvania
Syndróm z rozpadu nádoru	Alopurinol/rasburikáza i.v., febuxostát,inzulín, glukóza, hydratácia, sledovanie bilancie tekutín, korekcia acidobázy, alkalizácia moču, kontrola renálnych a hepatálnych parametrov	6.1

5 Referencie

1. Jabbour, E. J., Faderl, S., & Kantarjian, H. M. (2005). Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Mayo Clinic Proceedings*, 80(11), 1517–1527. doi:10.4065/80.11.1517
2. EMA. EPAR – Public assessment report. BESPONSA. EMA/289046/2017, 21 April 2017, pg. 133. [cit. 15. 02. 2023] Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/besponsa-epar-public-assessment-report_en.pdf (EMA EPAR 2017)
3. Indrák K. (ed.). Hematologie a transfuzní lékařství. V Praze: Triton, 2014. Lékařské repetitorium, stran 610. ISBN 978-80-7387-722-4.
4. Doubek N. et. Mayer J. (Eds.). Léčebné postupy v hematologii - aktualizace 2022. Doporučení České hematologické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně Česká hematologická společnost ČLS JEP, 2022. stran 538. ISBN 978-80-270-8240-7
5. National Comprehensive Cancer Network Inc. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 1.2022 — April 4, 2022.
6. Boue DR, LeBien TW. Expression and structure of CD22 in acute leukemia. *Blood*. 1988;71(5):1480-6.
7. Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J, Kebriaei P, Jabbour E, Rytting M, et al. Results of inotuzumab ozogamicin, a CD22 monoclonal antibody, in refractory and relapsed acute lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2013;119(15):2728-36.
8. EMA. EPAR – Public assessment report. BESPONSA. EMA/289046/2017, 21 April 2017, pg. 133. [cit. 15. 02. 2023] Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/besponsa-epar-public-assessment-report_en.pdf
9. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2023. cancer.org. 1.800.227.2345. [cit. 15. 02. 2023] Dostupné z: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2023/2023-cancer-facts-and-figures.pdf>
10. Hourigan CS, McCarthy P, de LM. Back to the future! The evolving role of maintenance therapy after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(2):154-63.
11. Holowiecki J, Krawczyk-Kulis M, Giebel S, Jagoda K, Stella-Holowiecka B, Piatkowska-Jakubas B, et al. Status of minimal residual disease after induction predicts outcome in both standard and high-risk Ph-negative adult acute lymphoblastic leukaemia. The Polish Adult Leukemia Group ALL 4-2002 MRD Study. *Br J Haematol*. 2008;142(2):227-37.
12. Khaled SK, Thomas SH, Forman SJ. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia in adults. *Curr Opin Oncol*. 2012;24(2):182-90.
13. Sanchez-Garcia J, Serrano J, Serrano-Lopez J, Gomez-Garcia P, Martinez F, Garcia-Castellano JM, et al. Quantification of minimal residual disease levels by flow cytometry at time of transplant predicts outcome after myeloablative allogeneic transplantation in ALL. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(3):396-402.
14. Chudej M. Epidemiológia relaps/refraktérnej B-bunkovej ALL. Slovenský hematologický portál. <http://www.hematology.sk/modules.php?name=News&file=article&sid=850> [Internet]. 2018 2/7/2018