

## HEMATOONKOLOGIA

# Aktualne rekomendacje dotyczące opieki nad pacjentami z chorobami hematologicznymi w związku z pandemią COVID-19

Ewa Biernacka

W związku z ogłoszeniem przez WHO, po raz pierwszy w historii, stanu pandemii COVID-19 sukcesywnie wydawane są zalecenia towarzystw naukowych dotyczące opieki nad pacjentami ze schorzeniami hematologicznymi.

Zamieszczane są tam także komunikaty Polskiej Grupy Szpiczakowej afiliowanej przy Polskim Towarzystwie Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) dla pacjentów biorących udział w badaniach prowadzonych przez tę grupę i dla członków zespołów badawczych. „Przygotowane zalecenia dla chorych na szpiczaka są spójne z ogólnymi zasadami postępowania dla chorych hematologicznych przygotowanymi przez PTHiT. Zdecydowano o uszczegółowieniu zapisów ogólnych ze względu na specyfikę choroby, w której infekcje stanowią najważniejszą przyczynę zgonów, a ona sama dotyka najczęściej osoby starsze i mające choroby współistniejące – stanowiące grupę największego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19” – piszą autorzy z Polskiej Grupy Szpiczakowej afiliowanej przy Polskim Towarzystwie Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) w opracowaniu dla pacjentów biorących udział w badaniach prowadzonych przez tę grupę i dla członków zespołów badawczych.

Lada chwila Ministerstwo Zdrowia zatwierdzi zalecenia PTHiT opracowane pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Ewy Lech-Marańdy, konsultant krajowej ds. hematologii. Zakres regulacji będzie zapewne zbliżony do Zaleceń Niemieckiego Towarzystwa Hematologicznego (zob. aneks). Są one wyważone, indywidualizują decyzje terapeutyczne u chorych hematologicznych w zależności od różnych czynników – związanych z epidemią, chorym, chorobą i logistyką.

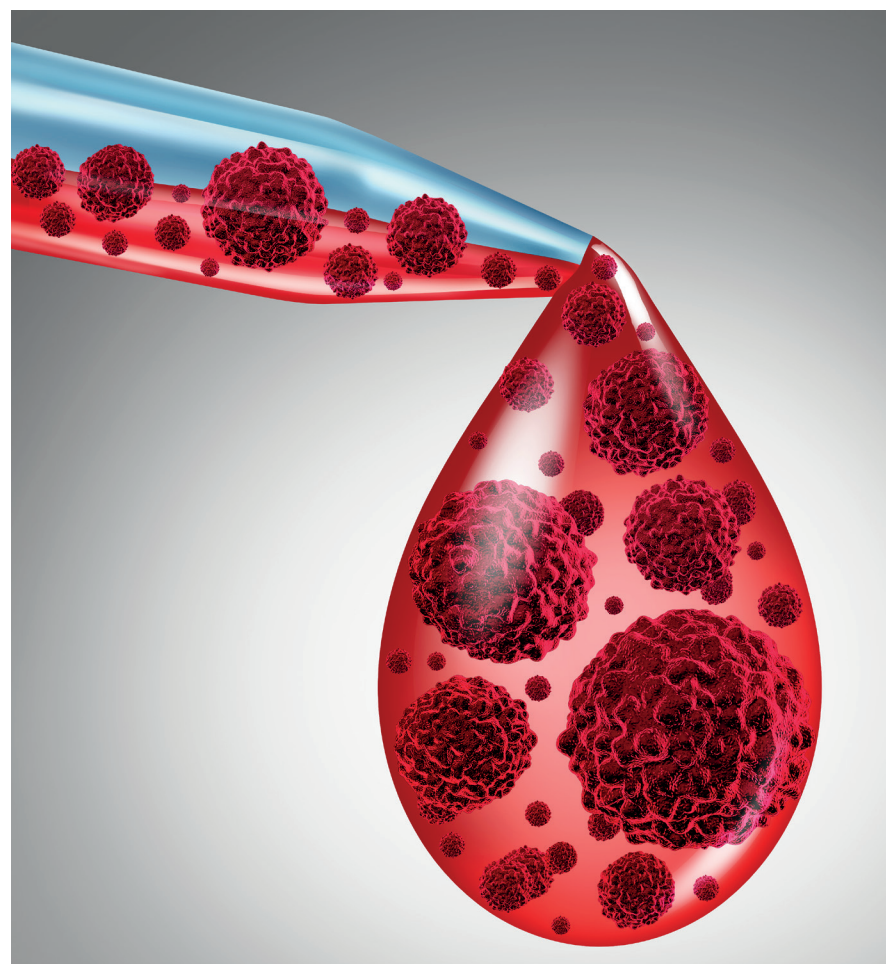
## Nowe zasady, szpitale jednoimienne i reżim sanitarny

– Poruszamy się w obszarze zupełnie nieznanym, niedoświadczanym dotąd przez

nas. Ta sytuacja jest bardzo trudna dla lekarzy, personelu medycznego i dla chorych – mówi dr hab. n. med. Dominik Dytfeld, prezes Polskiego Konsorcjum Szpiczakowego, członek Prezydium Polskiej Grupy Szpiczakowej. W czasie pandemii nie znikają białaczki, szpiczak plazmocytowy czy problemy pacjentów po przeszczepieniu szpiku i trzeba znaleźć rozwiązania organizacyjne umożliwiające zachowanie ciągłości terapii. Zarazem działania te powinny zapewnić im maksimum bezpieczeństwa. Izolacja odgrywa kluczową rolę, może się przyczynić do opóźnienia lub uniknięcia zakażenia wirusem SARS-CoV-2 powodującym COVID-19, co jest szczególnie istotne u chorych otrzymujących leczenie przeciwnowotworowe.

Nikt nie zna odpowiedzi na pytanie, co należy zrobić, bo nikt dotąd nie miał do czynienia z pandemią o trudnym do przewidzenia przebiegu. Siłą rekomendacji przygotowywanych przez towarzystwa naukowe w zakresie chorób krwi jest siła wiedzy i osądu ekspertów, ale nieopartą dowodami z badań obserwacyjnych dotyczących skuteczności profilaktyki i leczenia w sytuacji pandemii. Dostosowują one ekspercką wiedzę hematologiczną do obecnej sytuacji epidemiologicznej. Wydane rekomendacje odwołują się głównie do uniwersalnych zasad postępowania w profilaktyce chorób zakaźnych, ale także do specyfiki diagnozowania, leczenia i monitorowania pacjentów z chorobami hematologicznymi, w celu maksymalnego ograniczenia ekspozycji chorych i personelu medycznego na zagrożenie epidemiczne.

Ogranicza się wizyty pacjentów, które nie są konieczne – wizyty kontrolne, oceniające aktywność choroby u osób z niewiel-



Fot. 4x istockphoto

”

W czasie pandemii nie znikają białaczki, szpiczak plazmocytowy czy problemy pacjentów po przeszczepieniu szpiku i trzeba znaleźć rozwiązania organizacyjne umożliwiające zachowanie ciągłości terapii

kim ryzykiem wznowy. Rutynowe badania kontrolne mają być w miarę możliwości przesuwane w czasie, co jest zgodne z rekomendacjami ministra zdrowia. Pacjenci z gorączką, kaszlem, dusznością lub z grupy ryzyka (np. po kontakcie z osobą zakażoną) nie będą przyjmowani na oddziały hematologiczne do czasu wykluczenia u nich zakażenia SARS-CoV-2.

Osoby, u których podejrzewa się infekcję koronawirusem, powinny udać się do szpitala zakaźnego, a nie hematologicznego czy onkologicznego. Dotychczas chorymi z białaczką, szpiczakiem, chłoniakiem itd. opiekowali się stale lekarze specjaliści. Chory np. na szpiczaka w przypadku pojawienia się u niego innego problemu zdrowotnego mógł liczyć na pomoc „swojego” hematologa, leczącego go od lat. Teraz to się zmieniło. Hematolodzy nie tylko nie potrafią leczyć tych pacjentów z ewentualnej infekcji wirusem SARS-CoV-2, ale nawet nie powinni się nimi opiekować. Dlatego pacjent w przypadku podejrzenia infekcji koronawirusem powinien udać się do najbliższego szpitala zakaźnego, ewentualnie skontaktować się ze stacją sanepidu, gdzie dowie się, co ma robić. Czyli powinien postępować zgodnie z zasadami ogólnymi. Jedno- ▶



# HEMATOONKOLOGIA

”

Zgodnie z rekomendacjami Ministerstwa Zdrowia w przypadku terapii doustnej zaleca się wydawanie pacjentom leków na kilka miesięcy, a nie na miesiąc, jak było dotąd

► imienne szpitale zakaźne mają zapewnić pacjentom kompleksową opiekę związaną nie tylko z infekcją koronawirusem, ale wszelkimi innymi problemami ze zdrowiem. – *W tych szpitalach funkcjonują również oddziały chorób wewnętrznych, oddziały zabiegowe itd. W poznańskim szpitalu przy ul. Szwajcarskiej istnieje na przykład oddział, który jest w stanie zapewnić podstawowe leczenie i diagnostykę hematologiczną* – mówi dr Dytfeld. – *Oczywiście ta opieka nie jest optymalna. Wiemy, że nie. Ale minimum pacjent ma zapewnione* – stwierdza.

Wynika to z konieczności chronienia pacjentów ze schorzeniami hematologicznymi przed SARS-CoV-2. U nich ciężki przebieg zakażenia i powikłania są właściwie pewne, a ryzyko zgonu w przebiegu zakażenia jest bardzo duże. Dlatego należy zapobiegać zakażeniom personelu medycznego pracującego na oddziałach hematologicznych, a przede wszystkim przebywających na nich pacjentów, poprzez niekierowanie na oddział hematologii osób zakażonych koronawirusem.

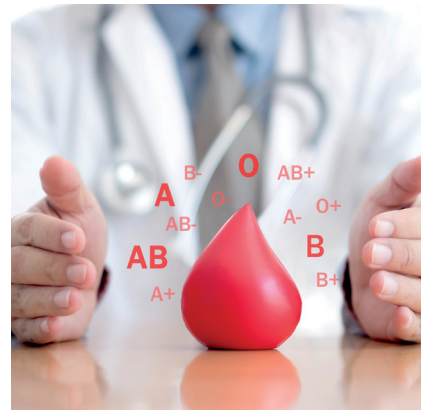
Kolejne zalecenie ogólne w obszarze onkohematologii w dobie pandemii dotyczy zachowania wszystkich obostrzeń: unikania kontaktu z innymi ludźmi i przebywa-

nia z nimi w zamkniętym pomieszczeniu, zachowania higieny, mycia rąk, unikania dotykania ust, noszenia maseczki, gogli ochronnych itd.

## Leczenie onkologiczne

Nie rekomenduje się przerywania terapii nowotworu hematologicznego. Pacjenci np. ze szpiczakiem powinni być leczeni i są leczeni, aczkolwiek z pewnymi modyfikacjami. Postuluje się redukcję dawek kortykosteroidów. By uniknąć przemieszczania się pacjentów między domem a ośrodkiem leczącym, rekomendacje przewidują zmniejszenie częstotliwości podawania bortezomibu z dwóch razy w tygodniu do jednego, jeśli jest to konieczne. Zgodnie z rekomendacjami Ministerstwa Zdrowia w przypadku terapii doustnej zaleca się wydawanie pacjentom leków na kilka miesięcy, a nie na miesiąc, jak było dotąd. Dzięki temu pacjent jest zabezpieczony w leki na wypadek, gdyby nie mógł dotrzeć do ośrodka czy na oddział lub gdyby ten oddział w związku z zakażeniami został zamknięty czy objęty kwarantanną. Te zasady dotyczą większości pacjentów hematologicznych. Mają służyć temu, by nie pogorszyć ich rokowania. Hematolodzy proszą o ograniczanie przez chorych kontaktów, o stosowanie wszystkich środków zapobiegających zakażeniu, a w kwestii terapii – w miarę możliwości o jej nieprzerywanie, niemodyfikowanie, zachowywanie ciągłości leczenia. Pacjenci powinni też kontynuować leczenie chorób towarzyszących, dążąc do optymalnej kontroli objawów, np. w cukrzycy, nadciśnieniu, astmie.

Jedyną „twardą” rekomendacją dotyczącą terapii jest niewykonywanie transplantacji autologicznych u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, ponieważ jest to popu-



”

Pacjenci leczeni z powodu nowotworów hematologicznych często wymagają przetaczania preparatów krwiopochodnych, ale obecnie pogorszyła się ich dostępność z powodu zmniejszonej podaży krwi w stacjach krwiodawstwa

lacja najbardziej narażona na powikłania związane z zakażeniem wirusem SARS-CoV-2. Chorzy kwalifikowani do procedury przeszczepienia powinni się skontaktować z ośrodkiem przeszczepowym w celu omówienia szczegółowego postępowania. W niektórych sytuacjach może być wskazane odroczenie procedury przeszczepowej do czasu opanowania pandemii COVID-19. Wskazania w kwestii transfuzji krwi i przetaczania preparatów krwiopochodnych się nie zmieniły. Pacjenci leczeni z powodu nowotworów hematologicznych często wymagają przetaczania preparatów krwiopochodnych, ale obecnie pogorszyła się ich

dostępność z powodu zmniejszonej podaży krwi w stacjach krwiodawstwa (jest mniej dawców, przemieszczanie się ludności jest ograniczone). Niestety zapotrzebowanie na preparaty krwiopochodne – koncentraty krwinek czerwonych i płytek – może nie być zabezpieczone z powodu zmniejszonej dostępności krwi.

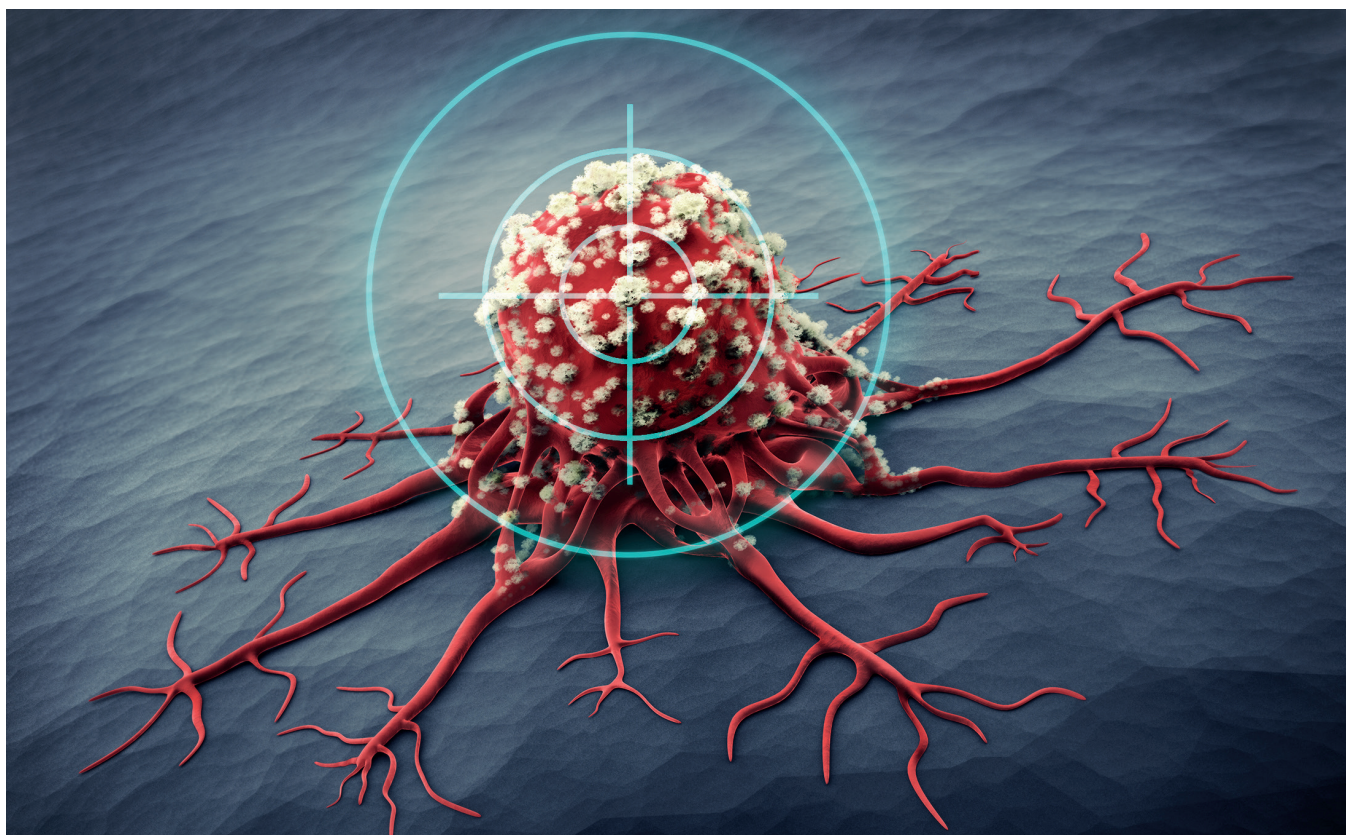
## Zdalna opieka

Pomimo zagrożenia epidemicznego hematolodzy konsultują zaocznie pacjentów z podejrzeniem choroby hematologicznej, np. za pomocą Skype'a itp., rozmawiając z pacjentem czy lekarzem. Konsultacja pacjentów do transplantacji szpiku odbywa się poprzez obieg dokumentów – zdalnie. Jeśli konieczne jest pobranie szpiku do potwierdzenia diagnozy, odbywa się to w miejscu, gdzie pacjent się znajduje, a wynik przekazywany jest do ośrodka hematologicznego bez jego udziału. To utrudnienie, ale nadal postawienie diagnozy jest możliwe. Jeśli lekarz podejrzewa u pacjenta chorobę hematologiczną na podstawie danych laboratoryjnych, może to skonsultować ze specjalistą. Oddziały hematologiczne i onkologiczne funkcjonują, ale powinny być jednymi z najbardziej chronionych ze względu na ryzyko poważnych powikłań u chorych w przypadku zakażenia, a także dlatego, by nie były zamykane z powodu infekcji pacjentów czy personelu. – *Osoba z podejrzeniem chłoniaka, ziarnicy, szpiczaka czy białaczki nie zostanie pozostawiona sama sobie* – zapewnia dr Dytfeld. – *Cały czas prowadzimy postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne. Jeśli można, robimy to zdalnie, a jeśli nie jest to możliwe, prowadzimy diagnostykę w warunkach szpitalnych. Jest trudniej, jest to bardziej skomplikowane, jest więcej rygorów i obostrzeń, ale działa – uspokaja.*

## Indywidualne podejście

Eksperti wypowiedziący się na temat SARS-CoV-2 w kontekście onkologii i hematoonkologii podkreślają potrzebę stosowania indywidualnego podejścia do chorych na nowotwory hematologiczne. Każdy przypadek jest inny – łączy je tylko chęć pomocy pacjentowi w sposób najbezpieczniejszy dla niego i dla personelu medycznego, by żadna ze stron nie stała się źródłem zakażenia. Lekarz musi zachować maksimum ostrożności i rozważyć przy przyjmowaniu pacjenta na oddział. W każdym przypadku lekarze starają się optymalizować postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne i żadnego pacjenta nie pozostawić samemu sobie.

– *Mam pacjenta mieszkającego w Anglii, Anglika, który przyjeżdża do nas na terapię szpiczaka plazmocytozowego* – opowiada dr Dytfeld. – *Zapakowaliśmy leki na 3 miesiące w kopertę i wysłaliśmy mu je do domu. Nie zostawiliśmy go bez pomocy mimo zamknięcia granic. Pacjent przez lata do nas przyjeżdżał na terapię. Teraz skontaktowaliśmy się ze szpitalem*







Działania nowoczesnej medycyny może są w obecnych warunkach trudniejsze i to na pewno będzie miało negatywne konsekwencje w przyszłości, ale badania tylko spowolniły, nie zamarty

*w miejscowości, w której mieszka, i poprosiliśmy lekarza o przeprowadzenie najważniejszych badań. Ośrodek zgodził się na ich wykonanie. Jesteśmy umówieni z pacjentem na rozmowę przez Skype'a. W tej niecodziennej sytuacji chory jest zabezpieczony: ma zlecone badania, dostęp do leków, nie musi wychodzić z domu, kontaktuje się z lekarzem przez Skype'a. Mimo pandemii bezpieczeństwo pacjenta, kontynuacja terapii, optymalne postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne nie przestały być priorytetami – relacjonuje.*

#### Badania trwają

Przed wybuchem pandemii w hematologii zaczynało się terapię CAR-T, która dawała niezwykle perspektywy rozwoju onkologii i hematologii. Dziś medycyna równie intensywnie podejmuje próby ochrony przed pandemią populacji świata. Na niebywałą skalę prowadzone są prace badawcze, zwłaszcza w obszarze badań podstawowych – w genetyce, biologii molekularnej, wirusologii, immunologii. – *Z perspektywy badacza ta sytuacja jest podwójnie trudna – komentuje dr Dytfeld jako naukowiec i przedstawiciel sponsora niekomercyjnych badań szpiczaka plazmocytozy. – Z jednej strony najważniejsze jest bezpieczeństwo chorych, ale nie należy przerywać projektów badawczych, bo nie chodzi o laboratoryjne doświadczenia naukowe, ale o chorych poddawanych terapii, która często ratuje życie. Zarząd konsorcjum szpiczakowego zdecydował więc o nieprzerwywaniu terapii – przy zachowaniu wszystkich zasad obowiązujących pa-*

*centów hematoonkologicznych. Wydano rekomendacje dla badaczy dotyczące postępowania z pacjentem. Nadal trwa rekrutacja pacjentów do badania, bo w tych projektach mają oni okazję skorzystania z potrzebnej im nowoczesnej terapii – dodaje.*

Pandemia i zatrzymanie świata na pewno spowolni rozwój badań w onkologii. Wszystko teraz wymaga większego zaangażowania – i pacjentów biorących udział w projektach, i członków zespołów badawczych. Mimo ciężkich czasów we Włoszech nie przerwano projektów badawczych. W Katedrze i Klinice Hematologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu nadal trwa rekrutacja pacjentów do terapii CAR-T, a dwóch chorych czeka na przetoczenie tych komórek. Jest trudniej, wszystko jest bardziej skomplikowane, ale cały czas się odbywa. Pacjenci poddawani transplantacji allogenicznego często otrzymują komórki od dawców niespokrewnionych. Jak to zrobić przy zamkniętych granicach? Udało się znaleźć rozwiązanie logistyczne – rodzaj sztafety. Kurier, który dotychczas przyjeżdżał z ośrodka dawców do ośrodka pacjenta, teraz na granicy spotyka się z drugim kurierem. Działania nowoczesnej medycyny może są w obecnych warunkach trudniejsze i to na pewno będzie miało negatywne konsekwencje w przyszłości, ale badania tylko spowolniły, nie zamarty. – *Mówię to jako lekarz i jako badacz: nie zaprzestajemy badań w poszukiwaniu coraz skuteczniejszych leków na schorzenia hematoonkologiczne – zapewnia dr Dytfeld.* ■

#### Aneks

#### Najważniejsze elementy zaleceń aprobowanych przez cztery towarzystwa hematologiczne i onkologiczne z Niemiec, Austrii i Szwajcarii.

##### 1. Przerwywanie, opóźnienie terapii

Należy indywidualnie rozważyć, czy wskazane jest odroczenie, opóźnienie lub zmiana leczenia choroby podstawowej. Dane z badań lub rejestrów nie są dostępne, więc decyzja musi być podejmowana po dokładnej analizie każdego przypadku. Ogólnie rzecz biorąc – w większości przypadków skuteczne leczenie nowotworu jest ważniejsze dla przeżycia pacjenta niż przesadne środki ostrożności powodujące niepotrzebne przerwy w leczeniu lub jego odroczenie.

Pacjenci, których choroba jest kontrolowana przez konkretną terapię, zwykle doświadczają mniej zakażeń niż pacjenci, którzy nie są skutecznie leczeni. Ponadto niepotrzebne odstawienie dobrze kontrolowanego leku może stanowić zagrożenie dla pacjentów z uwagi na zdarzenia niepożądane – na przykład opisane dla zjawiska odbicia po odstawieniu ruskolitynibu.

Biorąc pod uwagę poszczególne czynniki, sensowne może być zawieszenie lub odroczenie niektórych terapii. Wszystkim pacjentom otrzymującym leczenie immunosupresyjne należy zalecić możliwie najcisłej (domowej) izolację. Pacjenci sklasyfikowani przez Instytut Roberta Kocha jako podejrzani mogą również poczekać kilka dni po rozpoczęciu ścisłej kwarantanny, o ile jest to uzasadnione klinicznie, na ocenę rozwoju możliwych objawów. Ponieważ COVID-19 może przebiegać podobnie jak zapalenie płuc z nadwrażliwości, należy zachować szczególną ostrożność, stosując leki, które mogą również powodować to działanie niepożądane (np. inhibitory punktu kontrolnego PD-1).

##### 2. Czas stosowania środków ostrożności

Ogólne środki ostrożności powinny obowiązywać tak długo, jak zalecą władze lub Instytut Roberta Kocha. Zgodnie z doświadczeniem z Chin przybliżony czas to 2–4 miesiące. U pacjentów z nowotworem z zakażeniem SARS-CoV-2 wszystkie podjęte środki, takie jak przerwanie leczenia, powinny być utrzymywane do czasu, gdy pacjent nie będzie miał żadnych objawów związanych z infekcją wirusem i uzyska wynik badań molekularnych wskazujący na negatywną infekcję wirusa.

##### 3. Ogólne środki terapeutyczne

Jeśli jest to klinicznie uzasadnione, można rozważyć zmniejszenie liczby leków immunosupresyjnych. Należy jednak uwzględnić ryzyko zespołu odbudowy immunologicznej po odstawieniu immunosupresji. Rola steroidów jest niejasna. U chorych zakażonych SARS-CoV-2 efekty steroidoterapii były pozytywne i niektórzy zalecają ich stosowanie w stanach ciężkiej niewydolności oddechowej w przebiegu COVID-19. Z drugiej strony w infekcjach SARS lub grypie metaanalizy obejmujące znacznie większe liczby chorych dawały zwykle efekty negatywne. Prawdopodobnie jest to prawdziwe szczególnie w przypadku dużych dawek steroidów o przedłużonym działaniu, co potencjalnie może skutkować gorszym przeżyciem. Nie ma wskazań do podawania preparatów immunoglobulinowych. Suplementacja immunoglobulin w hipogammaglobulinemii nadal opiera się na kryteriach EMA.

##### 4. Skuteczna terapia przeciwwirusowa

Aktualne opcje terapii przeciw SARS-CoV-2 powinny być częścią interdyscyplinarnych konsultacji z lekarzami chorób zakaźnych. Obecnie rozważane jest zastosowanie chlorochiny lub remdesiwiru, jeśli to konieczne z antagonistami IL-6. Nadzieje związane z kombinacją leków przeciw HIV (lopinawir plus ritonawir) po ostatniej publikacji w NEJM niestety zmalowały, a badanie nie wykazało istotnej aktywności tych leków. Należy wziąć pod uwagę, że być może skuteczność terapii jest wyższa, jeśli leczenie rozpoczyna się na wczesnym etapie choroby. Doświadczenia ze swoistą terapią przeciw SARS też były raczej rozczarowujące. Dane dotyczące skutecznych produktów leczniczych mogą ulec zmianie w bardzo krótkim czasie, ale obecnie żadna z terapii nie okazała się skuteczna w leczeniu SARS-CoV-2.

##### 5. Organizacja opieki w czasie pandemii COVID-19

W obliczu podjętych działań ochronnych i ograniczeń, również w dostępie do świadczeń zdrowotnych dla całej populacji, należy zapewnić pacjentom hematoonkologicznym natychmiastową opiekę o wysokiej jakości, szczególnie w przypadku chorób aktywnych i zagrażających życiu. Dotyczy to całości opieki, od diagnostyki przez wszystkie formy terapii (chirurgia, radioterapia, terapia systemowa, terapia podtrzymująca, łagodzenie objawów) po rehabilitację. Konieczne może być dostosowanie struktur i wymagań, np. przejście z konsyliów z osobistą obecnością na konferencje telefoniczne lub wideo, dostosowanie oficjalnych wymagań dla centrów onkologicznych. Środki organizacyjne mają na celu zapewnienie, że pandemia nie pogorszy rokowania pacjentów z chorobami krwi i nowotworami.

##### 6. Transfuzje krwi i preparatów krwiopochodnych

Nie można zakładać, że przetoczenie produktów z krwi spowoduje zakażenie SARS-CoV-2. Do tej pory nie było doniesień o przenoszeniu COVID-19 poprzez transfuzję krwi. W Niemczech osoby z infekcjami i mające kontakt z chorymi na choroby zakaźne w ciągu ostatnich 4 tygodni nie mogą oddawać krwi. Grupa robocza ds. krwi Instytutu Roberta Kocha nie widzi ryzyka, że źródłem zakażenia SARS-CoV-2 będzie krwiodawstwo.