

# Allogén vérképzőőssejt-átültetés Magyarországon

Bátai Árpád dr.<sup>1</sup> ■ Reményi Péter dr.<sup>1</sup> ■ Réti Marienn dr.<sup>1</sup>  
 Barta Anikó dr.<sup>1</sup> ■ Gopcsa László dr.<sup>1</sup> ■ Lengyel Lilla dr.<sup>1</sup>  
 Torbágyi Éva dr.<sup>1</sup> ■ Csukly Zoltán dr.<sup>1</sup> ■ Karászi Éva dr.<sup>1</sup>  
 Tordai Attila dr.<sup>2,3</sup> ■ Andrikovics Hajnalka dr.<sup>2</sup> ■ Balassa Katalin dr.<sup>2</sup>  
 Tasnády Szabolcs dr.<sup>1</sup> ■ Masszi Tamás dr.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Budapest

<sup>2</sup>Országos Vérellátó Szolgálat, Molekuláris Diagnosztikai Laboratórium, Budapest

<sup>3</sup>Semmelweis Egyetem, Kórleletani Intézet, Budapest

<sup>4</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, III. Belgyógyászati Klinika, Budapest

*Bevezetés és célkitűzés:* A magyarországi vérképzőőssejt-transzplantáció meghatározó és 2016 nyaráig egyetlen allogén transzplantációs centrumként működő Szent László Kórház Hematológiai és Őssejt-transzplantációs Osztályán 1993-tól 2015-ig terjedő időszakban végzett 2548 vérképzőőssejt-transzplantáció összesítése mellett a cikk a 2007-től 2013-ig terjedő időszak 425 allogén transzplantációjának részletes feldolgozását tűzte ki céljául. *Módszer:* Ezen keresztül mutatja be a vérképzőőssejt-transzplantáció jelentős előrelépéseit, irányvonalait és a magyarországi őssejt-transzplantációs eredményeket. *Eredmények:* Az allogén transzplantációs indikációs területek eltolódásában kifejezett a krónikus myeloid leukaemia térvesztése és a myelodysplasiás szindrómák előretörése, emellett figyelemre méltó a transzplantációs korhatár jelentős kitolódása a csökkentett intenzitású transzplantációs előkészítő kezeléseknél köszönhetően. Hasonlóan meghatározó változást eredményez a donorkorlát csökkenése a haploidentikus transzplantáció technikájának kidolgozásával, amelynek köszönhetően gyakorlatilag szinte minden arra rászoruló és fizikailag alkalmas betegnél elvégezhető az allogén vérképzőőssejt-átültetés. *Következtetések:* Rámutat a cikk arra is, hogy a fenti tendenciák egyre inkább szükségessé teszik a transzplantációs keretszámok bővítését és további centrumok allogén vérképzőőssejt-transzplantációba történő belépését. *Orv. Hetil., 2017, 158(8), 291–297.*

**Kulcsszavak:** hematológia, allogén transzplantáció

## Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Hungary

*Introduction and aim:* The publication summarizes the 2548 stem cell transplantations performed in the period of 1993–2015 in Szent László Hospital, Budapest and provides a detailed discussion of the 425 allogeneic transplantations during 2007–2013. *Method:* The analysis explains the major steps of the evolution of allogeneic stem cell transplantation and compares the results of the unique Hungarian allogeneic center. *Results:* The significant shift in the transplantation indications from chronic myeloid leukemia to myelodysplastic syndromes and the rising age of the recipients are in line with world wide tendencies. The latter one is the consequence of the introduction and improvement of the concept of reduced intensity conditioning regimens, originally arising from the idea of Endre Kelemen. The most limiting factor, the donor availability seems to be resolved with the use of a new immunomodulating regimen, the application of posttransplantation cyclophosphamide, which allows the transplantation through HLA barriers with haploidentical family donors with comparable results to the HLA matched volunteer unrelated donors. The above mentioned tendencies result the wider use of allogeneic stem cell transplantation less dependent from recipient age, comorbidities and even donor availability. *Conclusions:* The publication highlights the need of expanding the stem cell transplantation budget and the involvement of new centers in Hungary in allogeneic of stem cell transplantation.

**Keywords:** hematology, allogeneic stem cell transplantation

Bátai, Á., Reményi, P., Réti, M., Barta, A., Gopcsa, L., Lengyel L., Torbágyi, É., Csukly, Z., Karászi, É., Tordai, A., Andrikovics, H., Balassa, K., Tasnády, Sz., Masszi, T. [Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Hungary]. *Orv. Hetil., 2017, 158(8), 291–297.*

(Beérkezett: 2016. október 20; elfogadva: 2016. december 28.)

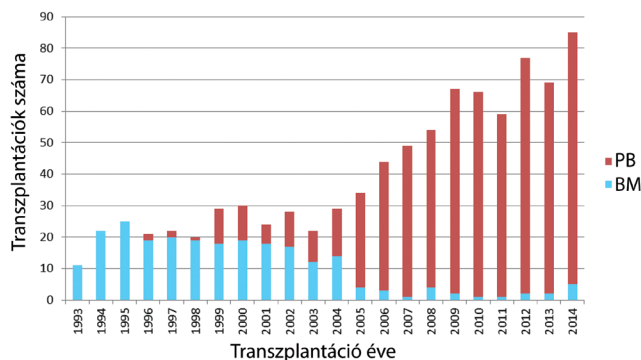
## Rövidítések

ALL = akut lymphoid leukaemia; AML = akut myeloid leukaemia; CI = konfidenciaintervallum; CML = krónikus myeloid leukaemia; CR = komplett remisszió; EBMT = European Society for Blood and Marrow Transplantation; GVHD = graft versus host betegség; HEPA = high-efficiency particulate air; HLA = humán leukocyt-antigén/transzplantációs antigén; HSCT = haematopoeticus vérképző őssejt átültetése; KM = Kaplan-Meier statisztikai próba; MDS = myelodysplasia; MM = myeloma multiplex; MPN = myeloproliferatív neoplasiák; NHL = non-Hodgkin-lymphoma; PBSC = perifériás vérképző őssejt; RIC = csökkentett intenzitású kondicionálás

A haematopoeticus vérképző őssejt átültetése (HSCT) évtizedek óta elfogadott gyógyítóeljárás a vérképző szerveket érintő szerzett és veleszületett betegségek kezelésében [1]. A HSCT hazai helyzetéről legutóbb 1996-ban jelent meg összefoglaló közlemény [2]. Az Országos Hematológiai és Immunológiai Intézetben működő centrum mellett 1993-ban a Szent László Kórházban kezdődött felnőtt allogén és autológ transzplantációs program, amely a finanszírozási, infrastrukturális és személyi bővülésnek köszönhetően vezető őssejt-transzplantációs központtá vált. A 2004–2006 közötti időszakban a felnőtt transzplantációs munkacsoport a Haynal Imre Egészségtudományi Egyetem keretében végezte egyre nagyobb számban a transzplantációkat, 2007-től pedig a Szent László Kórház biztosított helyet a két budapesti transzplantációs központ összevonásához. A vidéki egyetemi centrumokban időközben megnyíló autológ őssejt-transzplantációs központoknak köszönhetően a gyorsan bővülő autológ kapacitás lehetővé tette a felnőtt allogén transzplantációs aktivitásra való fókuszálást, amely Magyarországon csak a Szent László Kórházban történt, de 2016 nyarától a Debreceni Orvostudományi Egyetemen is végeznek ilyen beavatkozásokat.

## Betegek és módszer

1993. január 1-jétől 2015. december 31-ig összesen 2548 HSCT-t végeztünk, 1550 autológ és 998 allogén megoszlásban, továbbiakban csak az allogén HSCT-vel foglalkozunk. A részletesebb jellemzők bemutatását tekintve közleményünkben a 2007 januárjától 2013 decemberéig terjedő időszak 425 allogén transzplantációjára fókuszálunk; részben az adatok hozzáférhetősége (többszöri költözködés), a technika változásai, valamint a minimum két éves követési idő miatt választottuk ezt a hét éves periódust. A transzplantációs adatokat saját elektronikus, nemzetközi regiszternek is kötelezően jelentett, valamint papíralapú betegdokumentációnk áttekintése alapján rögzítettük és validáltuk. Valamennyi beteg a European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) szabályai szerint a beavatkozás előtt írásban hozzájárult az adatainak későbbi feldolgozásához.

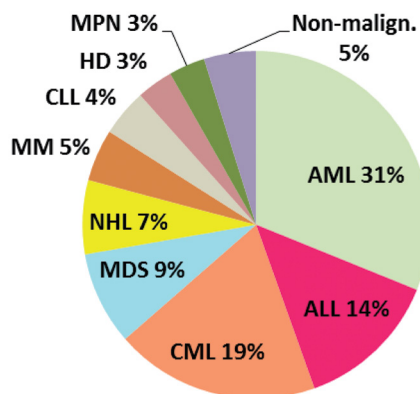


1. ábra Allogén őssejt-transzplantációk Magyarországon évszám szerint (n = 887)  
PB = perifériás őssejt; BM = csontvelő

Az adatok statisztikai elemzésére az SPSS Statistics 20 szoftvert használtuk. A túlélésre vonatkozó számításokat Kaplan és Meyer módszere szerint végeztük.

A transzplantációk indikációja, kivitelezése, utógondozása előzetes országos felnőttőssejt-transzplantációs bizottsági döntést követően az EBMT aktuális irányelveinek megfelelően történt [3]. A transzplantációs tevékenység részleteiről több publikációban beszámoltunk [4–14].

A nemzetközi tendenciáknak megfelelően kezdetben csontvelői, majd a 2000-es évektől jelentős többségben perifériás őssejtgraftokat [15] alkalmaztunk (1. ábra). A betegek legnagyobb része akut leukaemia (akut myeloid leukaemia [AML]: 31%, akut lymphoid leukaemia [ALL]: 14%) miatt részesült transzplantációban. A 2000-es évek elejéig meghatározó krónikus myeloid



2. ábra Allogén transzplantációval kezelt betegek diagnózisa (n = 887)

Transzplantációs periódus: 1993. január 1.–2014. december 31. AML = akut myeloid leukaemia (n = 276); ALL = akut lymphoid leukaemia (n = 119); CML = krónikus myeloid leukaemia (n = 169); MDS = myelodysplasiás szindróma (n = 77); NHL = non-Hodgkin-lymphoma (n = 61); MM = myeloma multiplex (n = 43); CLL = krónikus lymphocytás leukaemia (n = 39); HD = Hodgkin-kór (n = 30); MPN = myeloproliferatív neoplasia (n = 30); Non-malign. = nem malignus kórképek együttese (n = 43); súlyos aplasztikus anaemia (n = 37); immundeficiencia (n = 2); paroxysmalis nocturnal haemoglobinuria (n = 3); thalassaemia major (n = 1).

leukaemiás (CML: 19%) betegcsoport visszaszorult és megnőtt a myelodysplasia (MDS: 9%), non-Hodgkin-lymphoma (NHL; 7%) és myeloma multiplex (MM; 5%) miatt átültetett betegek száma (2. ábra). A betegek életkori mediánja 43 év volt (19–73 év), érdemben nem különbözött a női és férfi betegek aránya. Az alkalmazott transzplantációs technikákat tekintve vezetett és ALL-ben jelenleg is szinte kizárólagos a teljestest-besugárzás alapú kondicionálás (n = 217), és csupán az utóbbi években kaptak jelentős teret a csökkentett intenzitású kondicionáló előkezelések (n = 158). A graft versus host betegség (GVHD) prevenciója döntően calcineurininhibitor- (cyclosporin-A-, illetve tacrolimus-) alapú volt, amelyet leggyakrabban rapamycinnel kombináltan alkalmaztunk (n = 244).

Valamennyi beteget az előkészítő kezelés (kondicionálás) és a neutropenia idejére szűrt levegős (high-efficiency particulate air – HEPA) steril helyiségben izoláltan helyeztünk el a sterilitás feltételeinek megfelelő ápolási körülmények között, amely nem csupán a környezetre (csak gáz/autokláv sterilizáláson átesett tárgyak kerülhettek be a beteghez), ápolószemélyzetre és orvosokra (sebészeti bemosakodás és beöltözés beteggel való kontaktus esetén), hanem a táplálékokra is vonatkozott. Ebben az időszakban preventív antibakteriális, antifungális és antivirális terápiában részesültek, amely jelenleg 1 × 500 mg levofloxacin, 1 × 300 mg posaconazol, 2 × 400 mg acyclovir kombinációból áll. A nagy dózisú kezelés következtében esetlegesen kialakuló hematológiai és nem hematológiai toxicitásokat az adott időszaknak megfelelő, nemzetközi ajánlásokon alapuló protokollok szerint kezeltük.

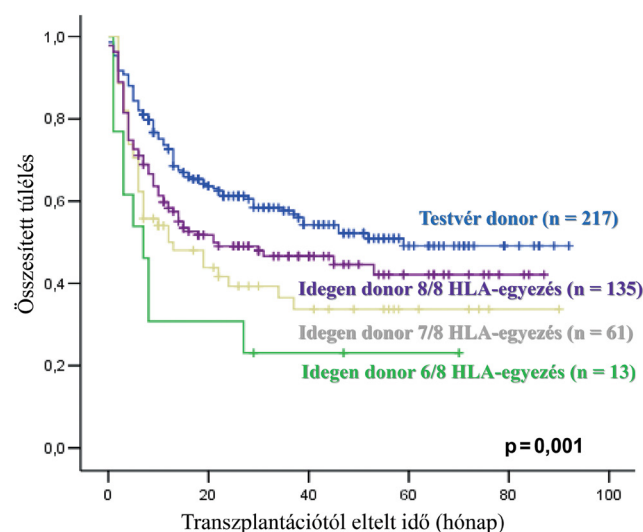
Az allogén transzplantáció legjelentősebb szövődményének tekinthető graft versus host betegség (GVHD) diagnosztikus kritériumaiként akut GVHD esetén a Glucksberg-beosztást [16, 17], a krónikus forma esetén a National Institutes of Health konszenzusajánlásait használtuk [18].

A megtapadást (engraftment = abszolút neutrofilszám meghaladja a 0,5 G/l-t három egymást követő napon) követően reverz izolációt alkalmaztunk a beteg otthonába bocsátásáig. A betegek követését továbbiakban is a transzplantációs orvosok végezték ambulanciánkon. Ennek során rendszeresen (az átültetést követő +60. napig hetente, később szükség szerint, de a 180. napig legalább havonta) végeztünk rutin fizikális és laboratóriumi vizsgálatokat (ionok, máj- és vesefunkció, gyulladásos paraméterek), gyógyszer szint-ellenőrzéseket (CSA, illetve tacrolimus; posaconazol), infektológiai szűrővizsgálatokat (cytomegalo-, Epstein-Barr-, adenovírus; aspergillus antigén), a donor/recipiens vérszámra vonatkozó (kimérizmus) ellenőrző vizsgálatokat (transzplantációt követően egy hónappal, majd háromhavonta egy évig, továbbiakban évente FISH- vagy PCR-alapú módszerekkel), valamint a GVHD-ra és alapbetegségekre vonatkozó ellenőrző vizsgálatokat.

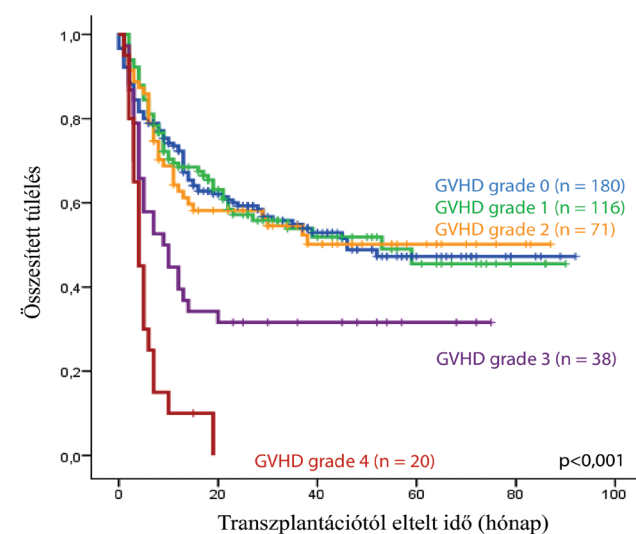
## Eredmények

A 2007–2013-ig terjedő hétéves időszak allogén transzplantált betegeinek (n = 425) medián követési ideje 17 hónap (0–92), kétéves túlélése 53,4% (Kaplan–Meyer [KM] szerinti becsült túlélés, konfidenciaintervallum [CI]: 50,9–55,9%) volt.

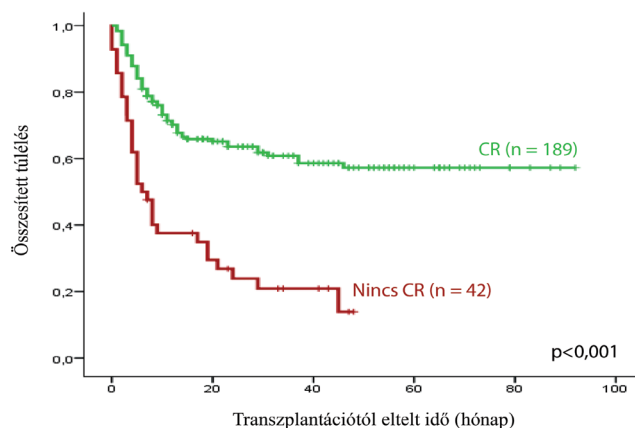
A donor ismertén meghatározó hatásának vizsgálatára végzett elemzéseink (3. ábra) a vártnak megfelelően legjobb eredményeket a HLA-identikus testvér donoros transzplantáció esetén mutattak, amelytől csupán csekély mértékben maradt el a 8/8 transzplantációs antigénben



3. ábra Összesített túlélés a donor típusa szerint a transzplantáció napjától számítva  
Az ábrán a 2007–2013 között, malignus hematológiai kórképek miatt transzplantált betegek adatai láthatóak



4. ábra Összesített túlélés a GVHD jelenléte és súlyossága szerint  
Az ábrán a 2007–2013 között, malignus hematológiai kórképek miatt transzplantált betegek adatai láthatóak



5. ábra Összesített túlélés akut leukaemiában a remisszióstatusz függvényében

Az ábrán a 2007–2013 között, AML és ALL miatt transzplantált betegek adatai láthatóak

(HLA) egyező idegen donoros transzplantációk eredményessége. A HSCT szempontjából fontos HLA A, B, C és DR antigének anyai és apai eredetnek megfelelően két különböző genetikai mintázatot mutathatnak, amelyeknek mindkét oldalról és valamennyi fontos antigénben mutatott egyezősége eredményezi a 8/8 egyezést. A romló donor/recipiens egyezésnek megfelelően további jelentős romlás volt kimutatható a túlélési eredményekben is, legrosszabb eredményeket 6/8 HLA-egyezés során mutatva.

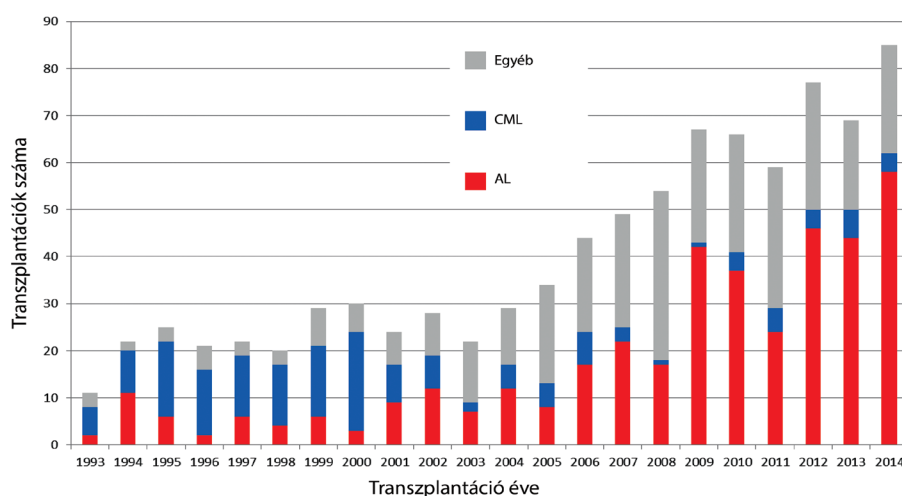
Az allogén transzplantáció során a legfontosabb szövődeményeket és túlélést befolyásoló tényező, az akut GVHD kiemelkedő szerepe a túlélésben jól követhető saját eredményeinkben is (4. ábra). A GVHD-mentes vagy csupán I–II. súlyossági fokozatú akut GVHD-val érintett betegek túlélési eredményeitől (kétéves KM: 58,7%; CI: 55,8–61,2) ugyan valamelyest elmarad a III. fokozatú akut GVHD-ban szenvedő betegek túlélése

(KM: 31,6%; CI: 24,3–38,39), azonban a legsúlyosabb, IV. fokozatú akut GVHD fellépése esetén a betegek hosszú távú túlélési esélyei elenyészőek (kétéves 0%; egyéves KM: 10%; CI: 33,0–16,7).

Saját adataink vizsgálata során az alapbetegség aktuális státusza szerinti túlélési elemzés (5. ábra) akut leukaemiás (AML, illetve ALL) betegek transzplantációs eredményeit tekintve meghatározónak bizonyult. A nem komplett remisszióban lévő betegek csupán 23,9%-a (kétéves KM: 23,9%; CI: 17–30,8) számíthatott hosszú távú túlélésre, míg komplett remissziós pretranszplantációs státusz esetén ez az arány 63,3%-nak (kétéves KM: 63,3%; CI: 59,6–67) adódott.

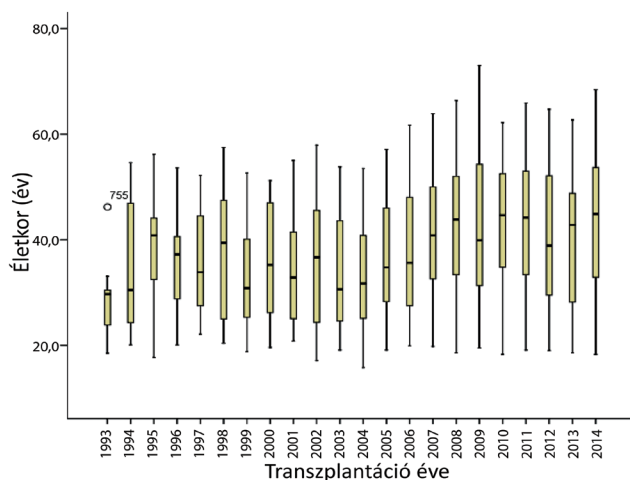
## Megbeszélés

Az allogén őssejt-transzplantációs aktivitás magyarországi bővülése megfelelt azoknak a nemzetközi tendenciáknak, amelyek a csökkentett intenzitású kondicionálás, a szupportációs kezelés és az immungenetikai technikák jelentős fejlődésének köszönhetően a betegségek és a betegek egyre szélesebb köre számára tették lehetővé ezt a beavatkozást a sikeres gyógyulás reményében [19]. A 6. ábrán követhető a transzplantációs indikációk változása, betegségek szerint. A CML vezető helyét fokozatosan átvette az akut leukaemia. A 2000-es évek előtt jelentősen korlátozott életkilátású, CML-ben szenvedő betegeknél a megjelenő célzott tirozinkináz-gátló terápia töredékére csökkentette a transzplantációra szorulókat számát [20]. Mindezzel párhuzamosan a hematológia fejlődése az akut leukaemiában szenvedő betegek egyre nagyobb hányadát volt képes eljuttatni a komplett remissziós válaszra, de a jelentős arányban bekövetkező relapsussal szemben nem tudott hatékonyan fellépni. Szintén a hematológia fejlődésének következménye az MDS-ben szenvedő betegek transzplantációs számának növekedése. Az egyre tökéletesebb diagnosztika és prog-



6. ábra Leukaemiák transzplantációs indikációjának változása 1993-tól 2014-ig

AL = akut myeloid (n = 119) és lymphoid (n = 395) leukaemia; CML = krónikus myeloid leukaemia (n = 169); Egyéb = malignus (n = 282) és nem malignus (n = 41) kórképek összesen



7. ábra

A betegek életkora az átültetéskor

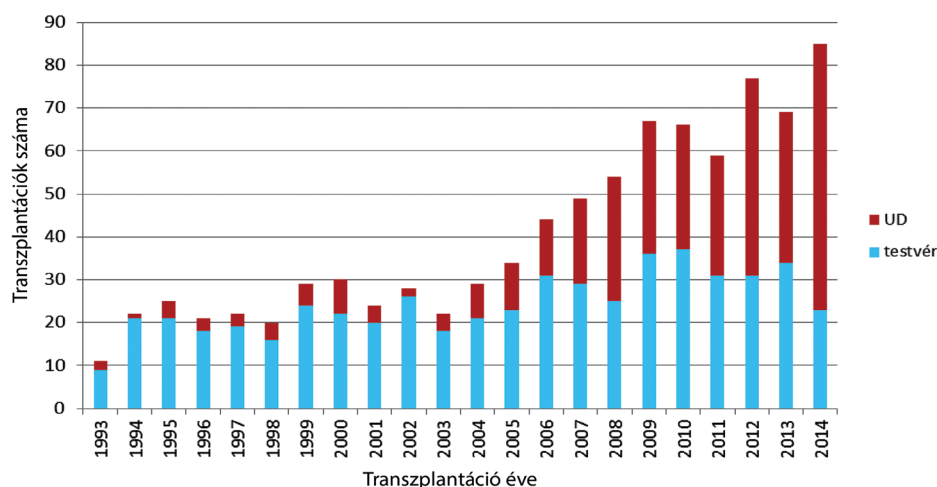
A vastag vonal az adott évben transzplantált betegek életkorának mediánját, a halványárga oszlopok a 25 és 75, a vonalak a 10 és a 90 percentiliseket mutatják az adott évben

nosztikus stratifikáció segített kiválasztani a teljes gyógyulás reményével biztató transzplantációs jelölteket, és a csökkentett intenzitású kondicionálás (RIC) megjelenése a transzplantációs technikát is biztosította hozzá. Utóbbi fejlődésében feltétlenül meg kell említeni *Kelemen Endre* professzor szerepét, aki a besugárzásmentes, myelobromolalapú kondicionálás kidolgozásával [8] indította el azokat a lépéseket, amelyek a mostani RIC-transzplantációk elterjedéséhez vezettek. A krónikus lymphoproliferatív betegségek nem transzplantációs kezelésének jelentős fejlődéséhez képest az allogén transzplantációs beavatkozások nem hoztak az akut leukaemiák vagy az MDS transzplantációjához hasonló áttörést ezen betegek hosszú távú túlélésében, ezért az allogén transzplantáció máig megmaradt ultimium refungiumként egy szűk betegcsoport számára [21]. Új növekvő indikációs terület azonban a Philadelphia-negatív mye-

loproliferatív betegségek egy része, amelyek között a rossz prognózisú myelofibrosis területén történtek fontos előrelépések az utóbbi időben. Jelentős javulást lehetett elérni a JAK-2-inhibitorral előkezelt, és jó terápiás választ mutató myelofibrosisos betegek transzplantációs eredményeiben [22]. Kis számúak, mégis megemlíten-dők a nem malignus betegségek miatt végzett allogén transzplantációk. Negyvenéves kor alatt az aplasztikus anaemia leghatékonyabb gyógyító beavatkozása a testvér donoros allogén őssejt-transzplantáció [23], míg Magyarországon elenyésző a súlyos haemoglobinopathiák vagy paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuria miatt végzett transzplantációk száma az alacsony prevalenciának köszönhetően.

Az indikációs területek időbeni változásához hasonlóan több hatás eredője a transzplantációs korszakla tolodása az idősebb korosztály felé [24]. A transzplantációs technikák fejlődésének és elsősorban *Kelemen Endre* professzor által elindított RIC megjelenésének köszönhetően világszerte nő a transzplantált betegek korhatára. Ez a változás mégsem olyan nyilvánvaló saját adataink elemzése során (7. ábra), aminek fenntartásában szerepe van a hazai finanszírozási szisztémának is.

Jellegzetes az idegen donoros transzplantációk számának jelentős bővülése (8. ábra). A fejlett és ezáltal jelentősebb transzplantációs potenciált képviselő társadalmak populációs változásai következtében egyre csökkenő gyermek- és testvérszám kényszerítette ki az idegen, illetve alternatív donoros transzplantációs technikák fejlesztését, amelyet követett a donorregiszterek bővülése. A nemzetközi donorregiszterekben nyilvántartott mintegy 29 millió donorhoz (Bone Marrow Donors Worldwide: 28 591 204 donor és 705 984 köldökvér; <https://www.bmdw.org/>) Magyarország csupán hétezer önkéntes donorral járul hozzá, valamint nem létezik magyar közösségi köldökvérbank – mindkettő olyan tény, amelynek megváltoztatása hosszú távon nemzeti érdek lenne. A HLA-identikus idegen donoros transzplantációk je-



8. ábra

Az idegen és testvér donoros transzplantációk számának változása (n = 887)

UD = önkéntes nem rokon donor

lenlegi eredményei már lényegesen nem különböznek a HLA-identikus testvér donoros transzplantációkétól [25], amelyet a saját eredményeink is alátámasztanak, noha a testvér donoros átültetéssel kapcsolatos eredményeink még szignifikánsan jobbak (3. ábra).

A perifériásőssejt-források (PBSC) szinte kizárólagos használatát (1. ábra) számos infrastrukturális és donor-szempont eredményezte. A műtéti csontvelővétele a donor számára elrettentő, kockázatosnak tűnő beavatkozás, amelynek elkerülése sok esetben az önkéntes donáció egyik donor által felállított feltétele. Természetesen orvosszakmai donorszempontok is szerepet játszanak, hiszen a perifériásőssejt-donáció általában kevésbé veszi igénybe az esetlegesen komorbiditásokban szenvedő donort. Mindamelllett recipiensoldalról is felmerülnek kérdések, elsősorban a perifériás graft mellett gyakoribb krónikus GVHD terén [26]. A hosszú távon jelentős morbiditási és mortalitási tényezőnek tekinthető krónikus GVHD által fenntartott graft versus tumor hatás relapsus elleni protektív hatása azonban statisztikailag elenyésző a GVHD kedvezőtlen hatását, így a nem malignus betegségek kivételével jelenleg is preferált a PBSC-graft alkalmazása. Különösen igaz ez a csökkentett intenzitású transzplantációk során, ahol a graft versus tumor hatás elengedhetetlen része a terápiának.

Az allogén transzplantáció sikerét ismertető befolyásoló tényezők [27, 28] mellett saját betegeink adatai alapján (4. és 5. ábra) kiemeljük az akut GVHD és a betegségstátusz meghatározó szerepét.

A jelenleg alkalmazott GVHD-prevenációs terápiák elterjedése a betegek közel felében jelentkezik akut GVHD, de jelentős különbség tapasztalható mind a jelentkezési intenzitásban, mind a terápiára adott válaszbán [29]. Különösen HLA-eltérés esetén lehet súlyos akut, illetve később kiterjedt krónikus GVHD-ra számítani, ami a prevenció kiterjesztését is néha indokolttá teszi poliklonális (ATG) vagy monoklonális antitestekkel (anti-CD52), graftmanipulációs technikákkal (szelektív B-, illetve T-sejt-eltávolítás a graftból), illetve legújabb poszttranszplantációs cyclophosphamid alkalmazásával [30].

A GVHD-ellenes prevenció jelentős erősítése azonban fokozottan emeli a graftelégtelenségnek, a kifejezettebb immundeficiencia miatt a korai infekciós szövődmények növekedésének, valamint a relapsusnak a valószínűségét [31]. Mindezek alapján nyilvánvaló, hogy több tényező érvényesül az akut GVHD túlélést befolyásoló hatásában. Ezek pre- és poszttranszplantációs manipulációját használtuk fel személyre szabottan az adott beteg kezelésében. A nem malignus betegségek kivételével nem volt célunk a GVHD teljes kiküszöbölése, inkább finom hangolásával igyekeztünk a tumorellesztést is fenntartani. A GVHD-prevenáció legújabb tendenciáinak megfelelően bevezettük osztályunkon a poszttranszplantációs cyclophosphamidterápiás eljárást, amelynek során az őssejtgraft beadását harmadik–negyedik napot követően adtuk nagy dózisu cyclophosphamidot. A mérsékelt meglassuló megtapadást és a súlyosabb korai

infekciókat (jellegzetesen vírusfertőzések) felülírja a legjelentősebb szövődmény, a GVHD incidenciájának és súlyosságának kifejezett csökkenése, a calcineurininhibitor által nem gátolt immunrendszer fiziológiásabb rekonstitúciója.

A pretranszplantációs betegségstátusz értelemszerűen kihat a malignus betegségek miatt végzett transzplantáció sikerére [32]. Saját akut leukaemiás betegeink hosszú távú gyógyulási eredményei különösen éles módon hívják fel a figyelmet ennek a faktornak a figyelembevételére. Nyilvánvalóvá teszik a komplett remisszióra való törekvés szükségességét, amely nem csupán az egyre intenzívebb kezelést jelenti, hanem az optimális időpontban végzett transzplantáció jó előre történő megtervezését is. A diagnosztikus stratifikációval egy időben kell felmérni a transzplantáció szükségességét, donorlehetőséget, megfelelő szupportív terápia alkalmazását. Az első komplett remissziónál rosszabb státuszban transzplantált betegeknél is elsődleges cél a remisszió elérése, amelyet azonban sok esetben nem tesz lehetővé a betegség biológiája vagy a beteg állapota. Az, hogy betegeink közel ötödénél végeztünk mégis nem remissziós státuszban transzplantációt, számos esetben nem orvosszakmai, hanem humanitárius döntések eredménye, amelyek következményei extrém mértékben veszik igénybe a transzplantációs infrastruktúrát és személyzetet, sokszor eredménytelenül.

Magyarországon az allogén vérképzőőssejt-átültetés követi az európai tendenciákat, sőt egyes területeken, mint például a csökkentett intenzitású kondicionálás, adott időszakban meg is előzte a korát. Az EBMT tagjaként, európai standardoknak megfelelő működési protokollok mellett, nemzetközi szinten is kiváló eredményességgel zajlik a betegek gyógyítása. Saját adataink elemzéséből is látszik, hogy egyrészt a transzplantációs korhatár emelkedése, másrészt a transzplantációs HLA-korlátok kitolása egyre nagyobb arányban teszi lehetővé a betegek vérképzőőssejt-transzplantációját. A finanszírozási korlát ellenére is sikerült a fejlődési trendek nagy részét érvényesíteni a mindennapi gyakorlatban, de nem hagyható figyelmen kívül, hogy finanszírozási bővülés mindenképpen szükséges lesz a szakmai fejlődés adta lehetőségek és a napi lehetséges betegellátás közti különbség következtében nyíló olló megállítására. Nem elegendő azonban csupán a transzplantációs keretszámok növelése, lehetőséget kell biztosítani új centrumok megnyitására is ahhoz, hogy a már várólistán lévő betegek reménnyel biztató kezelését ne hiúsítsa meg egy, a várakozás közben fellépő relapsus.

*Anyagi támogatás:* A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

*Szerzői munkamegosztás:* Valamennyi szerző egyaránt és egyforma mértékben járult hozzá a kézirat elkészítéséhez.

hez. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elővasta és jóváhagyta.

*Érdekltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

## Irodalom

- [1] *Pasweg, J. R., Baldomero, H., Bader, P., et al.*: Hematopoietic SCT in Europe 2013: recent trends in the use of alternative donors showing more haploidentical donors but fewer cord blood transplants. *Bone Marrow Transplant.*, 2015, 50(4), 476–482.
- [2] *Petrányi, G., Masszi, T., Tímár, L., et al.*: The bone-marrow transplantation program in Hungary: report from the period 1990–1995. [Csontvelő-transzplantációs program Magyarországon: Beszámoló az 1990–1995 közötti időszakról.] *Orv. Hetil.*, 1996, 137(40), 2203–2208. [Hungarian]
- [3] *Gratwohl, A., Baldomero, H., Sureda, A.*: Indications for and current practice of allogeneic and autologous HSCT. In: Apperley, J., Carreras, E., Gluckman, E., et al. (eds.): The 2012 revised edition of the EBMT-ESH Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation. () Geneva, 2012.
- [4] *Balassa, K., Andrikovics, H., Reményi, P., et al.*: The potential role of HLA-DRB1\*11 in the development and outcome of haematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Bone Marrow Transplant.*, 2015, 50(10), 1321–1325.
- [5] *Barta, A., Dénes, R., Masszi, T., et al.*: Remarkably reduced transplant-related complications by dibromomannitol non-myeloablative conditioning before allogeneic bone marrow transplantation in chronic myeloid leukemia. *Acta Haematol.*, 2001, 105(2), 64–70.
- [6] *Janicsák, H., Masszi, T., Reményi, P., et al.*: Quality of life and its socio-demographic and psychological determinants after bone marrow transplantation. *Eur. J. Haematol.*, 2013, 91(2), 135–140.
- [7] *Kelemen, E., Dénes, R., Barta, A., et al.*: A new radiation-free conditioning in bone marrow transplantation and dibromomannitol therapy in chronic myeloid leukemia. [Új, sugárzásmentes csontvelő-transzplantációs kondicionáló kezelés dibrom-mannitollal krónikus myeloid leukaemiában.] *Orv. Hetil.*, 1998, 139(34), 2003–2011. [Hungarian]
- [8] *Kelemen, E., Masszi, T., Reményi, P., et al.*: Reduction in the frequency of transplant-related complications in patients with chronic myeloid leukemia undergoing BMT preconditioned with a new, non-myeloablative drug combination. *Bone Marrow Transplant.*, 1998, 21(8), 747–749.
- [9] *Kriván, G., Tímár, L., Goda, V., et al.*: Bone marrow transplantation in non-malignant disorders. *Bone Marrow Transplant.*, 1998, 22(Suppl. 4), S80–S83.
- [10] *Masszi, T., Reményi, P., Kriván, G., et al.*: Allogeneic bone marrow transplantation for acute leukemia in adults. *Bone Marrow Transplant.*, 1998, 22(Suppl. 4), S77–S79.
- [11] *Reményi, P., Gopcsa, L., Marton, I., et al.*: Peripheral blood stem cell mobilization and engraftment after autologous stem cell transplantation with biosimilar rhG-CSF. *Adv. Ther.*, 2014, 31(4), 451–460.
- [12] *Reményi, P., Masszi, T., Kriván, G., et al.*: Autologous stem cell transplantation for malignant lymphomas. *Bone Marrow Transplant.*, 1998, 22(Suppl. 4), S104–S106.
- [13] *Sinko, J., Csomor, J., Nikolova, R., et al.*: Invasive fungal disease in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: an autopsy-driven survey. *Transpl. Infect. Dis.*, 2008, 10(2), 106–109.
- [14] *Wagner, L., Lengyel, L., Mikala, G., et al.*: Successful treatment of renal failure caused by multiple myeloma with HLA-identical living kidney and bone marrow transplantation: a case report. *Transplant. Proc.*, 2013, 45(10), 3705–3707.
- [15] *Bensinger, W. I., Clift, R. A., Anasetti, C., et al.*: Transplantation of allogeneic peripheral blood stem cells mobilized by recombinant human granulocyte colony stimulating factor. *Stem Cells*, 1996, 14(1), 90–105.
- [16] *Glucksberg, H., Storb, R., Fefer, A., et al.*: Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation*, 1974, 18(4), 295–304.
- [17] *Rowlings, P. A., Przepiorka, D., Klein, J. P., et al.*: IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease: retrospective comparison with Glucksberg grade. *Br. J. Haematol.*, 1997, 97(4), 855–864.
- [18] *Filipovich, A. H., Weisdorf, D., Pavletic, S., et al.*: National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2005, 11(12), 945–956.
- [19] *Appelbaum, F. R.*: Hematopoietic-cell transplantation at 50. *N. Engl. J. Med.*, 2007, 357(15), 1472–1475.
- [20] *Baccarani, M., Cortes, J., Pane, F., et al.*: Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J. Clin. Oncol.*, 2009, 27(35), 6041–6051.
- [21] *Rezvani, A. R., Sandmaier, B. M.*: Allogeneic hematopoietic cell transplantation for indolent non-Hodgkin lymphoma: indications and outcomes. *Curr. Opin. Hematol.*, 2013, 20(6), 509–514.
- [22] *Deeg, H. J., Bredeson, C., Farnia, S., et al.*: Hematopoietic cell transplantation as curative therapy for patients with myelofibrosis: long-term success in all age groups. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2015, 21(11), 1883–1887.
- [23] *Bacigalupo, A.*: Bone marrow transplantation for acquired severe aplastic anemia. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, 2014, 28(6), 1145–1155.
- [24] *Rashidi, A., Ebadi, M., Colditz, G. A., et al.*: Outcomes of allogeneic stem cell transplantation in elderly patients with acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2016, 22(4), 651–657.
- [25] *Perez, L. E.*: Outcomes from unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Control*, 2011, 18(4), 216–221.
- [26] *Holtick, U., Albrecht, M., Chemnitz, J. M., et al.*: Bone marrow versus peripheral blood allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for haematological malignancies in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2014, (4), CD010189.
- [27] *Gratwohl, A.*: The EBMT risk score. *Bone Marrow Transplant.*, 2012, 47(6), 749–756.
- [28] *Sorror, M. L., Logan, B. R., Zhu, X., et al.*: Prospective validation of the predictive power of the hematopoietic cell transplantation comorbidity index: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2015, 21(8), 1479–1487.
- [29] *Jagasia, M., Arora, M., Flowers, M. E., et al.*: Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood*, 2012, 119(1), 296–307.
- [30] *Luznik, L., Bolaños-Meade, J., Zahurak, M., et al.*: High-dose cyclophosphamide as single-agent, short-course prophylaxis of graft-versus-host disease. *Blood*, 2010, 115(16), 3224–3230.
- [31] *Pavletic, S. Z., Fowler, D. H.*: Are we making progress in GVHD prophylaxis and treatment? *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, 2012, 2012, 251–264.
- [32] *Appelbaum, F. R.*: Measurement of minimal residual disease before and after myeloablative hematopoietic cell transplantation for acute leukemia. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.*, 2013, 26(3), 279–284.

(Masszi Tamás dr.,  
Budapest, Üllői út 26., 1085; Budapest, Pf. 2, 1428  
e-mail: masszi.tamas@med.semmelweis-univ.hu)