

Zásady a rizika hemoterapie

Hana Lejdarová

TTO FN Brno

Katedra laboratorních metod LF MU

1. Zásady hemoterapie

Obecné zásady hemoterapie

Hemoterapie představuje léčbu transfuzními přípravky a krevními deriváty.

- Dodržování indikací - neindikovaná transfuze je kontraindikovaná!
- Poučení pacienta o výhodách a rizicích hemoterapie
- Striktní dodržování stanovených postupů
- Dodržení zásad účelné hemoterapie

Vedlejší účinky hemoterapie

- **Inhibice imunity**
 - Dávka transfundovaných leukocytů
 - Stárí TP
- **Aloimunizace**
 - Anti-ery
 - Anti-HLA
 - Anti-trombo
 - Anti-leu

Erythrocyty

Rozhodnutí o transfuzi

- Příčina anémie
- Tíže anémie
- Doba krvácení a množství ztracené krve
- Schopnost kompenzace
- Výskyt chorob zhoršujících kompenzační mechanismy
- Posouzení volemie u akutní krevní ztráty

Pravděpodobnost náhrady u akutních krevních ztrát

- Nad 25% - pravděpodobná
- 30-40% nutná
- Nad 40% neprodleně

Indikace

Cílem transfuze erytrocytů je zajistit dostatečný přísun kyslíku do orgánů a tkání při zjevné hypoxii způsobené anémií.

- Při klinických projevech anémie
- Akutní ztráta krve
- Selhání kostní dřeně
- Chronické choroby

Indikace pro jednotlivé typy erytrocytů

- **Ery deleukotizované**
 - bez indikačních omezení
- **Ery ozářené** – pacienti se sníženou nebo defektní imunitou
 - Vrozené imunodeficity
 - Transplantace krvetvorných buněk
 - Vysokodávkovaná CHT
 - Novorozenci a nedonošené děti
 - HLA shodné TP
- **Ery promyté**
 - opakovaná těžká alergická reakce
 - selektivní IgA deficit s anti-IgA protilátkami

Trombocyty

Indikace

- Trombocytopenie či trombocytopatie
- Profylaktické podání jako prevence krvácení
- Léčebné podání v případě krvácení

CCI = vzestup tro po TRF x povrch těla/počet tro v TP

- Zvýšení počtu trombocytů je definováno CCI indexem – hodnoty CCI hodinu po transfuzi mají dosahovat hodnoty 10
- Refrakterita na léčbu trombocyty = snížená až chybějící odpověď na léčbu trombocyty, CCI < 7,5
 - Imunní 15% - způsobena anti-HLA nebo anti-tro protilátkami
 - Neimunní 85%

Srovnání trombocytů z aferézy a z plné krve

| | Aferetické trombocyty | Směsné trombocyty z BC |
|-------------------------------|-----------------------|------------------------|
| Nežádoucí reakce u dárce | ↑ | ↓ |
| Obsah trombocytů | bez rozdílu | bez rozdílu |
| Obsah leukocytů | bez rozdílu | bez rozdílu |
| Obsah plazmy od 1 dárce | ↑ | ↓ |
| Obsah erytrocytů | ↓ | ↑ |
| FNHTR | bez rozdílu | bez rozdílu |
| Alergická reakce | bez rozdílu | bez rozdílu |
| Bakteriální kontaminace | bez rozdílu | bez rozdílu |
| Aloimunizace/refrakterita | bez rozdílu | bez rozdílu |
| Vzestup trombocytů u příjemce | bez rozdílu | bez rozdílu |
| Cena | ↑ | ↓ |

Podání jinoskupinových trombocytů

U urgentního krvácení je účinnost jinoskupinových transfuzí srovnatelná:

- rychlá konzumpce trombocytů při tvorbě primární zátky
- vliv anti-A/-B se při krvácení nestihne uplatnit
- dodržení RhD shody je rovněž méně významné

Hlediska kompatibility trombocytů

Shoda v AB0 protilátkách – zkrácené přežití trombocytů v cirkulaci - interakce AB0 protilátek příjemce s antigeny na trombocytech.

Př.: trombocyty A+, příjemce 0+

Shoda v AB0 antigenech – riziko hemolýzy zejména u trombocytů v plazmě, u trombocytů v PAS snížený titr AB0 protilátek (bezpečný titr anti-A/-B < 32).

Př.: trombocyty 0+, příjemce A+

Plazma

Indikace

- Krvácení při DIC
- Krvácení při získaném nedostatku koagulačních faktorů (V,XI,XIII)
- TTP
- Výměnná plazmaferéza
- Krvácení při deficitu vit. K
- Masivní krevní ztráty

Plazma není indikována

- jako volumoexpander
- pro zvýšení koloidního a osmotického tlaku
- jako substituce imunoglobulinů
- jako parenterální výživa

Granulocyty

- Omezené indikace: neutropenie $< 0,5 \times 10^9/l$ se současnými projevy sepse neodpovídající na léčbu ATB a antimykotiky
- ABO shoda
- Test kompatibility (velká příměs erytrocytů)
- VŽDY ozářit!
- Z aferézy po stimulaci dárce filgrastimem (G-CSF) v dávce 5-10 ug/kg nebo z plné krve

Masivní transfuze

- Cíle léčby:
 - Udržení perfuze a okysličení tkání – infuze krystaloidů a koloidů
 - Zástava krvácení – chirurgická intervence
 - Korekce koagulopatie – PCC, fibrinogen, plazma, apod.
 - Substituce krevní ztráty TP

Masivní transfuze - definice

- Náhrada ztráty ***jednoho krevního objemu během 24 hodin*** (cca > 10 T.U. erytrocytů)
- Náhrada ztráty ***50 % krevního objemu během 2 – 3 hodin*** (cca > 5 T.U. erytrocytů)
- Pokračující krevní ztráta ***> 150 ml/min.***

Kroky k zajištění masivní transfuze

- **Rámcový odhad krevních ztrát**
- **Předpoklad vývoje v nejbližších hodinách**
- **Konzultace s transfuziologem**
 - ověření možností krevní banky v dané krevní skupině
 - stanovení optimálního postupu v dané situaci
 - průběžná výměna informací o aktuálním stavu pacienta a stavu skladů TP

Organizace urgentní hemoterapie ve FN Brno

Oddělení urgentního příjmu disponuje vlastní krevní bankou:

- 4x erytrocyty 0 RhD neg., Kell neg.
- 6x plazma AB
- 6x konc. protomb. komplexu 500j
- 6x fibrinogen 1g

- *monitoring pod kontrolou TTO*
- *průběžná obměna*




Nedostatek skupinově shodných TP – jak účelně postupovat?

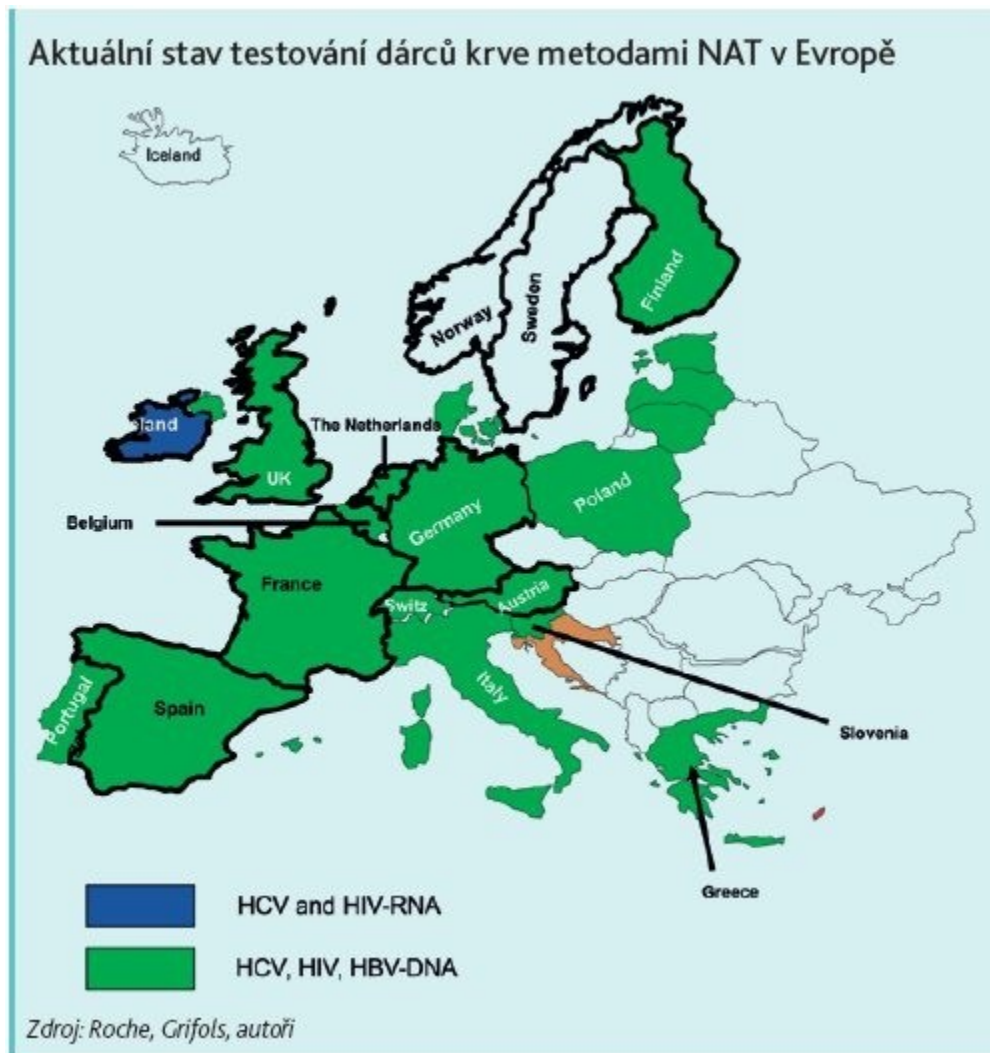
- **Nelze-li zajistit ABO shodu**
 - ABO neshodné aplikovat v úvodu v době pokračujících krevních ztrát
 - ABO shodné v rezervovat pro stabilizaci pacienta po zvládnutí ŽOK
- **Nelze-li zajistit RhD shodu**
 - Erytrocyty:
 - riziko imunizace 85% \Rightarrow aplikace anti-D profylaxe
 - za 2-4 M přešetření antierytrocytových protilátek
 - Trombocyty:
 - riziko imunizace 1,44 % \Rightarrow doporučeno podání anti-D profylaxe u dětí, mladistvých a žen ve fertilním věku

2. Rizika hemoterapie

Bezpečnost hemoterapie v ČR

- Neodpovídá standardu vyspělých zemí.
 - Ovlivněno ekonomickou situací českého zdravotnictví a decentralizací transfuzní služby.
- 
- Testování infekcí v ČR povinné jen sérologicky
 - NAT (PCR) jen ve dvou centrech (FN Brno, ÚVN)
 - Nebylo dosud docíleno plošné deleukotizace TP
 - Deleukotizovanými produkty je léčena pouze 1/3 pacientů

Bude v ČR zaveden povinný screening dárců krve metodami NAT? Medical Tribune 06/2016 04.04.2016 14:54 Zdroj: Medical Tribune
Autor: Pplk. MUDr. Miloš Bohoněk, Ph.D., MUDr. Eva Tesařová, Ing. Ludmila Landová, Ph.D., RNDr. Eva Křížová, Ph.D.



Povinná vyšetření odebrané krve

Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components, 18th ed. Strasbourg: Council of Europe Pub., 2015

Vyhláška MZ ČR č. 143/2008 Sb., o stanovení bližších požadavků pro zajištění jakosti a bezpečnosti lidské krve a jejích složek (vyhláška o lidské krvi).

- **Infekční markery** – jen sérologické stanovení, NAT testování infekcí pouze ve FN Brno a ÚVN
 - HBV
 - HCV
 - HIV
 - Syfilis
- **Imunohematologie**
 - Krevní skupina
 - Screening antierytrocytárních protilátek

Velká část komplikací vázána na:

- **Leukocyty** – řešení: in-line de leukotizace, ozáření
- **Plazmu** – řešení: použití náhradních roztoků, promytí

Trendy v přípravě TP

- a) **Snížit riziko přenosu infekcí**
 - NAT testování dárců krve
 - výběr dárce
- b) **Snížit počet reziduálních leukocytů**
 - deleukotizace
- c) **Odstranit přebytečnou plazmu**
 - použití náhradních roztoků
- d) **Restriktivní transfuzní politika**
 - účelná hemoterapie
 - náhrada plazmy koncentráty koagulačních faktorů

a) NAT testování

- Významné zkrácení diagnostického okna
- Diagnostické okno sérologických testů:
 - HIV 2–3 týdny
 - HBV 4–6 týdnů
 - HCV 2–6 měsíců
- NAT testování zkrátí diagnostické okno:
 - HIV o 7–9 dnů
 - HBV o 25–30 dnů
 - HCV o 59–65 dnů

a) NAT testování

- Významné zkrácení diagnostického okna
- Diagnostické okno sérologických testů:
 - HIV 2–3 týdny
 - HBV 4–6 týdnů
 - HCV 2–6 měsíců
- NAT testování zkrátí diagnostické okno:
 - HIV o 7–9 dnů
 - HBV o 25–30 dnů
 - HCV o 59–65 dnů

b) deleukotizace

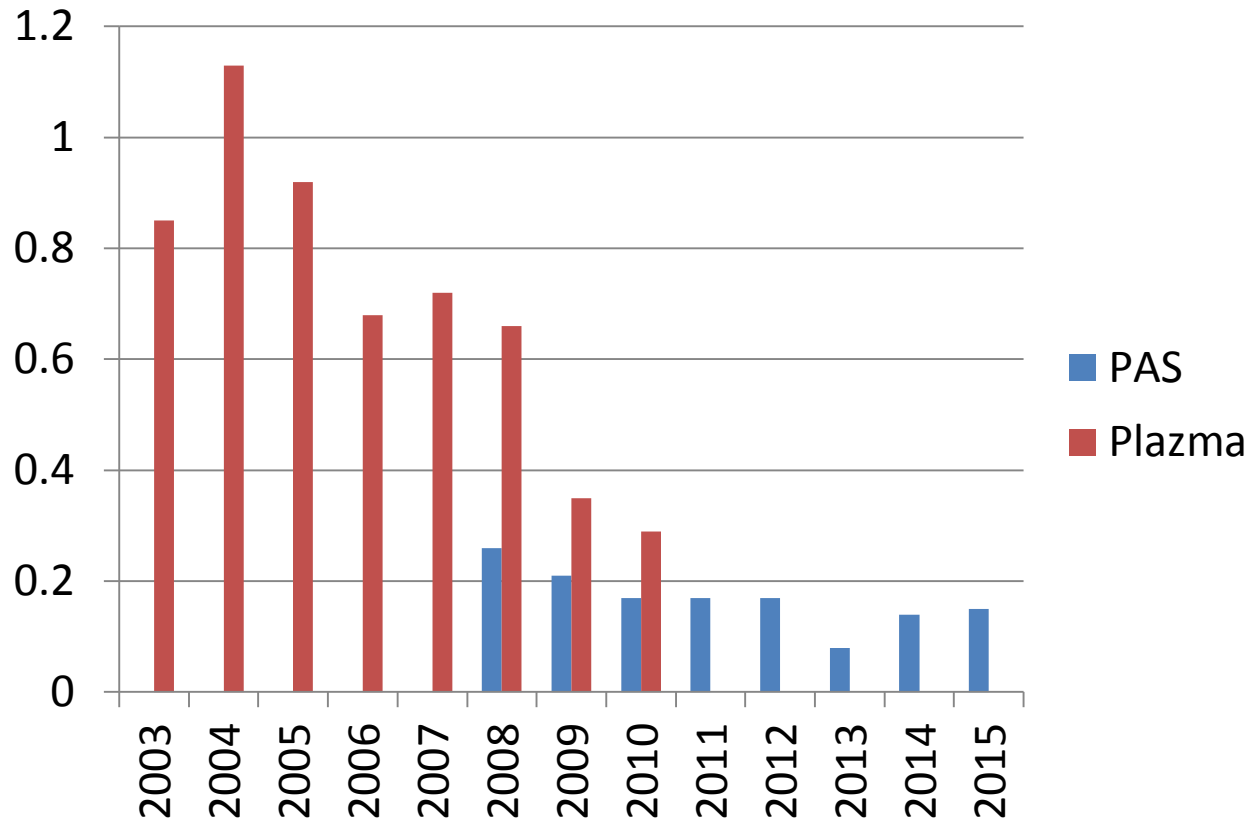
Srovnání potransfuzních reakcí v ČR

Opatření obecné povahy 01 - 15

| | 2012 | 2013 |
|-------------------------------|--------|--------|
| Nedeleukotizované erythrocyty | 0,100% | 0,129% |
| Deleukotizované erythrocyty | 0,078% | 0,088% |

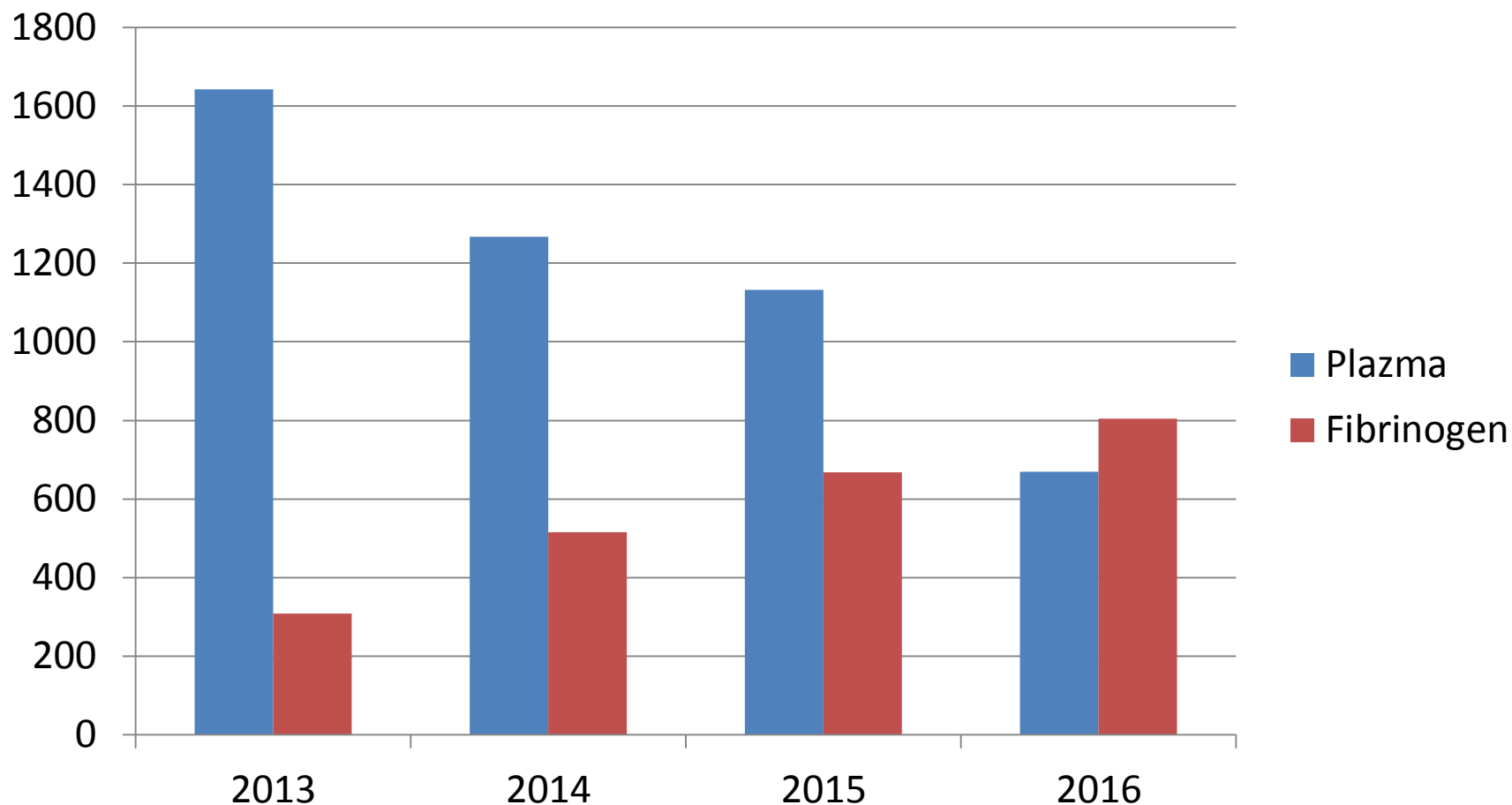
c) použití náhradních roztoků

Výskyt potransfuzních reakcí (%) v závislosti na použití náhradních roztoků u trombocytů ve FN Brno



d) restriktivní transfuzní politika

Spotřeba plazmy a fibrinogenu: KARIM FN Brno



Transfuze od pokrevních příbuzných se obvykle nedoporučují pro:

- **Vyšší riziko TA-GvHD**
 - Podobnost HLA systémů dárce a příjemce komplikuje transfuzi.
 - Lymfocyty dárce nemusí být imunitním systémem příjemce včas rozpoznány jako cizorodé.
 - Může dojít k jejich neřízené proliferaci a rozvoji TA-GvHD.
- **Paradoxně nižší spolehlivost dárce**
 - Ztráta anonymity zvyšuje riziko cíleného zatajení důležitých informací o zdravotním stavu
 - Rozhodnutí darovat krev není zcela dobrovolné, ale “pod tlakem“

Indikace pro podání transfuze od dárce příbuzného s příjemcem:

- **Vzácná protilátka proti erytrocytům u příjemce**
 - typicky protilátky proti tzv. “common“ antigenům s vysokou frekvencí výskytu > 99 % v populaci
- **Nutnost HLA shody mezi dárce a příjemcem**
 - refrakterita pacienta na podání trombocytů
- **Odběr granulocytů s nutností stimulace dárce růstovými faktory**
 - stimulace růstovými faktory je spojena s určitou mírou rizika pro dárce, proto se upřednostňují zainteresovaní dárce z řad příbuzných pacienta

Potransfuzní reakce:

Podle časového průběhu:

- **Akutní** – do 24 hodin od aplikace transfuze
- **Pozdní** – s odstupem několika dní až týdnů

Podle klinického průběhu:

- **Lehká** – lehký klinický průběh
- **Závažná** – má za následek poškození zdraví, ohrožení života nebo smrt pacienta

Procesní chyby – častá příčina

- Záměna vzorku
- Chyba v identifikačních údajích
- Chyba při vyšetření KS
- Záměna TP
- Nedodržení zásad SVP
- Nedodržení obecně platných postupů pro podání transfuze

Akutní hemolytická

- Příčina:
 - Po podání inkompatibilního TP – nejčastěji jsou příčinou administrativní chyby!
 - Neimunní příčina – hemolýza ery při poškození teplem nebo chladem, mechanicky, bakteriální kontaminace TP
- Klinické příznaky:
 - Třesavka, horečka, bolest v zádech nebo na hrudi, tachykardie, hypotenze, šok, úzkost, zvracení, kašel
- Diagnóza:
 - Zvýšení hladiny bilirubinu a LDH, hemogloginemie, snížení hladiny haptoglobinu, hemoglobinurie, ověření KS pacienta i z vaku, pozitivní PAT, pozitivní výsledek zkoušky kompatibility
- Léčba:
 - Protišoková léčba, zajištění relálních funkcí (forsírovaná diuréza, hemodialýza), prevence DIC, zajištění vitálních funkcí

Pozdní hemolytická

- **Příčina:**
 - Pacient byl imunizován v minulosti – důsledek sekundární imunitní odpovědi na opakovanou expozici erytrocytovým antigenům, proti kterým má pacient vytvořenu aloprotilátku
- **Klinické příznaky:**
 - Horečka, žloutenka, anémie v odstupu 5 až 14 dnů – extravaskulární hemolýza, selhání ledvin méně často
- **Diagnóza:**
 - Anémie, vzestup bilirubinu, LDH, pokles haptoglobinu,, hemoglobinurie, pozitivní PAT, průkaz antierytrocytární protilátky
- **Léčba:**
 - Symptomatická, transfuze ery bez antigenu, proti kterému je vytvořena protilátka
- **Prevence: dodržení bezpečných postupů**

Febrilní nehemolytická

- Příčina:
 - Patří k nejčastějším, způsobena mediátory a cytokiny z leukocytů nebo anti-HLA protilátkami
- Klinické příznaky:
 - Horečka, třesavka , zimnice obvykle do 30-60 minut od zahájení transfuze
- Diagnóza:
 - Zvýšení tělesné teploty o nejméně 1°C. Příznaky FNHTR se mohou vyskytovat i u závažných potransfuzních reakcí – dif.dg. akutní hemolýza, bakteriémie, TRALI
- Léčba:
 - Antipyretika dle potřeby
- Prevence = deleukotizace TP (v zemích , kde byla zavedena plošná deleukotizace se výskyt FNHTR významně snížil).

Bakteriálně toxická

- Příčina:
 - Bakteriální kontaminace TP
 - Nejdéle známé riziko hemoterapie – nejvyšší u trombocytů, které se skladují při pokojové teplotě
- Klinické příznaky:
 - Horečka, zimnice, zvracení, průjem, tachykardie, hypotenze, šok
- Diagnóza:
 - Vyšetření hemokultury, sterilita TP
 - Bakteriální kontaminaci vyloučit vždy u závažných reakcí s horečkou a hypotenzí
- Léčba:
 - symptomatická léčba, antibiotika
- Prevence: vizuální kontrola TP, striktní dodržení podmínek pro skladování

Alergická a anafylaktická

- Příčina:
 - Nejčastěji po TP s obsahem plazmy
 - Specifické protilátky proti plazmatickým bílkovinám v TP
 - Anafylaxe – u pacientů se selektivním IgA deficitem s anti-IgA
- Klinické příznaky:
 - Kopřivka, svědění, zvracení, průjem, hypotenze, šok, dušnost
- Diagnóza:
 - u opakovaných těžkých průběhů vyšetřit hladinu IgA
- Léčba:
 - symptomatická léčba alergických projevů
- Prevence: promytí TP u těžkých reakcí, antihistaminika, kortikoidy

TRALI (Transfusion Related Acute Lung Injury)

- Příčina:
 - Přítomnost anti-HLA nebo anti-HNA v plazmě dárce, méně často příjemce. Leukocyty adherují k endotelu plicních kapilár – obstrukce plicní mikrocirkulace – rozvoj ARDS
- Klinické příznaky:
 - Horečka, hypotenze, respirační selhání s oboustrannými plicními infiltráty do 6 hodiny po aplikaci, nejsou známky oběhového přetížení
- Diagnóza:
 - Saturace O₂, předozadní rtg plic, anti-HLA nebo anti-HNA protilátky
- Léčba:
 - Oxygenoterapie, umělá plicní ventilace, deleukotizované TP
- Prevence: vyřazení plazmy od žen z klinického použití

TRALI

Před transfuzí



Po transfuzi



TA – GvHD (Transfusion-associated Graft versus Host disease)

- **Příčina:**
 - Raritní, často fatální
 - Proliferace imunokompetentních dárcovských lymfocytů v těle imunokompromitovaného příjemce
 - Riziko příbuzeneckých transfuzí
- **Klinické příznaky:**
 - Horečka, erytém, zvracení, průjmy, lymfadenopatie, hepatopatie, pancytopenie za 4 – 30 dnů po transfuzi
- **Diagnóza:**
 - Biopsie typická pro GvHD a průkaz chimérismu lymfocytů příjemce s dárcovskými lymfocyty
- **Prevence: ozáření, nepodávat transfuze od pokrevních příbuzných**

TACO (transfusion associated circulatory overload)

- Příčina:
 - Po velkoobjemových transfuzích – vznik akutní hypervolemie
- Klinické příznaky:
 - Dušnost, kašel, akutní plicní edém, bolest hlavy, tachykardie, cyanóza, srdeční selhání do 12 hodin po aplikaci
- Diagnóza:
 - Rozvoj akutní dušnosti s poklesem saturace O₂, typický rtg obraz kardiální dekompenzace
- Léčba:
 - Oxygenace, diuretika
- Prevence: dodržet rychlost podání 2-4ml/kg tělesné hmotnosti pacienta za hodinu, u rizikových 1ml/kg

Hypotermie

- Tělesná teplota klesá na 32 – 34°C
- Nejčastěji souvislost s masivními transfuzemi
- Prevence: ohřátí TP

Hyperkalemie

- Abnormální zvýšení hladiny kalia po transfuzi
- Po rychlém podání erytrocytů (nad 60ml/min.)
- Roli hraje i stáří erytrocytů – vyšší obsah drasíku je ve starých a ozářených erytrocytech

Potransfuzní purpura

- Příčina:
 - Specifické protilátky proti trombocytům (nejčastěji anti-HPA 1a)
- Klinické příznaky:
 - Trombocytopenie, krvácivost, závažná potransfuzní reakce
- Diagnóza:
 - Průkaz specifických antitrombocytárních protilátek
- Léčba: IVIG

Potransfuzní hemosideróza

- Přetížení železem po dlouhodobé aplikaci transfuzí
- hemosiderin = feritin agregovaný do větších komplexů, ukládá se v parenchymatózních orgánech
- 1 T.U. obsahuje cca 230mg elementárního železa

TANEC

Transfusion-associated necrotising enterocolitis

- Příčina:
 - Náhlé zvýšení viskozity krve po transfuzi může vést u novorozence k nízké perfuzi GIT a ischemii střevní stěny s rozvojem NEC
 - Nízká perfuze GIT interferuje s enterálním příjmem
- Klinické projevy: do 48 hodin po podané transfuzi
 - Příznaky systémové: teplotní nestabilita, letargie, ventilační zhoršení, hypotenze, intolerance stravy
 - Příznaky břišní: distenze střevních kliček, meteorismus, rezidua v žaludku, zvracení, krev ve stolici
- Diagnóza: sonografický + rtg nález, elevace markerů zánětu (CRP, IL-6), leukocytóza, trombocytopenie, metabolická acidóza
- Prevence: restrikce stravy během podání transfuze signifikantně snižuje výskyt TANEC!

TANEC

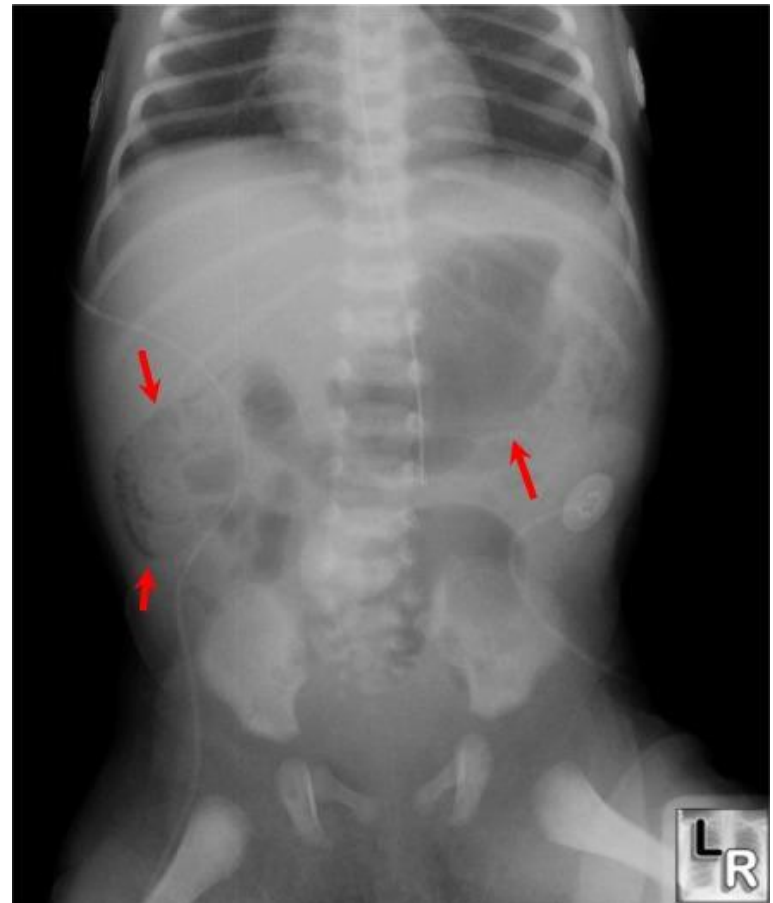


TANEC

PNEUMOPERITONEUM



PNEUMATOSIS INTESTINALIS



Materiál pro vyšetření potransfuzní reakce

- Vzorek pacienta před transfuzí
- Vzorek pacienta po transfuzi
- Vak se zbytkem TP
- Vyplněné hlášení o potransfuzní reakci

Závěr

- Dodržovat stanovené postupy
- Prověřovat indikace pro podání TP
- Zvažovat a indikovat bezkrevní postupy
- Fungující mezioborová spolupráce
- Řídit se pravidlem: Neindikovaná transfuze je kontraindikovaná!