

# 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 substitute 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.***

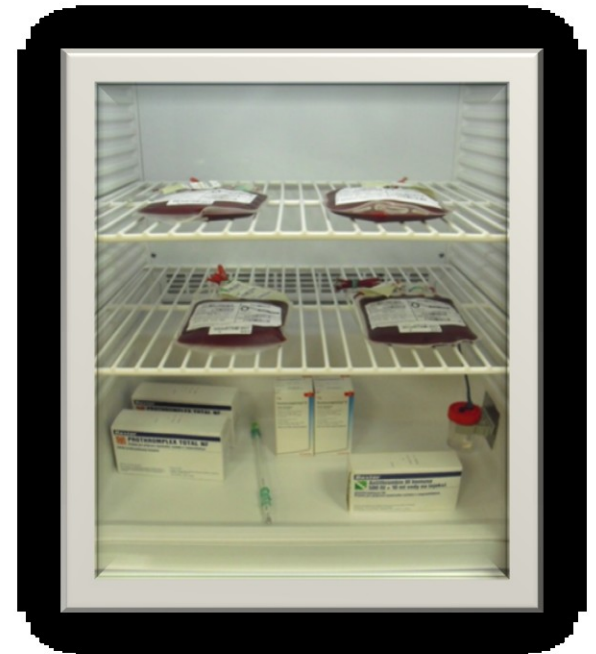
# Kroky k zajištění masivní transfuze

- **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 500
- 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

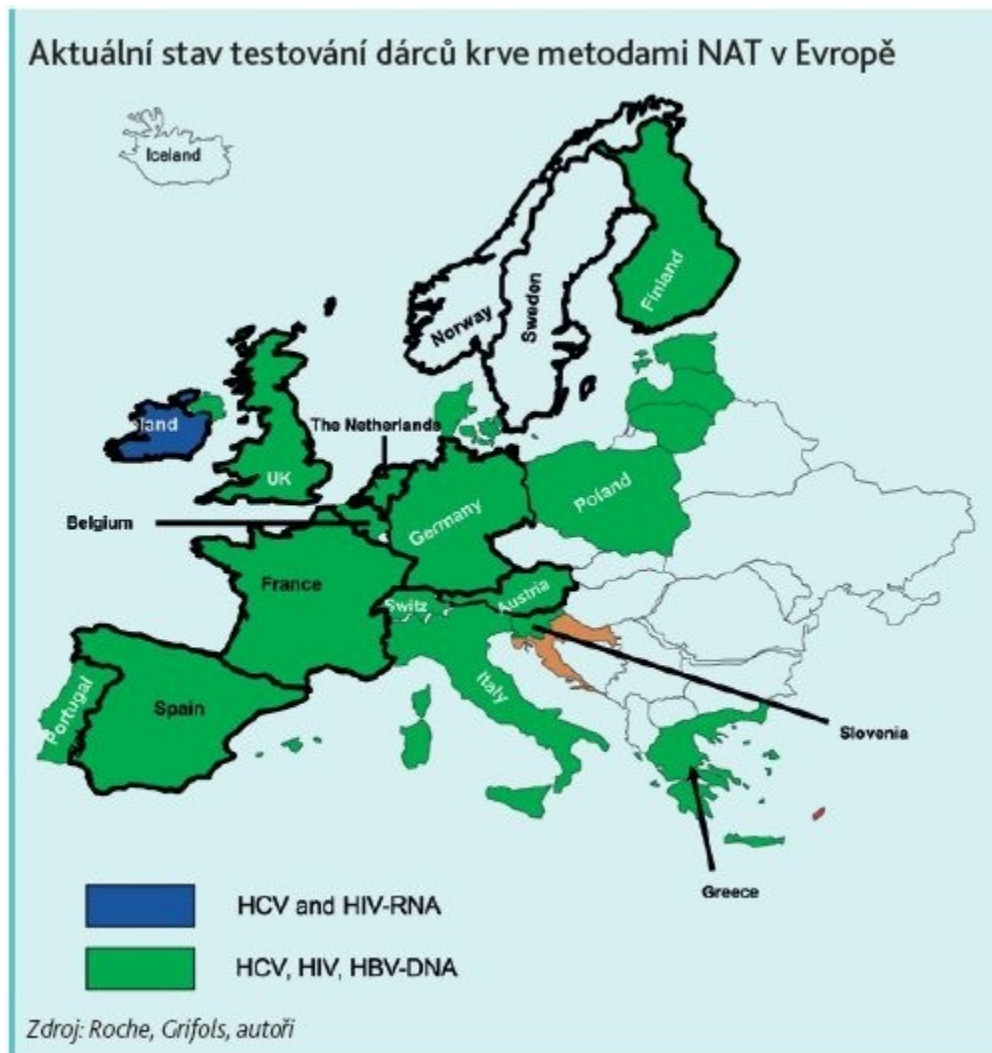


## **2. Rizika hemoterapie**

# *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

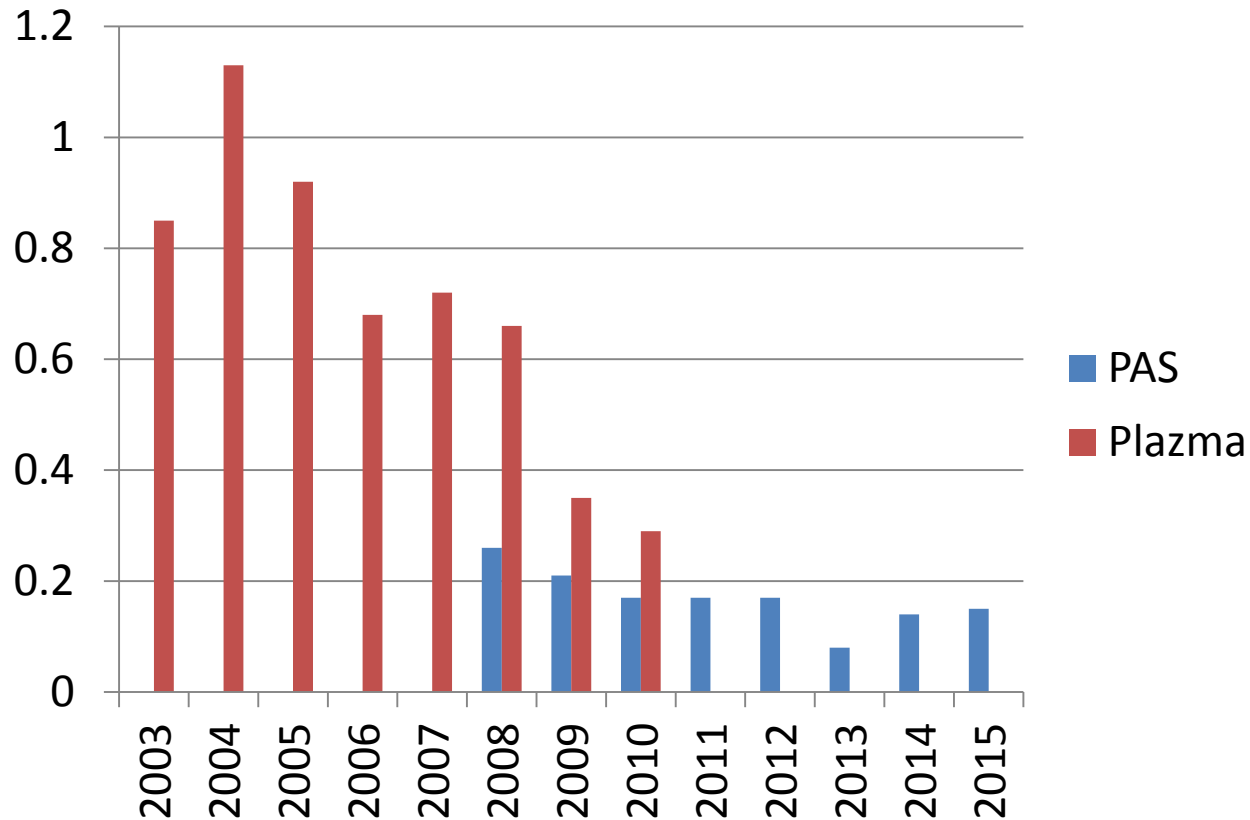
# Srovnání potransfuzních reakcí v ČR

*Opatření obecné povahy 01 - 15*

	2012	2013
Nedeleukotizované erytrocyty	0,100%	0,129%
Deleukotizované erytrocyty	0,078%	0,088%

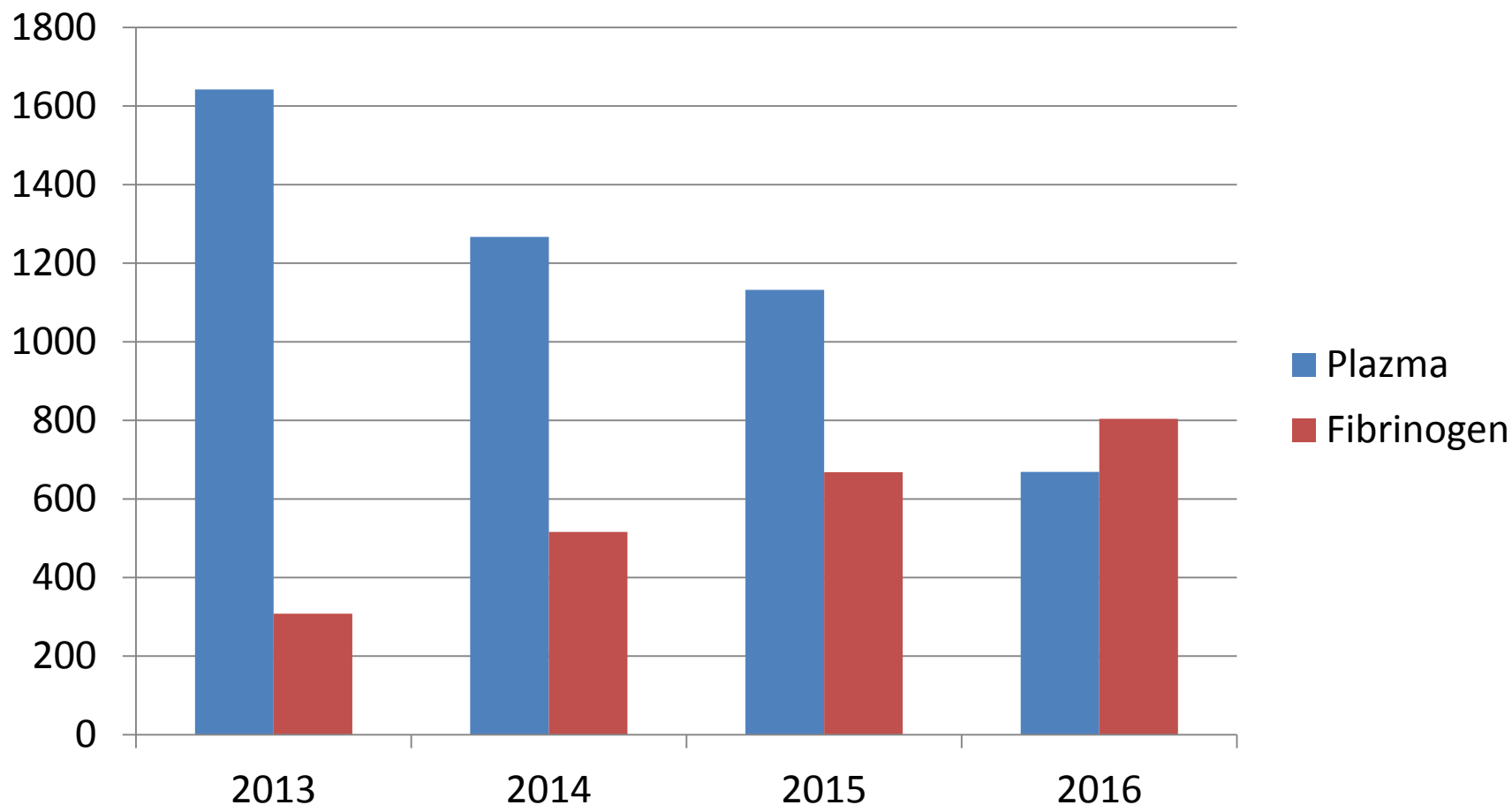
# c) použití náhradních roztoků

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 O<sub>2</sub>, 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 O<sub>2</sub>, 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

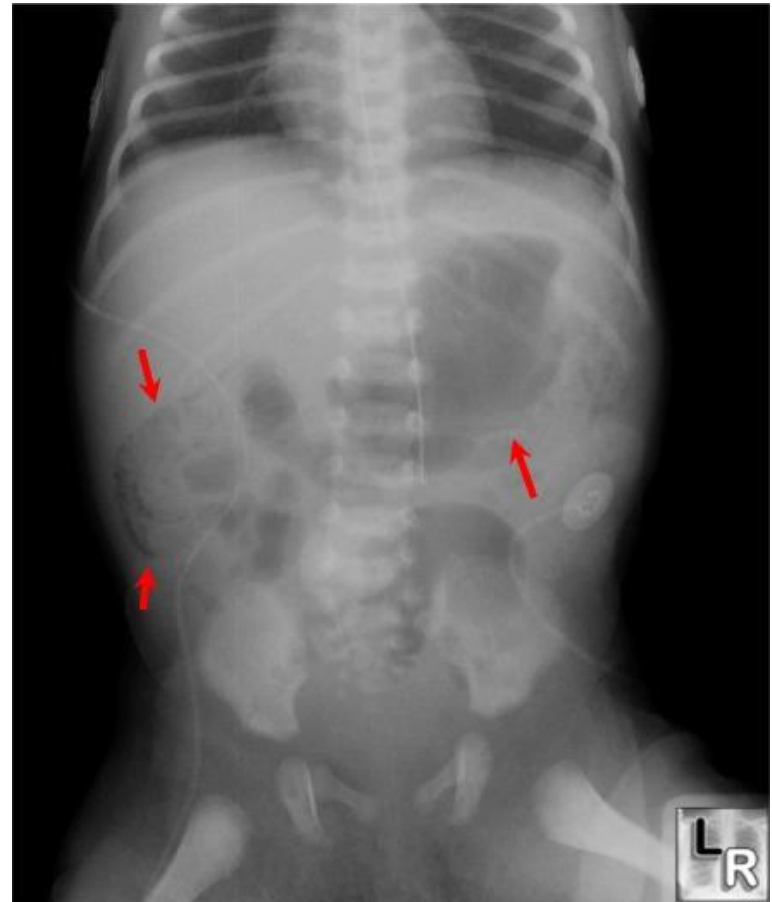


# **TANEC**

**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!