

Transzfúziós javallatok- Vörösvérsejt és thrombocyta pótlás irányelvei

**Krónikus anaemiák, haematológiai betegségek transzfúziós
kezelése, restriktív elvek a transzfuziológiában
2020.április**

**Dr. Marton Imelda
SZTE ÁOK Transzfuziológiai tanszék
SZTE ÁOK II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ
Hematológia**



**Krónikus anaemiák, haematológiai betegségek
transzfúziós kezelése, restriktív elvek a
transzfuziológiában**

Dr. Marton Imelda

SZTE ÁOK II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ
Hematológia

SZTE ÁOK Transzfuziológiai tanszék



A scanning electron micrograph showing several red blood cells, which appear as smooth, rounded spheres with a bumpy texture. In the center, two malaria parasites are visible, appearing as irregular, flattened structures with internal yellowish-green components. The background is a dark, reddish-brown color.

*Az anemia tünet,
melynek hátterében betegséget kell keresni.*

Anaemiák osztályozása

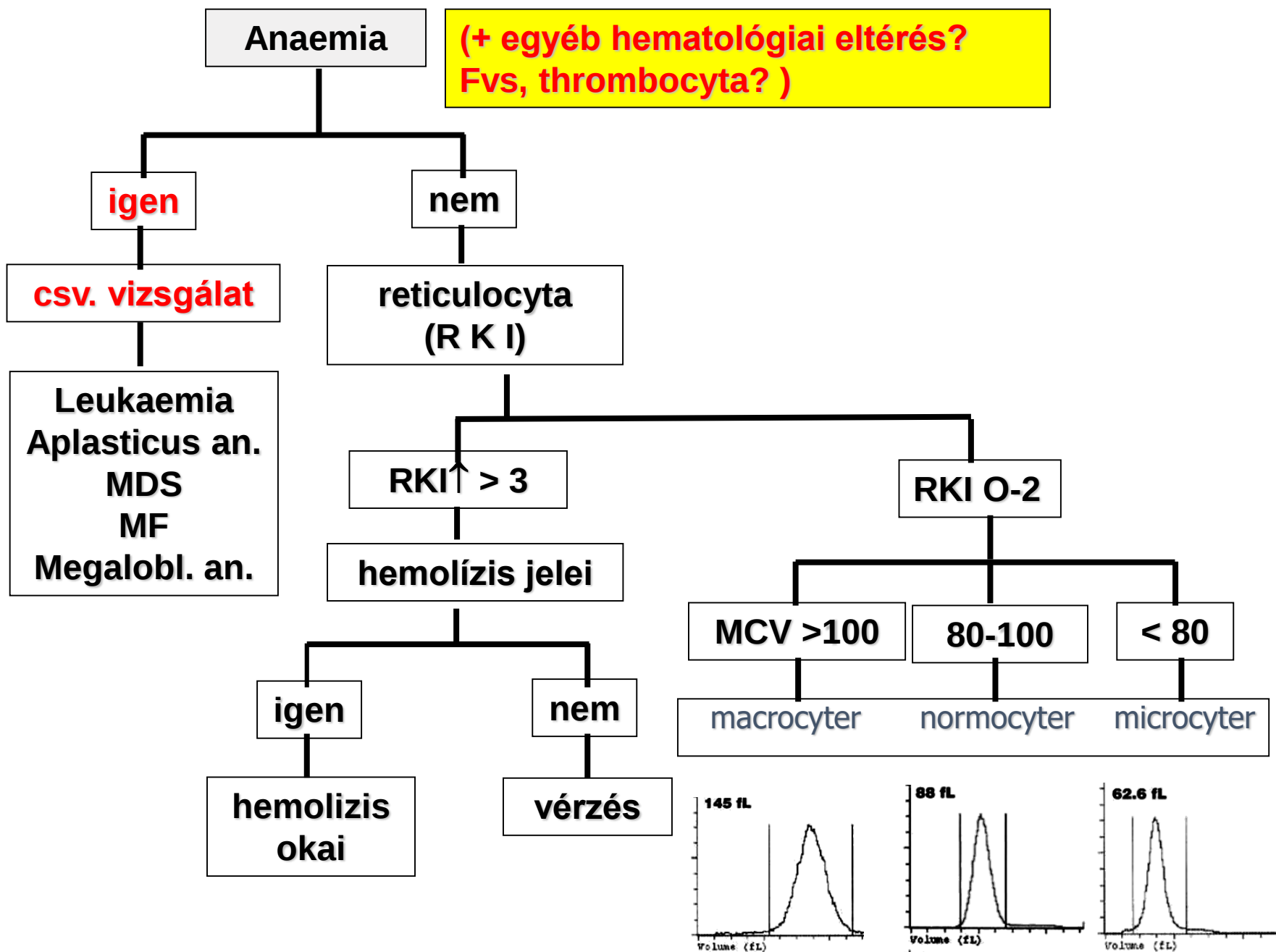
Anaemia okai

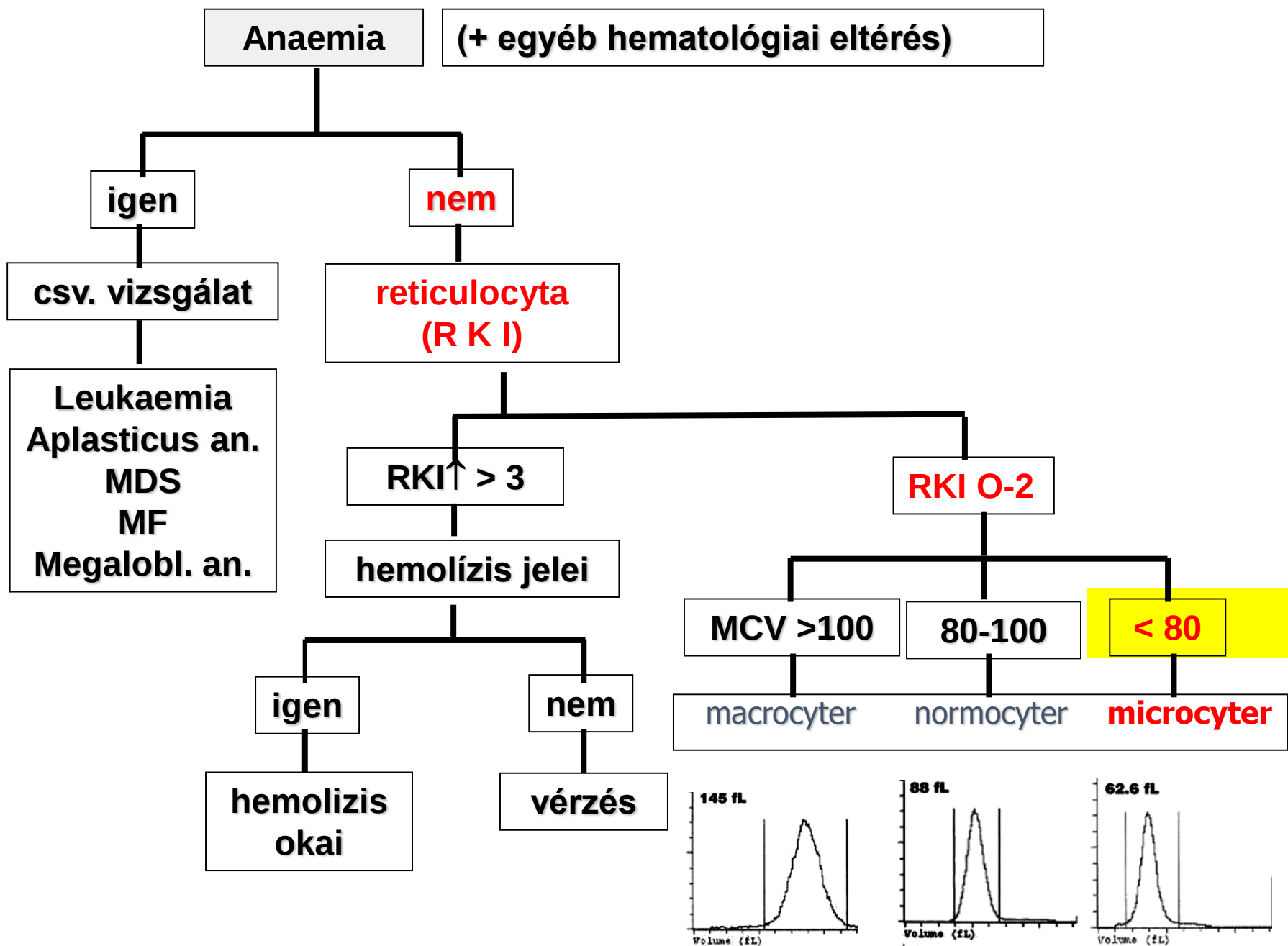
- Csökkent termelés
- Fokozott pusztulás
(haemolízisek)
- Vérzés
- Megváltozott eloszlás
 - terhesség,
 - sequestratio a megnagyobbodott lépben : hypersplenia

Anaemia formái MCV alapján

- Microcyter
 - Hem szintézis zavara
 - Globin szintézis zavara
- Macrocyter
 - DNS szintézis zavara
 - Fokozott erythropoezis
- Normocyter
 - Csontvelői betegség
 - Másodlagos anaemiák







Microcyter anaemiák

- HEM szintézis zavara

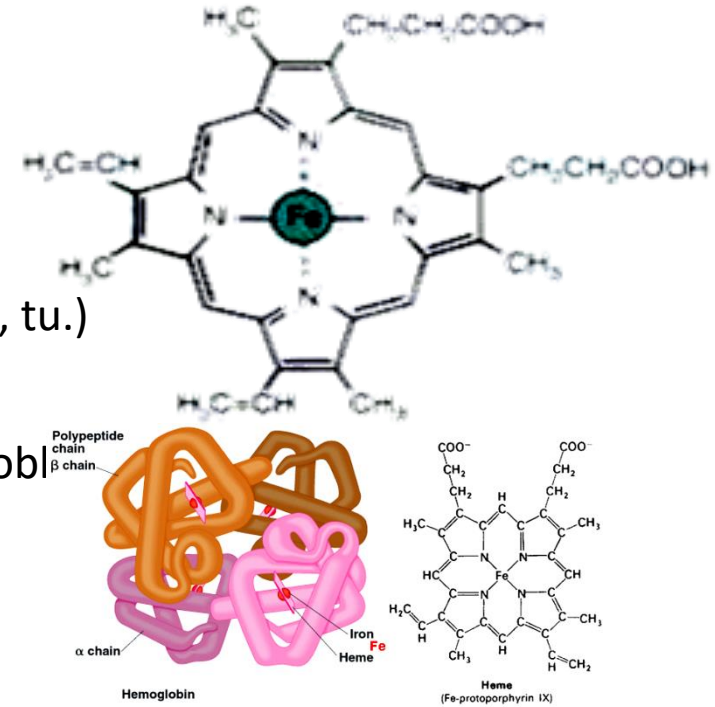
- Primer vashiány

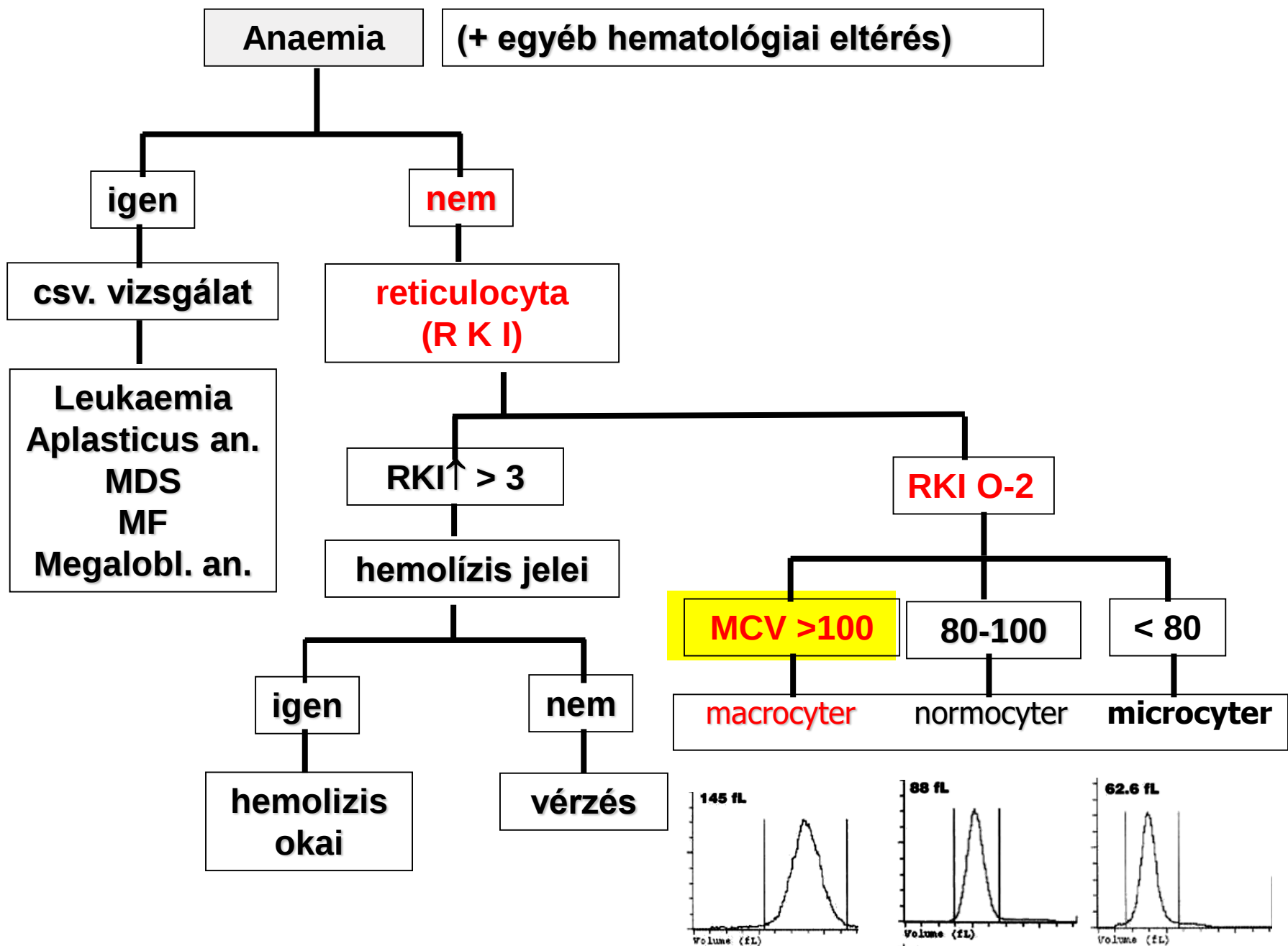
- Vas mobilizáció zavara (Idült betegség, tu.)

- Protoporfirin szintézis zavara (Sideroblast anaemia)

- GLOBIN szintézis zavara

- Thalassaemia



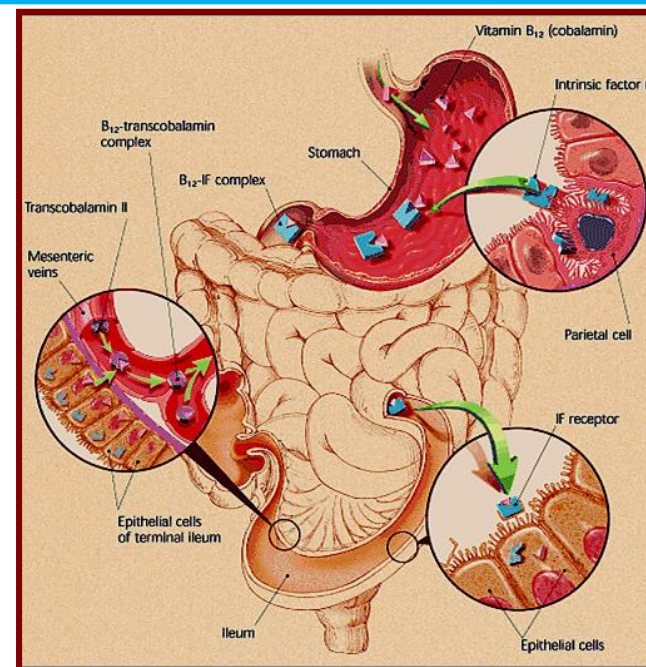


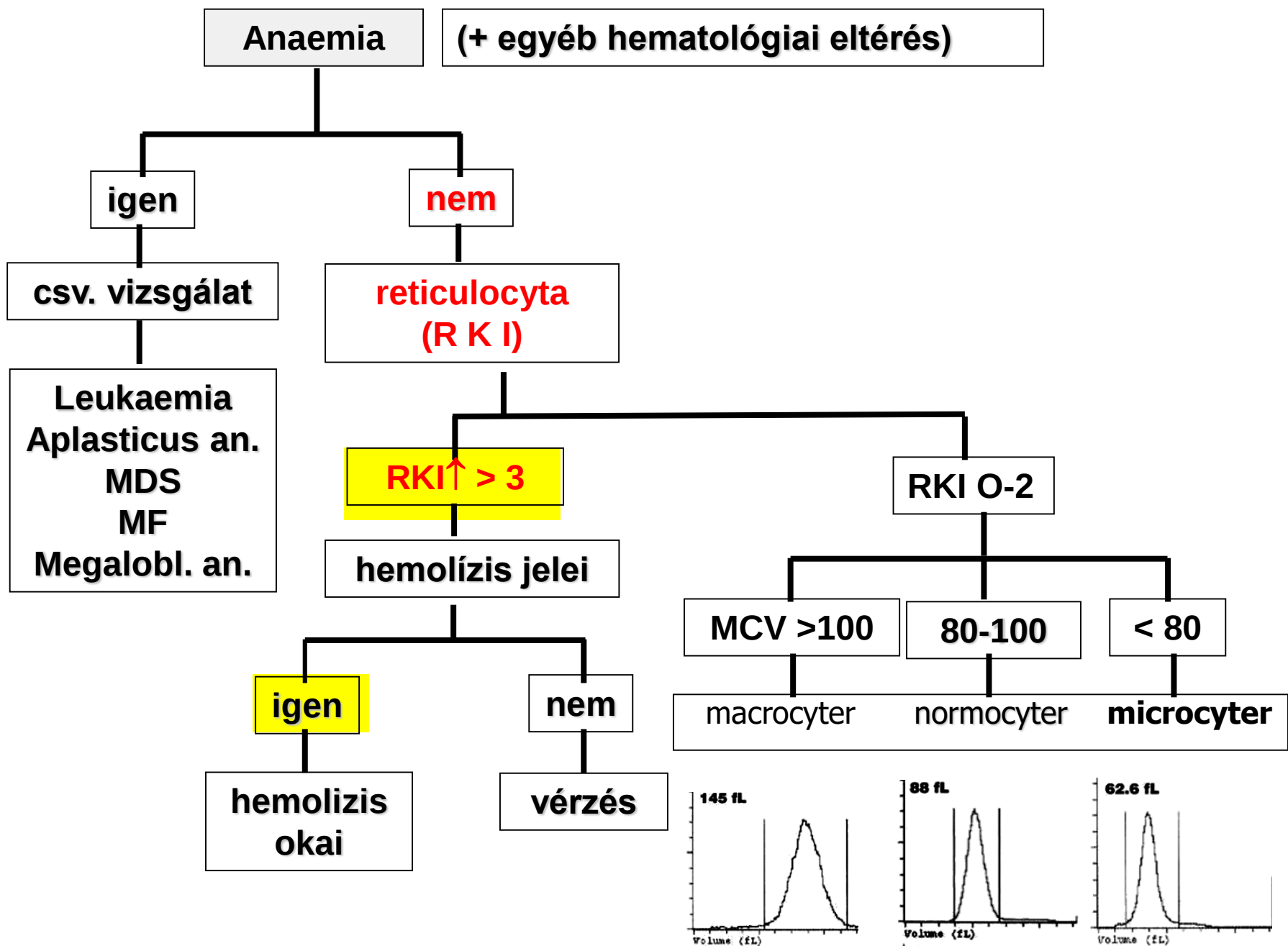
Macrocyter anaemia okai

- **Megaloblasztos anaemia**

(B12-hiány, spec. forma: anaemia
perniciosa,
folsav hiány)

- Alkohol
- Májbetegség
- Hypothyreosis
- Gyógyszer (antikonvulzív, antivirális szer)
- Haemolyticus anaemia
- Idiopathias (krónikus tüdőbetegség,
dohányzás, terhesség)





Hemolitikus anaemia okai



ÖRÖKLETES

- MEMBRÁN EREDETŰ
 - Örökletes sphaerocytosis
 - Örökletes ellyptocytosis



- ANYAGCSERE EREDETŰ
 - G6PD hiány
 - Piruvat kináz hiány

- HEMOGLOBIN EREDETŰ
 - HbS
 - HbC
 - Instabil Hgb



SZERZETT

- IMMUN EREDETŰ
 - Autoimmun
 - Alloimmun
 - Gyógyszer indukált
- VVT. FRAGMENTÁCIÓS Sy.
 - Szívbillentyű, artériás graft
 - Mikroangiopathias (TTP/HUS/DIC)
 - MARSCH (menetelési) hemoglobinuria
 - Infekciók
 - Kémiai és fizikai tényezők
 - Szekunder
 - PNH



Transzfúziós indikációt befolyásoló tényezők

- Anaemia mértéke
- Kialakulás gyorsasága
 - Akut
 - Krónikus
- Társbetegségek



Mikor?

Transzfúzió indikációi



Vörösvérsejt transzfúzió indikációja

Standard indikáció

- Klinikai tüneteket okozó anaemia kezelése
- O₂ szállító kapacitás helyreállítása vérzésben

Spec. indikációk:

Vörösvérsejt csere pl. súlyos UHB-ben

Általában NEM indokolt

- Hiány anaemiák
 - Fe hiányos
 - Folsav
 - B12
- } anaemiák



Anémia - transzfúziós trigger

- ◆ $\text{Hb} < 70 - 90 \text{ g/l}$
- ◆ tünetmentes anémia esetén a perioperatív transzfúzió általában szükségtelen
- ◆ ha a szimptómák nem vizsgálhatók – kiegészítő vizsgálatok nem informatívak – az anémia mérsékelt/súlyos fokú - transzfúzió szükséges lehet (vvs mennyisége a beteg korától, testsúlyától az anémia mértékétől , tüneteitől nagyban függ)



Anémiára utaló tünetek és eltérések *normovolémia esetén*

- ◆ tachycardia
- ◆ dyspnoe
- ◆ EKG: újkeletű iszkémiára utaló változások: ST depresszió vagy eleváció, negatív T hullám, ritmuszavar,
- ◆ mellkasi fájdalom,
- ◆ orthostaticus hypotensio
- ◆ sápadtság - arc, körömágy, hűvösebb kéz/láb
- ◆ fáradékonyság, gyengeség, insomnia, feledékenység, mentális zavarok, fejfájás
- ◆ szédülés, étvágytalanság
- ◆ krónikus vashiány: „nyugtalan láb”, haj-hullás,
- ◆ **centrális vénás oxigénszaturáció (ScvO₂) < 70%**

◆ nagyon súlyos anémia:

- vérnyomáscsökkenés
- laktátacidózis +/- újkeletű szervdiszfunkció



Anémiára utaló tünetek...

- ◆ az anémia klinikai tünetei nem specifikusak
- ◆ az egyetlen specifikus eltérés az alacsony hemoglobinszint, ami az anémia tolerálhatóságáról nem ad felvilágosítást
- ◆ a vizsgálható klinikai jelek és leletek birtokában minden esetben egyénileg kell dönteni a transzfúzió szükségességéről
- ◆ intraoperatív szakban (narkózisban) anémiára utaló jelek: tachycardia, EKG : iszkémiás eltérések, eltérések, ScvO2 csökkenése, halvánnyá váló bőr és nyálkahártyák, esetleg vérnyomáscsökkenés



ANÉMIA SÚLYOSSÁGA - HALÁLOZÁS

Jehova Tanúi Egyház tagjai, 61év átlagéletkorú, főként nőbetegek körében végzett vizsgálat:

- ◆ 30. napos halálozás a Hb függvényében

posztoperatív szakban a hemoglobin	Mortalitás (30. nap)
70-80 g/l	1%
50-70g/l	9.2 %
30-50g/l	27%



Transzfúziós stratégia

Régi-liberális

◆ Transzfúziós küszöb

- 100 g/l

◆ Transzfúziós célérték:

- 100-120g/l

Új-restriktív

◆ Transzfúziós küszöb

- 70-80 g/l

◆ Transzfúziós célérték:

- 70-90 (100) g/l





Transzfúziós stratégia

Régi-liberális

- ◆ Transzfúziós küszöb
 - 100 g/l
- ◆ Transzfúziós célérték:
 - 100-120g/l

Új-restriktív

- ◆ Transzfúziós küszöb
 - **70-80 g/l**
- ◆ Transzfúziós célérték:
 - **70-90 g/l**



Transfusion Requirement in Critical Care (TRICC vizsgálat, 1999)

Transzfúziós stratégiák összehasonlítása :

Randomizált kontrollált vizsgálat: Canada 1994-1997

■ Liberális transzfúzió

- ◆ Betegszám: 420
- ◆ Indikáció: 100-120 g/l)

◆ Restriktív transzfúzió

- ◆ Betegszám: 418
- ◆ Indikáció: 70-90g/l

- ◆ 8g% alatt, ha tünetes (mellkasi fájdalom, tachycardia, foly. resusc. ellenére, szívelégtelenség, orthosztatikus hypotonia)

- Végpont: 30. és 60. napon mortalitás és szervi diszfunkció



Klinikai vizsgálatok igénye a transfuziológia területén

- Invazív beavatkozások számának növekedése
- Donációs kedv csökkenése
- A kívánt és az elérhető vérkészlet közötti különbség növekedése
- A vérköltségek folyamatos növekedése
- Transzfúzióval átvihető betegségek
- Evidencián alapuló gyógyítási szemlélet erősödése



Kritikus állapotú betegek transzfúziója



- ◆ A kanadai multicentrikus kontrollált vizsgálat (TRICC 1999) szerint a restriktív transzfúziós politika kritikus állapotú betegeknél biztonságos
- ◆ transzfúziós trigger: Hb < 70-90 g/l

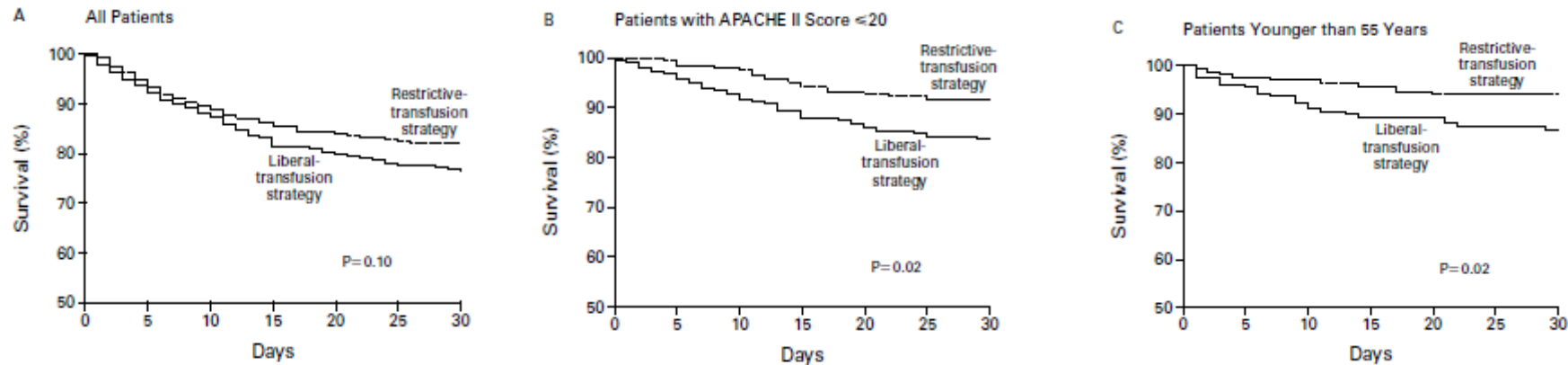
a közlemény alaposan megváltoztatta a transzfúziós gyakorlatot:
jóval megszorítóbbá vált, mint korábban

- ◆ Hb célérték régen: ≥ 100 g/l
- ◆ **jelenleg: $\geq 70 - 80$ g/l**

„kellő bizonyítékok vannak”



TRICC vizsgálat (1999) eredménye



◆ A restriktív csoport:

- 54 %-kal kevesebb vérfelhasználás
- 33 %-nál elkerülhető volt a transfúzió
- alacsonyabb mortalitási trend: statisztikailag szignifikáns: a fiatalabb (<55 év) kevésbé súlyos betegek
- Kevesebb új szervi elégtelenség

A restriktív transfúziós stratégia egyenértékű vagy jobb, mint a liberális

- Alkalmazható a legtöbb sebészeti (postop. transfúzió), belgyógy., intenzív oszt. betegnél **kivéve**: AMI, instabil angina, preoperatív transfúzió



További nagy vizsgálatok:

- ◆ GI vérzés: a restriktív (70 vs 90 g/l) transzfúziós politika az újravérzés, mortalitás esélyét csökkentheti

N Engl J Med 2013; 368: 11

- ◆ TRISS vizsgálat: szeptikus sokkban a magasabb Hb értékre való törekvés ellenére nem jobb a kimenetel

N Engl J Med 2014; 371:1381

- ◆ onkológiai betegek súlyos fertőzése esetén magasabb (90g/l) Hb érték javasolható

Crit Care Med 2017, 45:766



**Vörösvérsejt transfúzió
optimalizációja
AABB-vörösvérsejt transfúzió
irányelv**



American Association of Blood Banks (AABB) irányelv 2016 - vörösvérsejt transzfúzió

JAMA | Special Communication

Clinical Practice Guidelines From the AABB Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage

Jeffrey L. Carson, MD; Gordon Guyatt, MD; Nancy M. Heddle, MSc; Brenda J. Grossman, MD, MPH; Claudia S. Cohn, MD, PhD;
Mark K. Fung, MD, PhD; Terry Gernsheimer, MD; John B. Holcomb, MD; Lewis J. Kaplan, MD; Louis M. Katz, MD; Nikki Peterson, BA;
Glenn Ramsey, MD; Sunil V. Rao, MD; John D. Roback, MD, PhD; Aryeh Shander, MD; Aaron A. R. Tobian, MD, PhD

- ◆ 31 Randomizált kontrollált tanulmány (10 orthopédiai, 6 ITO, 5 szívsebészet, 5 GI vérzés, 2 ACS, 2 haematológia, 1 érsebészet)
- ◆ 12 587 beteg
- ◆ Szisztematikus review
- ◆ Cél : restriktív (hgb 70-80 g/l) vs liberalis (hgb 90-100 g/l)összehasonlítása)
- ◆ Eltérő beválasztási kritériumok, eltérő kimeneti végpontok
- ◆ Betegpopuláció: intenzív oszt.kezelt betegek, sebészeti, belgyógyászati
- ◆ Relatív akut anaemia





AABB guideline 2016 főbb megállapítások

- ◆ *hospitalizált, haemodinamikailag stabil, nem vérző, intenzív osztályon* kezelt belgyógyászati vagy sebészeti betegnél a **javasolt transzfúziós küszöb a 70 g/l alatti hb érték** szemben a liberális küszöbértékkel (100 g/l)
- ◆ *orthopédia, szívsebészeti betegeknél ill azoknál akiknél egyúttal cardiovascularis betegség* is fennáll, a **80g/l hb** küszöbérték javasolt
- ◆ minden beteg esetén **egyedileg kell dönten**i a transzfúzióról, figyelembe véve a klinikai szempontokat
- ◆ **egy egység (1E~200 ml) vörösvérsejt koncentrátum adása** célszerű a haemodinamikailag stabil betegnél, majd a tünetek és a transzfúzió utáni hb érték alapján ajánlott dönteni a további transzfúzió szükségességéről
(várható htk emelkedés kb. 3 %, hgb emelkedés kb. 10 g/l)



Dózis : 1 E vörösvérsejt koncentrátum



- ❖ ~ 200 ml vvt, amelynek htk-ja 55-60%
- ❖ várható htk emelkedés kb. 3 %, hgb emelkedés kb. 10 g/l
- ❖ 1E vvt-el bevitt vas mennyisége kb. 250 mg
- ❖ 1 E vvs konc transzfúziója javasolt, a nem vérző betegek esetében!
- ❖ minden E vvs konc után ellenőrizni kell a hgb-t!

Vérkészítmény megtakarítás 25 % , a 2 E-ről az 1 E-re történő áttéréssel, nem volt több vérzés, thr fogyasztás sem nőtt.

Yerrabothala et al (2014)

Berger et al (2012)

Az egyszeri alkalommal beadandó mennyiséget is csökkenteni lehet: vvs dózis 1 E

- ◆ transzfúzió - eltérő Hb emelkedés, melyet számos körülmény befolyásolhat - aktuális hidráltság, kortól és testtömegtől függő keringő vérvolumen
- ◆ az elérendő hemoglobin célérték lényegesebb meghaladása nem kívánatos, a több transzfúzió a szövődmények esélyét, a költséget is feleslegesen növeli
- ◆ erősen ajánlott, elterjedt gyakorlat: stabil állapotban, ha vérzés nincs, de az anémia tünetekkel jár: **a transzfúziót egy egységgel kell kezdeni**, majd kontroll Hb szükséges (a kívánt célérték kontrollja, beteg állapotának, tünetetinek újraértékelése)





AABB guideline 2016 főbb megállapítások

Kivételek (ahol a restriktió nem ajánlott, vagy vitatott, vagy hatása nem ismert):

- ◆ tünetes betegeknél a haemodinamikai instabilitás ill. a myocardialis ischaemia javítására transzfúzió adható 10g/dl alatt
- ◆ nincs elegendő evidencia akut koronária szindrómában, egyéni döntés szükséges:
 - transzfúzió szükséges ha a hb 8g/dl alatti
 - megfontolandó 8-10 g/dl között
 - 10g/dl feletti hb szint tartása szükséges lehet tünetes, akut ischaemiás betegnél
 - stabil, tünetmentes coronariabetegnél a pontos transzfúziós küszöb nem ismert
- ◆ trauma/akut vérzés/masszív transzfúzió esetén nem a haemoglobin küszöbérték a klinikai döntés alapja
- ◆ súlyos thrombocytopeniás betegekben (onkohaematológiai betegek fokozott vérzéses rizikója) és krónikus transzfúzió dependens anaemiában a restriktív ajánlás kevésbé alkalmazható





A 2016-os AABB irányelv ajánlása haemodinamikailag stabil, nem vérző betegek vvs transzfúziójára

Haemoglobin <60g/l	transzfúzió ajánlott
Haemoglobin: 60-70g/l	általában transzfúzió ajánlott
Haemoglobin 70-80 g/l	transzfúzió adható: orthopediai, szívsebészeti beteg stabil cardiovascularis betegséggel
Haemoglobin 80-100 g/l	általában transzfúzió nem ajánlott, De! bizonyos betegcsoportok <u>kivételek</u> : • tünetes anaemia, • akut vérzés, • akut coronaria szindróma és ischaemia, • onkohaematológia betegek súlyos thrombocytopeniával
Haemoglobin >100g/l	transzfúzió általában nem indikált



AABB guideline követése, transzfúziós checklista

Transfusion trigger checklist

List has to be filled for each RBC!!!!

(Exception: massive bleeding)

Hb < 6 g/dl

- ☐ Independent of any compensation possibility

Hb 6 - 8 g/dl

- ☐ Clinical symptoms for Anemic hypoxia (tachycardia, hypotension, ischemic ECG changes, lactate acidosis)
- ☐ Limited compensation, existing risk factors (e.g. coronary artery disease, heart failure, cerebrovascular insufficiency)
- ☐ (Other indication:)

Transfusion in case of Hb > 8 g/dl are related to an unclear risk-benefit balance

- ☐ Hb > 8 g/dl (only indicated in individual cases; Very low recommendation level (2 C))

1. Hb < 6 g/dL

1.a. kompenzációs kapacitástól független igény

2. Hb 6-8 g/dL

2.a. anemia indukált hipoxia tünetekkel (tachycardia, hipotenzió, ischaemia az EKG-n, laktátacidózis)

2.b. Csökkent kompenzációs kapacitás, rizikótényezők jelenléte (koronáriabetegség, szívelégtelenség, agyi erek érintettsége)

2.c. Egyéb indikáció:

.....
.....

3. Hb 8-10 g/dL

3.a. anemia indukált hipoxia tünetekkel (tachycardia, hipotenzió, ischaemia az EKG-n, laktátacidózis)

3.b. Egyéb indikáció



Különleges betegcsoportok

Onko-haematológiai betegek



VVT transzfúziós guideline alkalmazás nehézségei a haematológiai betegcsoportban

- ◆ A transzfúziót igénylő anaemiák spektruma nagyon széles (pl. kemotherápia okozta anaemia, AIHA, MDS, Thalassaemia, HSCT)
- ◆ Sokkal inkább személyre szabott mint standardizált a gyakorlat az alapbetegségtől, életkortól, társbetegségektől függően
- ◆ Az egyes betegcsoportokban (bár mind anaemiával jár) más lehet
 - a transzfúzió célja,
 - a küszöbérték,
 - az elérni kívánt cél érték

pl. **AIHA:**

- Pánantitest, alloimmun.veszélye
- Cél: alap szöveti oxigén ellátás biztosítása a gyszer terápiás hatásáig
- Transzfúzió csak súlyos hypoxiás tünetek esetén
- Dózis: Csak 1 E



Spec. transzfúziós helyzetek a haematológiában

Thalassaemia

- Gyerekek, transzfúzió dependens
- Fontos szempont a növekedés, fejlődés, és a szöv.elkerülése, az ineffektív erythropoesis visszaszorítása
- Magasabb küszöbértékek (9-10g/dl)

MDS

- Idős betegek (>70év), több komorbiditás, cardiovascularis betegség-rosszul tolerálja az anaemiát
- Új terápiás lehetőségek –mérsékelt előny, késleltetheti a transzfúziót , krón. tr.igény
- Magasabb küszöbérték
- Alloimmunizációs ráta magas (15%) , Rh fenotípus azonos és K negatív készítmény javasolt
- Dózis: legkisebb effektív dózis, amely a tüneteket enyhíti

Őssejttranszplantáció

- többrendszeres eltérés, cytopenia, infekciók
- Hosszú aplázia (akár 30-40 nap!)
- Klin. vizsgálat : liberalis vs restriktív transzfúziós stratégia
- Restriktív elég



Különleges –haematológiai- szempontok

◆ Alapbetegség

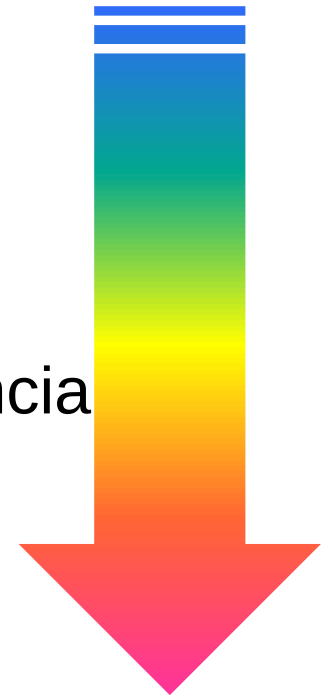
- Malignus lymphoid/myeloid betegségek (akut leukaemia, lymphoma)
- Nem malignus betegség (aplasztikus anaemia)

◆ Alkalmazott terápia

- Kemoterápia
- Immunterápia-monoklonális ellenanyagok (mabcampath)
- Immunszuppresszív szerek (fludarabin)
- Össejttranszplantáció (autológ, allogén)

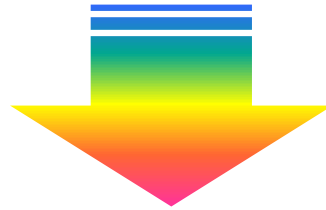
szerzett
immundeficiencia

minőségi, speciális
vérkészítmények igénye



Különleges – transzfuziológiai- szempontok

- ◆ A haematológiai betegek veszélyeztetett recipiensek :
 - szerzett immungyengeség (alapbetegség, terápia)
 - Terápia időtartama hosszú → politranszfundált betegek - alloimmunizáció veszélye magas (~20%)



abszolút indokolt a minőségi , speciális vérkészítmény



Politranszfundált betegek- lehetséges veszélyek

- ◆ betegek 30-70%-a random thrombocyta transzfúzió kapcsán néhány hét alatt refrakterre válnak (TRAP study 1997) - alloimmunizáció
- ◆ Gyakori a nem haemolitikus lázas transzfúziós reakció (NHLTR)
- ◆ CMV átvitel, reaktiváció kockázata

fehérvérsejtek okozta mellékhatások



Megelőzés: készítmények fehérvérsejt tartalmának (1-2-3 log) csökkentése **szűréssel**



Különleges szempontok- bizonyos haematológiai betegcsoportok

minőségi , speciális vérkészítmény =

választott + szűrt + irradiált készítmény



- ABO, Rh kompatibilis/azonos
- Laboratóriumi keresztpróba neg.
- alloantitest esetén arra nézve is negatív



fvs-tartalom: $< 1,0 \times 10^6$ /E



lymphocyta proliferáció gátlás



Fehérvérsejt mentesítés - szűrés

Vvt koncentrárum

- ◆ Határréteg szegényített,, reszuszendált vörösvérsejt koncentrárum
 - fvs-szám: $< 1,2 \times 10^9 / E$
- ◆ fehérvérsejt mentesített, reszuszendált vörösvérsejt koncentrárum („szűrt”)
 - **fvs-szám: $< 1,0 \times 10^6 / E$**

Thrombocyta koncentrárum

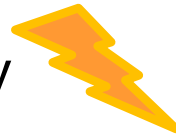
- ◆ Additív oldatban tárolt, poolozott thrombocyta koncentrárum:
 - fvs szám: $< 0,2 \times 10^9 / E$
- ◆ Fehérvérsejt-mentesített / aferezissel előállított thrombocyta koncentrárum: („szűrt”)
 - **fvs szám: $< 1 \times 10^6 / E$**



Fehérvérsejt proliferáció gátlás - irradiáció

- ◆ Donor lymphocyták proliferációjának gátlása

25-50 Gy



DNS károsodás a lymphocytákban, de a vvt ,
thrombocyta ép marad

- ◆ **TA-GVHD** (transzfúzió asszociált graft versus host betegség)
kialakulásának **megelőzése immunuszupprimált betegeknél**
 - Donor T limfocita proliferáció és a recipiens sejtekkel történő reakció (haplotípus azonos donor-recipiens)
 - Bőr, gastrointestinalis, máj, csontvelő károsodása 2-30napon belül, terápia refrakter, fatális szövődmény !
- ◆ ***Az irradiáció a fehérvérsejt számot NEM csökkenti!!!***

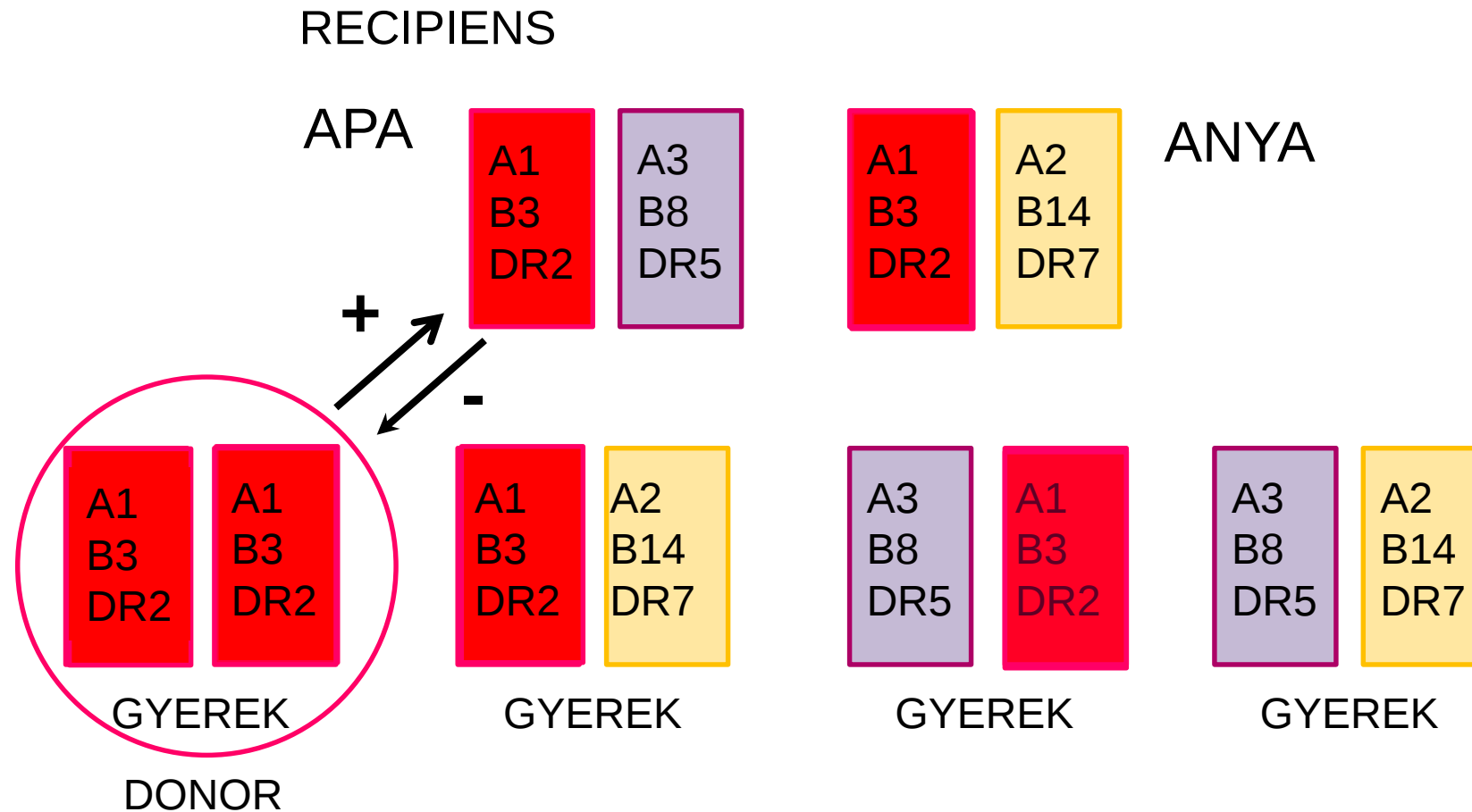


Transzfúzió asszociált graft-versus-host betegség (TA-GVHD)

- transzfúziót követően 3-30 nap múlva kialakuló magas láz, maculopapulosus **bőrtünetek, hányás, súlyos hasmenés, májelégtelenség, pancytopenia**
- a reakció kialakulásáért a **donor eredetű T sejtek felelősek, amelyek proliferálni képesek a recipiens szervezetében**
(mert immunszupprimált vagy immundef. recipiens nem képes eliminálni a donor lymphocytákat)
- **immunkompetens** egyéneknél is létrejöhet, ha a donor a recipiens egyik haplotípusára nézve homozygota
- kimenetele legtöbbször halálos (~ 100% mortalitás)
- Nem kezelhető
- Fvs mentesítéssel nem előzhető meg, csak a készítmény besugárzásával



Transzfúzió-asszociált graft-versus-host betegség (TA-GVHD)



Irradiált készítmény indikációja

- ◆ 1.-2.foku vérrokontól származókészítmény
- ◆ • HLA kompatibilis készítmény
- ◆ • Magzat – intrauterin transzfúzió
- ◆ • Allogen SCT recipiens (kondicionálástól min. 6 hónap + GVHD esetén)
- ◆ • Autológ SCT recipiens (kondicionálástól min. 3 hónap, TBI: 6 hónap)
- ◆ • Autolog/Allogen őssejt-donor (-7.nap-donáció)
- ◆ • M.Hodgkin
- ◆ • T sejtes immundefektus
- ◆ • Purin analóg: fludarabine, cladribine, deoxycorymycin kezelés
- ◆ • Alemtuzumab kezeles
- ◆ • Aplasticus anaemia + ATG vagy alemtuzumab kezelés



Transzfúziót kiváltó, helyettesítő eljárások

- ESA (erythropoesist stimuláló szerek)
- „művér”- hemoglobin alapú oxigénhordozók
 - nagy oxigén affinitású kémiai anyagok



ESA (erythropoesist stimuláló szerek) alkalmazása nem hematológiai tumorokban

- ◆ Kemoterápia nélkül nem adható
- ◆ Kemoterápia mellett, 100 g/l hgb alatt a lehető legkisebb dózisban kell adni, hogy a transzfúzió elkerülhető legyen.
- ◆ 15-20 % mégis transzfúzióra szorul
- ◆ 50-70 % emelkedik a hgb 100 g/l fölé 8-12 hetes kezelés mellett
- ◆ Hatástalan
 - Valódi vagy funkcionális vashiány
 - Súlyos csontvelői tumoros infiltráció
 - EPO-t termelő tumorokban (>500 U/l)
 - ACD társulása
 - Anti-ESA antitest



ESA alkalmazása hematológiai tumorokban

- ◆ **Lymphoproliferatív betegségek** (lymphoma, myeloma multiplex)
Fázis III. randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollált vizsgálat
- kemoterápia indukált anaemia (Hedenus M, 2002. Br J Haematol) nem kuratív kezelése kapcsán
 - Transzfúziós igényt és az anaemiát szignifikánsan csökkentették
 - Thromboembolia kockázata myelomában kifejezett, különösen thalidomid terápia mellett
- ◆ **Kis kockázatú MDS (EPO < 500 U/l)**
 - ESA + G-CSF



„Művér” - elvárások

- ◆ Azonnali elérhető, elegendő legyen
- ◆ Hatékony oxigén szállító kapacitás, volumen pótló hatás
- ◆ Fiziológiás NO interakció
- ◆ Ne legyen mellékhatása
- ◆ Infekciót ne közvetítsen
- ◆ Hosszú lejárati idő,
- ◆ Univerzálisan kompatibilis
- ◆ Költséghatékonyság



Hemoglobin bázisú oxigén carrierek (HBOC)

◆ Előzmények:

- 1667: Jean-Baptiste Denys, XIV.Lajos orvosa: sikeres transzfúzió juh vérrel egy 15 éves kisfiúnak
- 1967: Nauyn B kutyaiba infundált hemoglobin oldatot

◆ Forrás:

- állat (szarvasmarha)
- ember

◆ Előállítás:

- Strómától való megtisztítás
- Kémiai módosítás: tetramer konfiguratio megtartása $\alpha\beta$ dimer (mólsúly 34.000) a vesén kiürülne

◆ Módosítás nélküli Hb súlyos mhatásokkal járt (vesetoxikus, NO-gátlás miatt vasoconstrikcio, hypertenzió)



HBOC – típusai

- ◆ Keresztkötésekkel stabilizált
 - ◆ Polymerizált
 - ◆ Konjugált (PEG)
- } human, bovin eredetű
-
- ◆ Rekombináns technológia
 - E.coli – humán hemoglobin gén
-
- ◆ Liposomába zárt haemoglobin:
 - Hosszú felezési idő
 - Liofilizálhatóság
 - Nem vesetoxikus



Nagy oxigén affinitású kémiai anyagok: Perfluorocarbonok (PFC)

- ◆ Fluorozott szénhidrogének (PFC)
- ◆ Az oxigént és a széndioxidot is oldja, a koncentráció egyenesen arányos a gáz környezeti nyomásával
- ◆ A gázzal nem lép kémiai interakcióba
- ◆ Nem metabolizálódik
- ◆ RES-ben átmenetileg tárolódik, elimináció a tüdőn keresztül
- ◆ Felezési idő: plazma:3-5 óra, RES: 3-5 nap



HBOC és PFC készítmények

REMÉLT HATÁSOK

- ◆ Kis méret - vvs számára nem hozzáférhető helyekre is penetráció
 - Vasoocclusív krízis
 - Tumor terápia – radio/chemosensitivitás növelése

KLINIKAI KORLÁTOK

- ◆ Rövid felezési idő – akut anaemia kezelése
- ◆ PFC: magas környezeti oxigén igény – kórházi alkalmazás

Klinikai vizsgálatok még folyamatban



**Thrombocyta transzfúzió
optimalizációja
AABB-thrombocyta irányelv**



A trombocita transzfúzió célja

- ❖ **1. Profilaktikus (WHO 0-1 vérzések)**
rutinszerűen, nem vérző betegeknél
fokozott vérzés kockázat esetén
- ❖ **2. Sebészi/ invazív beavatkozások előtt**
Vérzés megelőzésére
- ❖ **3. Terápiás (WHO vérzés ≥ 2) :**
Vérzés kezelésére



AABB Thrombocyta Guideline (2015)

Megválaszolandó kérdések:

- ◆ Profilaktikus vagy terápiás thrombocyta transzfúzió?
- ◆ Küszöbértékek?
 - Minimál invazív beavatkozások küszöbértéke?
 - Major beavatkozások /LP, sebészeti beav.)
 - Intracranialis vérzés?
- ◆ Thrombocyta dózis ?





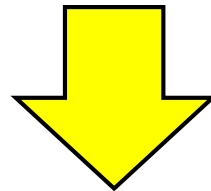
◆ 1. Preventív/profilaktikus

- Onkohematológiai betegek
- Láztalan, tünetmentes beteg: **< 10 G/L**
- Fokozott vérzési rizikó (láz, sepsis, DIC, súlyos anaemia, extrém leukocytosis) : **< 10-20 G/L**



Profilaktikus vagy terápiás thrombocyta transzfúzió?

- ◆ TOPPS rtrial
- ◆ 600pts, küszöb :Thrombocyta<10.000/ul
- ◆ WHO 2-4 grade vérzés gyakorisága nagyobb a terápiás csoportban, mint a profilaktikus csoportban
- ◆ A vérzés gyakoriság csökkenése különösen a high-dose KT utáni és allogén –HSCT betegcsoportban jelentős
- ◆ Autológ HSCT betegeknél nem volt különbség a terápiás és profilaktikus alkalmazás esetén a vérzések gyakoriságában



Profilaktikus a kedvezőbb



Küszöbérték

- ◆ Jelenleg nincs alkalmas teszt a vérzés előre jelzésére
(TEG: a sebészeti , traumás vérzések célzott terápiájában kiváló, de a haematológiai-onkológiai hypoproliferatív thrombocytopeniás vérzésben nem segít)
- ◆ Reggeli thrombocytaszám és a vérzés előfordulása
- ◆ $<5000/\mu\text{l}$ $\longrightarrow$ 27% vérzés míg $5000/\mu\text{l}$ - től $80.000/\mu\text{l}$ -ig $\longrightarrow$ 17 %

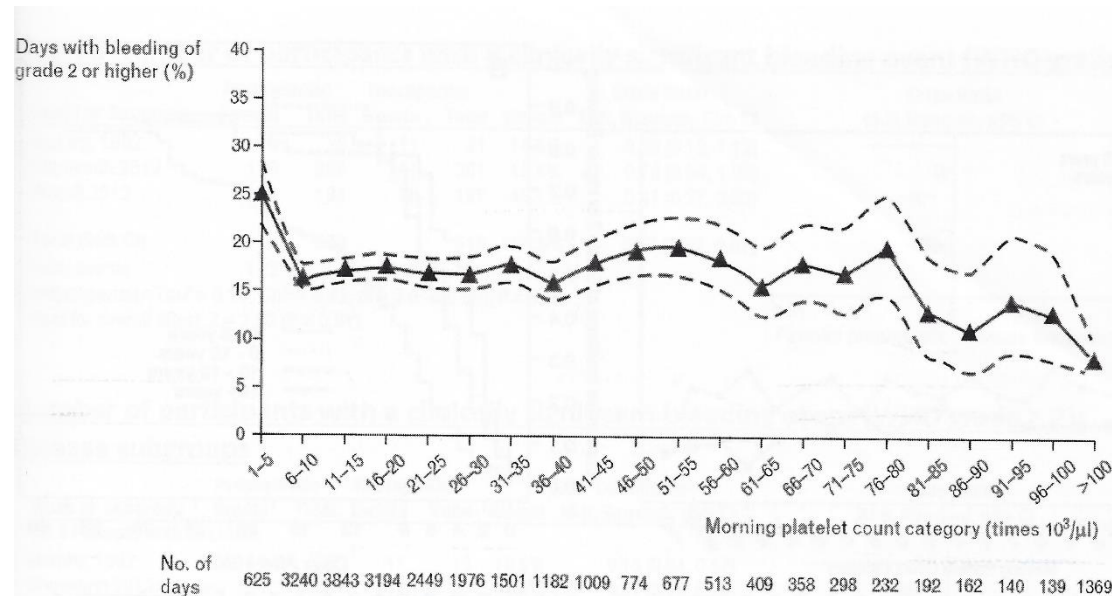
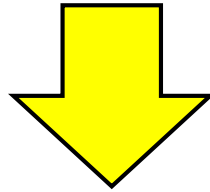


Figure 1. Relationship between morning platelet count and days with grade 2 or higher bleeding. Results of PLADO trial illustrating percentage of days with bleeding of grade 2 or higher in all 3 platelet dose groups, according to morning platelet count categories, along with the associated 95% confidence intervals (dashed lines). Reprinted from Slichter et al⁵ with permission.



Küszöbérték

- ◆ 4 RCT alapján
- ◆ 10.000/ul vs 20.000/ul vs 30.000/ul thrombocyta küszöbérték
- ◆ Nincs különbség a vérzés gyakoriságban, vérzés okozta mortalitásban



< 10.000/ul a küszöbérték

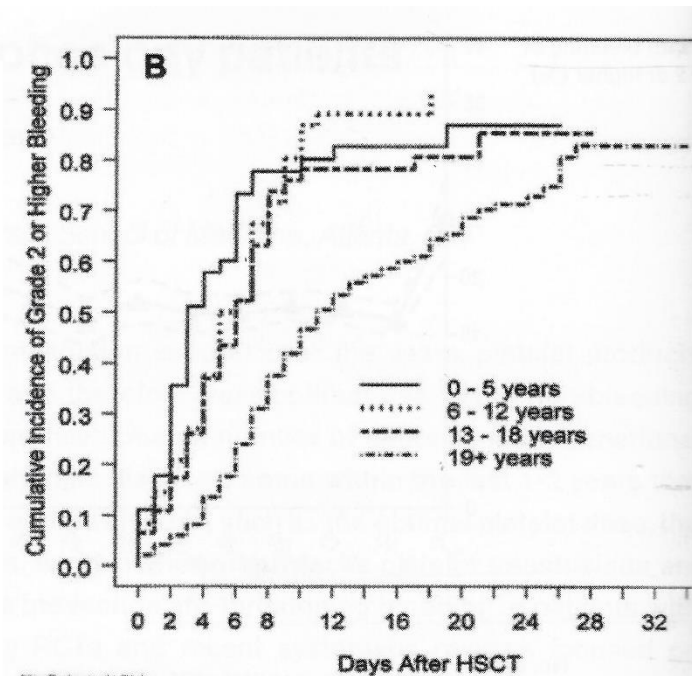
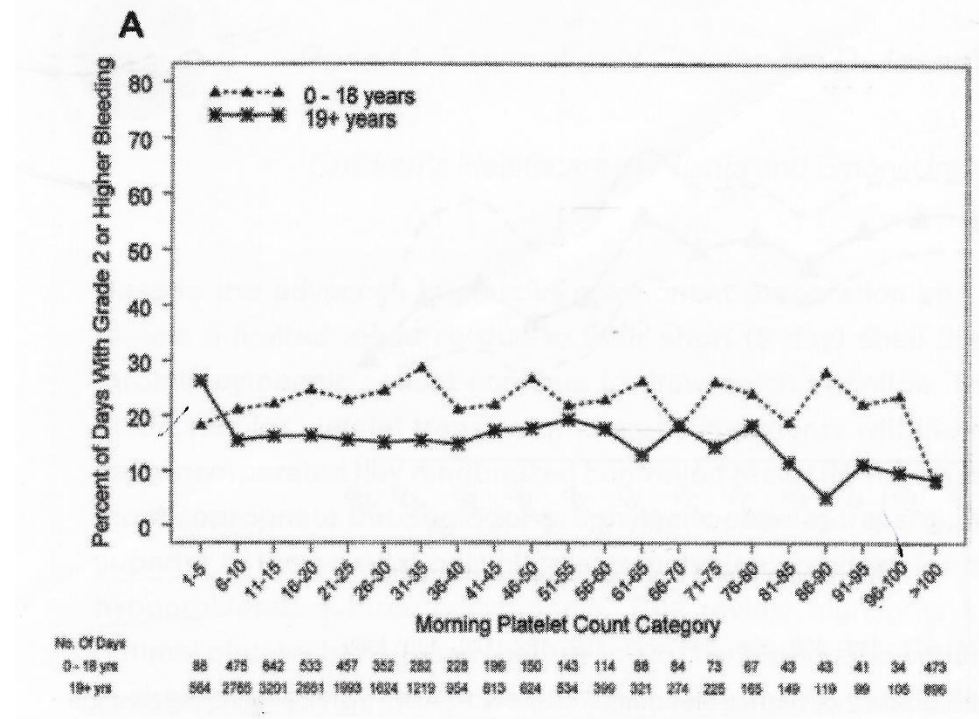
Az alacsonyabb küszöbérték mellett a vérzés gyakoriság, mortalitás nem nő

De!!! Eltérő a küszöb invazív beavatkozásoknál, a beavatkozás típusától függően



Vérzési mintázat, gyakoriság különbségei (Gyerek-felnőtt)

- Ugyanazon thrombocytaszám mellett a gyerek csoportban több vérzés és jellemzően oropharyngealis, GI, haemodin.instabilitással járó



- HSCT kapcsán is más az első vérzés jelentkezésének időpontja a két betegcsoportban





Thrombocyta pótlás indikációi - II.

◆ 2. Invazív beavatkozások

<u>Műtétek / invazív beavatkozások</u>	<u>Kritikus thrombocytaszám (G/L)</u>
Centrális kanül behelyezése / eltávolítás	< 20
Lumbál punctio	< 40
Major sebészeti beavatkozás	< 50
Percutan májbiopszia	< 50
Epidurális katéter behelyezés / eltávolítás	< 80
Egyes idegsebészeti és szemészeti műtétek	< 100

Nem szükséges thrombocyta pótlás: csontvelő biopszia, cataracta műtét, tunelizált CVC kivétel, PICC line behelyezés,

Estcourt LJ, Birchall J, Allard S. et al.: British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of platelet transfusions. Br J Haematol. 2017 Feb;176(3):365-394.



Thrombocyta pótlás indikáció III.

◆ 3. Terápiás (vérzés esetén)

Terápiás thrombocyta pótlás	Kritikus thrombocytaszám
Nem súlyos / nem életveszélyes vérzés	30 G/L felett javasolt tartani
Súlyos / életveszélyes vérzés	50 G/L felett javasolt tartani
Polytrauma vagy traumás / spontán intracerebrális vérzés	100 G/L felett javasolt tartani

- ◆ **Általában nem javallt:** TTP, ITP, HIT, PTP, thrombocyta funkciózavar (gyógyszerindukálta), thrombocyta refrakter állapot

WHO vérzési skála

Table 2. Summary of the Modified WHO Bleeding Scale*

WHO Bleeding Grade	Examples
Grade 1	Oropharyngeal bleeding ≤ 30 min in 24 h Epistaxis ≤ 30 min in previous 24 h Petechiae of oral mucosa or skin Purpura ≤ 1 inch in diameter Spontaneous hematoma in soft tissue or muscle Positive stool occult blood test Microscopic hematuria or hemoglobinuria Abnormal vaginal bleeding (spotting)
Grade 2	Epistaxis > 30 min in 24 h Purpura > 1 inch in diameter Joint bleeding Melanotic stool Hematemesis Gross/visible hematuria Abnormal vaginal bleeding (more than spotting) Hemoptysis Visible blood in body cavity fluid Retinal bleeding without visual impairment Bleeding at invasive sites
Grade 3	Bleeding requiring red blood cell transfusion over routine transfusion needs Bleeding associated with moderate hemodynamic instability
Grade 4	Bleeding associated with severe hemodynamic instability Fatal bleeding CNS bleeding on imaging study with or without dysfunction

CNS = central nervous system; WHO = World Health Organization.

* From references 18 and 22.



Thrombocyta transzfúzió hatékonysága

◆ Klinikai tünetek megfigyelése – vérzés megszűnik?

◆ Abszolút thr szám emelkedés

5 G/l (5000/u/l) / beadott thr E (poolozott készítménynél)

◆ **Korrigált increment számolás** - az 1 órás érték informatívabb!

$(Thr_{post} (G/l) - Thr_{pre} (G/l)) \times testfelszin (m^2)$

$CCI = \frac{\text{-----}}{\text{beadott pool egységek száma}}$

1 órás: > 5

$(Thr_{post} (G/l) - Thr_{pre} (G/l)) \times testfelszin (m^2)$

$CCI = \frac{\text{-----}}{\text{beadott thr } (x10^{11})}$

1 órás: > 7,5
16-24 órás: > 5

◆ **Százalékos visszanyerés** (Percent platelet recovery=PPR)

$(Thr_{post} (G/l) - Thr_{pre} (G/l)) \times vérvolumen (l)$

$PPR = 100 \times \frac{\text{-----}}{\text{beadott thr egységek száma } (x10^{11})} (\%)$

1 órás: > 20%
16-24 órás: > 10 %

Thrombocyta transzfúzió lehetséges veszélyei

Table 1. Approximate Per-Unit Risks for Platelet Transfusion in the United States

Adverse Event	Approximate Risk per Platelet Transfusion	Reference
Febrile reaction	1/14	6
Allergic reaction	1/50	7
Bacterial sepsis	1/75 000	8
TRALI*	1/138 000	9
HBV infection	1/2 652 580	Personal communication†
HCV infection	1/3 315 729	Personal communication†
HIV infection	0 (95% CI, 0 to 1/1 461 888)	Personal communication†

HBV = hepatitis B virus; HCV = hepatitis C virus; TRALI = transfusion-related acute lung injury.

* The overall risk for TRALI from all plasma-containing blood products is currently estimated to be approximately 1/10 000 (10).

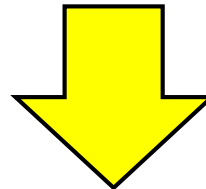


Thrombocyta dózis

- ◆ 5 RCT, 1660 pts
- ◆ Legnagyobb súllyal PLADO study (1242 felnőtt és gyerek)
 - 25% akut leukaemia,, 34% auto –HSCT, 41 % allo-HSCT

<u>Alacsony</u>	<u>Standard</u>	<u>Magas dózis</u>
1,1-1,3x10 ¹¹ /m2	2,2-3,0 x10 ¹¹ / m2	4,4-6 x 10 ¹¹ /m2
4 E	8 E	12 E

- ◆ Nincs szign. különbség (vérzés, vérzés okozta mortalitás tekintetében) az alacsony és standard dózis valamint a standard dózis és magas dózis között



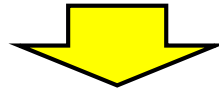
Alacsony vagy standard dózis ajánlott





Thrombocyta dózis

◆ **4E thr = $2,2 \times 10^{11}$ thrombocytatartalom**



ez felel meg az alacsony dózisnak (átl. testfelszín $1,75\text{m}^2 \times 1,1 \times 10^{11} = 2,27 \times 10^{11}$ thrombocytatartalom)

a mindennapi gyakorlatban EZ az ajánlott dózis

◆ 8E thr = $4,4 \times 10^{11}$ thrombocyta



Standard dózisnak felel meg

◆ Apheretizált thrombocyta készítmény: minimum 3×10^{11} thrombocyta

- sürgősségi helyzetben nem hozzáférhető
- Elektív beavatkozáshoz
- Választott thrombocyta igény esetén ajánlott

AABB Thrombocyta Guideline (2015)

PROPHYLAKTIKUS THROMBOCYTA TRANSZFÚZIÓ

- 1.ajánlás Terápia indukálta hypoproliferatív thrombocytopeniában, ha thr < 10 G/L
2. ajánlás Centralis kanül behelyezése, ha thr < 20 G/L
3. ajánlás Diagnosztikus lumbalpunctio, ha thr < 50 G/L
- 4.ajánlás Sebészeti beavatkozások, ha thr < 50 g/L
- 5.ajánlás Szívsebészet, cardiopulmonáris bypass, csak ha perioperatív vérzés + thrpenia / thr funkció zavar
- 6.ajánlás Intracraniális vérzés esetén nem foglal állást



Összefoglalás



- A transzfúziós guideline-ok az elmúlt években jelentősen megszigorodtak.
- **Csökkent a transzfúziós küszöb** mind a vörösvérsejt, mind a thrombocyta transzfúzió terén.
- A küszöb értékek mellett egyre nagyobb hangsúlyt kap a klinikai tünetek figyelembe vétele.
- **Csökkent a dózis**, vörösvérsejt pótlásnál az 1 E transzfúzió került előtérbe, thrombocyta transzfúzió esetén pedig a kis dózis ($1,5-2 \times 10^{11}$).

