



Rizika alogenní transfuze

Helena Ondrášková
Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny
FN Brno
LF MU Brno
CSBM

alogenní transfuze

- biologické materiály lidského původu, vyrobené z lidské krve nebo jejich složek, určené k nitrožilnímu podání příjemci
- existuje reálné riziko smrti spojené s jejich podáním



systemy hlášení NÚ

- devadesátá léta 20. století
- USA: 1995 Medical Event Reporting System for Transfusion Medicine
- GB: SHOT office
- ✓ nezávislý profesionální projekt
- ✓ sledování a analýza NÚ
- ✓ doporučení pro TS, ZZ

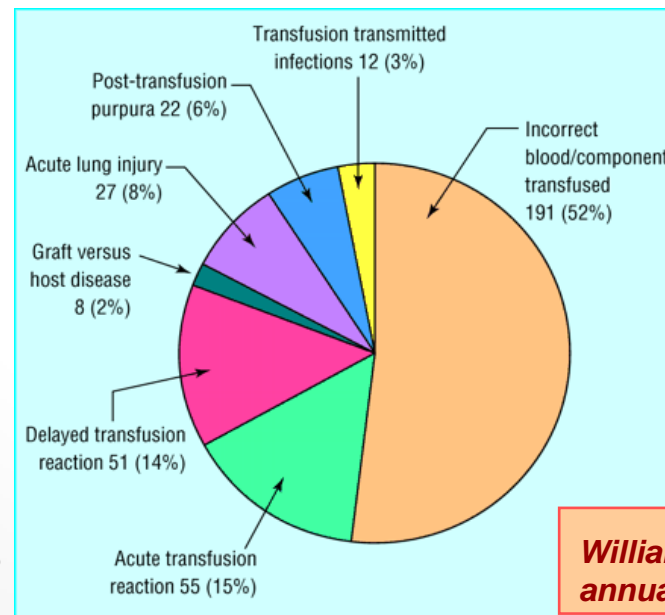


hemovigilance

- Evropa:
- Francie, pojem hemovigilance
- EU: 1998 European Haemovigilance Network
- ✓ vzájemná výměna informací
- ✓ systém varovných hlášení rapid alert

národní organizace TS

- rozdíly mezi jednotlivými členskými zeměmi
- organizace transfuzní služby
- SHOT office: národní úroveň, dobrovolný systém, široký rozsah sběru dat
- Francie: národní úroveň, dvě instituce, povinný systém, evidence všech NÚ



ČR

- Legislativní základ:
 - ✓ Zákon o léčivu 79/97 Sb.
 - ✓ vyhláška 411/2004 Sb.
- Zákon o léčivu č.378/2007 Sb.
- vyhláška o lidské krvi č.143/2008 Sb.

Uložení povinnosti jak transfuzním oddělením, tak klinickým pracovištím získávat zpětné informace o aplikaci TP

ZZ má povinnost hlásit závažné nežádoucí příhody a reakce.

hemovigilance

- součást státní zdravotní politiky
- široký pojem:
 - ✓ zahrnuje proces od výběru dárce po aplikaci KT příjemci
- směrnice EU: oblast výroby
- národní doporučení: oblast klinické praxe
 - ✓ preventivní HV: indikace KT, alternativní postupy ke KT (řízená hypotenze, operační postupy, pretransfuzní vyšetření) jsou v kompetenci jednotlivých členských států a bývají ošetřeny celostátními doporučeními.

nezbytnost vzdělávání

- Klíčová složka: systém hlášení NÚ, jejich analýza a zpětná opatření a doporučení
- Tento sběr dat je závislý na úrovni vzdělání a také disciplíně klinických lékařů



Nežádoucí událost

- je nezamýšlená nepříznivá skutečnost související s odběrem, vyšetřením, zpracováním, skladováním, distribucí nebo výdejem TP.
- near-miss events jsou chyby nebo odchylky od standardních postupů rozpoznané před zahájením transfuze, které by mohly vést k nesprávné transfuzi nebo reakci u příjemce
- transfusion errors jsou rozpoznány během či po transfuzi

nežádoucí reakce

- nezamýšlená odezva pacienta související s transfuzí TP, která má za následek smrt, ohrožení života, poškození zdraví nebo omezení schopnosti, nebo je příčinou hospitalizace či onemocnění nebo jejich prodloužení.



hlášení

- NÚ lehkého a středního stupně se v ČR řeší na úrovni jednotlivých ZZ
- **události** eviduje a analyzuje TS
- závažné události se hlásí SÚKLu, zpráva o výsledku šetření
- **reakce příjemců** – hlásí klinické pracoviště TS + zpráva o nežádoucím účinku transfuze + vzorky krve příjemce + vak se zbytkem TP
- za hlášení a potřebná opatření **zodpovídá lékař podávající transfuzi**
- závažné reakce + podezření na ně se hlásí SÚKLu (způsobem stanoveným v jednotlivých ZZ) + zpráva o výsledku šetření

Titl.
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

V Brně dne 9. června 2015

Oznámení závažné nežádoucí reakce nebo podezření na ni
(Příloha č. 5 k vyhlášce č. 143/2008 Sb., Část A)

Oznamující zařízení podle § 9 odst. 2 vyhlášky 143/2008 Sb.	Fakultní Nemocnice Brno Jihlavská 20, 625 00 Brno
Kontaktní osoba	MUDr. Eva Tesařová
Identifikace oznámení	01 – 2014 A – Pangráčová
Datum oznámení (rok/měsíc/den)	14/03/11
Datum transfuze (rok/měsíc/den)	14/03/02
Věk příjemce	72 let
Pohlaví příjemce	žena
Datum závažné nežádoucí reakce (rok/měsíc/den)	14/03/02
Závažná nežádoucí reakce se týká	erytrocytů
Druh závažné nežádoucí reakce	akutní poškození plic v souvislosti s transfuzí
Stupeň přisuzovatelnosti	1 (možná)

S pozdravem

MUDr. Eva Tesařová

IČO: 652 697 05, DIČ: CZ65269705

Bankovní spojení: 71234621/0100

Nositel certifikátu ISO 9001:2008, 14001:2004, akreditace DIAS

www.fnbrno.cz

Naše zn.: 2014/131885/TTO-23.6.1/drTe/P

Titl.
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

V Brně dne 9. června 2015

Zpráva o výsledku šetření závažné nežádoucí reakce nebo podezření na ni
(Příloha č. 5 k Vyhlášce č. 143/2008 Sb., Část B)

Oznamující zařízení podle § 9, odst. 3, Vyhlášky 143/2008 Sb., v platném znění	Fakultní Nemocnice Brno Jihlavská 20 625 00 Brno
Kontaktní osoba	MUDr. Eva Tesařová
Identifikace oznámení	01 – 2014 B – Pangráčová
Datum potvrzení (rok/měsíc/den)	14/05/06
Datum závažné nežádoucí reakce	14/03/02
Potvrzení reakce	ano
Stupeň přisuzovatelnosti	2
Změna druhu závažné nežádoucí reakce	ne
Klinický závěr (rok/měsíc/den)	exitus letalis 14/03/05

S pozdravem

MUDr. Eva Tesařová



klasifikace TR dle EHN

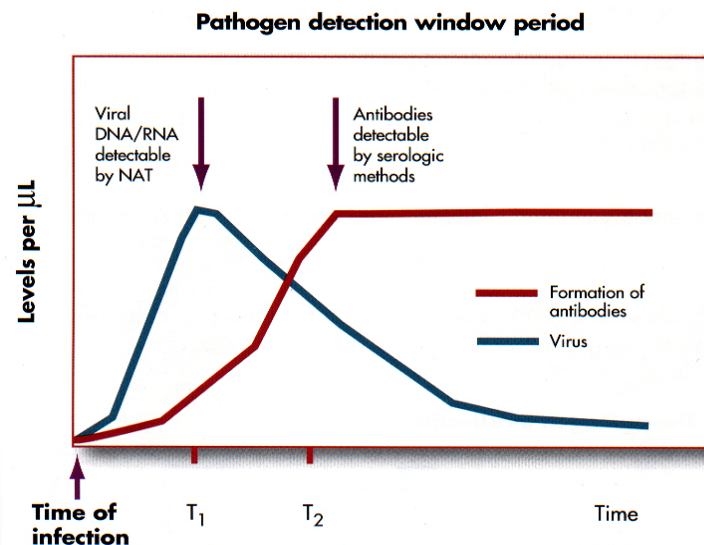
- transfuzí přenosné infekce
- imunitní komplikace
- kardiovaskulární a metabolické komplikace
- neznámé komplikace

TA - infekce (z krve dárce/kontaminace)



- virové
 - ✓ HIV: 1987 zavedeno testování , epidemiologické okno 10 -14 dní
 - ✓ HBV: původně 20 % , povinné vyšetření HbsAg, 1: 250 000
zdroj: e.o. 2 měsíce/ nosič s nízkým titrem
 - ✓ HCV: povinné vyšetření, 1:250 000, e.o. 3 měsíce, protivirové ošetření
 - ✓ CMV, EBV: 80% promořenost populace
imunokompromitovaní, děti
deleukotizace (CMV-DNA)
 - ✓ West Nile Virus, Chikungunya virus (v Itálii), HAV 2008 v ČR

Latentní perioda mezi nákazou virem a objevením se protilátek za 2 týdny a více



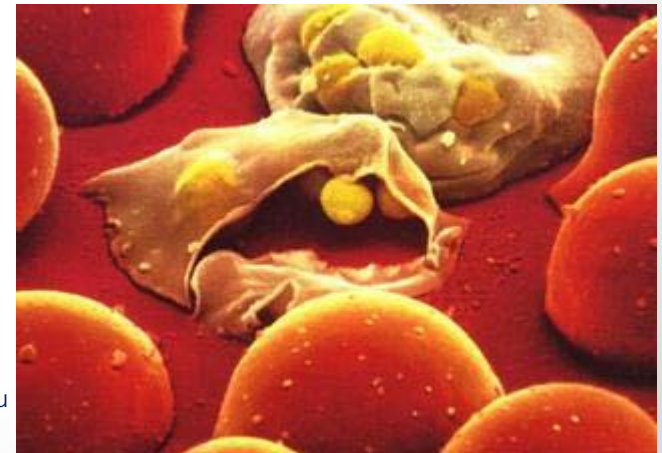
The pathogen detection window period is defined as the time between infection and detection. The length of the pathogen detection window depends on the pathogen and the screening method used.

T_1 =NAT window period

T_2 =serologic window period

TA - infekce

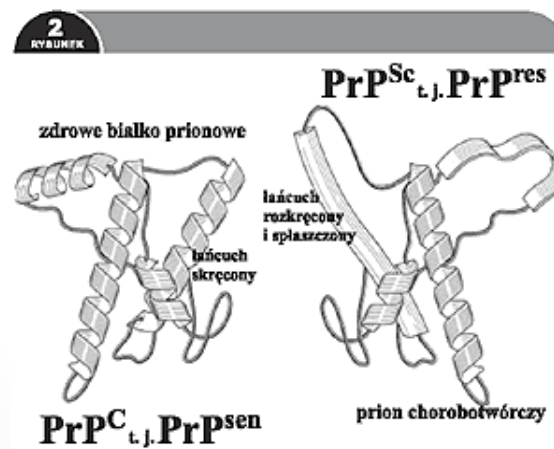
- bakteriální
- enterokoky, yersinie (2 - 6 st.C), stafylokoky, streptokoky
smrtelný průběh: kontaminace G- bakteriemi
- parazitární: malárie, Chagasova choroba: vyřazení dárců s pobytem v zamořených oblastech



zdroj.ccsu.edu

TA - infekce

- priony:
- přenos klasické Creutzfeldt-Jakobovy choroby -
- přenos variantní CJD +
in vivo neexistující diagnostika + dlouhé
bezpříznakové nosičství = administrativní opatření:
pobyt 6 měsíců v GB, F 1980=1996, KT



Imunitní komplikace

- hemolytická reakce
 - ✓ neslučitelnost mezi dárce a příjemcem
 - ✓ akutní/pozdní forma
 - ✓ intravaskulární/extravaskulární průběh
 - ✓ nejčastěji ABO inkompatibilita, 1:120 000 - 1:630 000
- febrilní nehemolytická reakce
 - ✓ nejčastější
 - ✓ deleukotizace: snížení 0,1%
 - ✓ reakce antiHLA protilátek příjemce s HLA antigeny v TP

Imunitní komplikace

TRALI *transfusion-related acute lung injury*

- ✓ život ohrožující transfuzní příhoda:
 - dříve nejčastější příčina úmrtí, nyní 2.-3.nejčastější
- ✓ dg je podceněna
- ✓ dramatický klinický průběh, podobající se ARDS
- ✓ liší se **časovou souvislostí** s podáním TP do 6 hodin
- ✓ TRALI se může objevit po jakémkoli typu krevního produktu a po malém množství
- ✓ množství hypotéz o patogenezi
- ✓ dg TRALI význam pro další příjemce
- ✓ protilátky proti granulocytům a/nebo lymfocytům v krvi dárce se podaří prokázat v 80%

Imunitní komplikace

- TA-GvHD
 - ✓ velmi vzácná, ale život ohrožující komplikace
 - ✓ proliferace imunokompetentních dárcovských lymfocytů v organismu imunokompromitovaného příjemce
 - ✓ vyskytuje se u transplantovaných pacientů
 - u příjemců příbuzenských transfuzí
 - u pacientů léčených purinovými analogy
- alergická reakce
 - ✓ nejčastěji po podání trombocytových TP, plazmy
- anafylaktický šok

Imunitní komplikace

- **potransfuzní trombocytopenická purpura**
 - ✓ výskyt výhradně u aloimunizovaných pacientů
 - po opakovaných T/ženy s vícečetnými graviditami
 - ✓ 7-10 dní po podání trombocytů/erytrocytů
 - ✓ reakce antitrombocytových PI příjemce a T trombocytů
 - ✓ následně může dojít i k rozpadu vlastních trombocytů příjemce
- **aloimunizace**
 - ✓ tvorba PI proti erytrocytům po podání TP
 - ✓ ! poučení pacienta + nutnost evidence v dokumentaci: hladina PI může klesnout pod detekovatelnou mez a při další T může dojít k akutní hemolýze

Imunitní komplikace

- **Imunomodulace** *TRIM transfusion related immunomodulation*
- zvýšený výskyt bakteriálních infekcí
- ✓ perioperační infekce
 - po operacích střeva
 - po operacích otevřených zlomenin
- ✓ zvýšený počet relapsů malignit

Opelz, G., et al.:

Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants

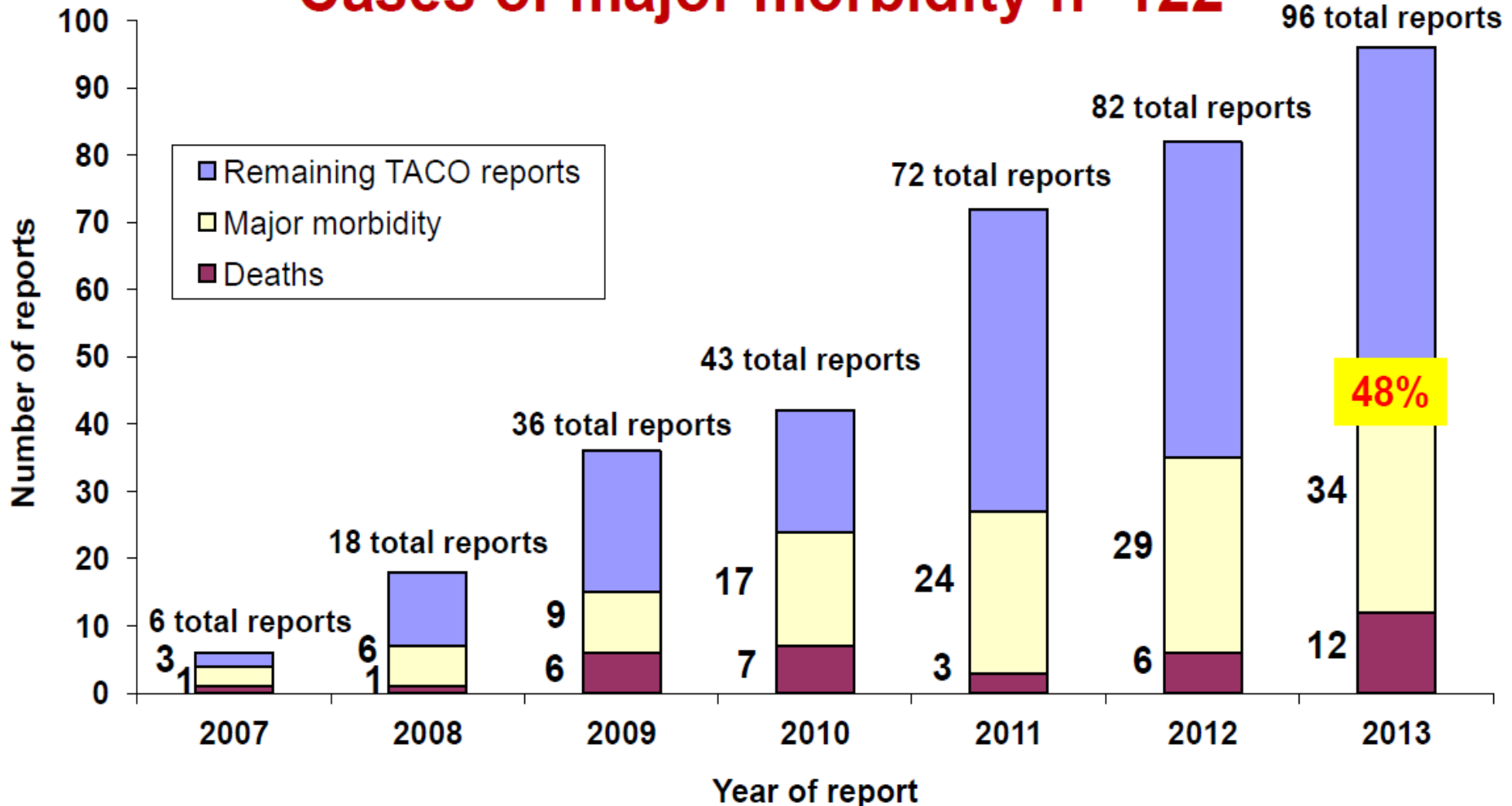
Transplant Proc., 1973, 5, 253-259

kardiovaskulární a metabolické komplikace

- ✓ *TACO transfusion-associated circulatory overloading*
- ✓ 2007 **samostatná kategorie** transfuzní komplikace
- ✓ po rychlém převodu velkého objemu krve
- ✓ často nerozpoznaná, podceněná
- ✓ **hydrostatický plicní edém**
známky akutního plicního edému a známky kardiální dekompenzace (naplněné jug žíly, ortopnoe, tachykardie)
- ✓ **mortalita** se různí podle klinického průběhu, stavu a odpovědi na léčbu (kardiovaskulárně kompromitovaní pacienti, starší pacienti a děti)
- ✓ neinvazivní techniky: echokardiografie
- ✓ laboratorní: B-typ natriuretického peptidu
- ✓ invazivní techniky: pravostranná srdeční katetrizace

Cumulative TACO-related deaths n=36

Cases of major morbidity n=122



Includes 4 deaths and 5 cases of major morbidity from avoidable transfusions

Doporučení ke snížení rizika TACO

Monitorování + vyšetření před transfuzí

- ✓ kardiální selhávání
- ✓ zhoršení renálních funkcí
- ✓ pozitivní bilance tekutin
- ✓ hypoalbuminémie

Monitorování po transfuzi

- ✓ sledování 24 hod
- ✓ propuštění/překlad je považován za rizikový (dokumentace, poučení)
- ✓ aplikace v ZZ, kde je možné řešit komplikace, personálem, který je umí rozpoznat a léčit

Krevní transfuze neléčí anémii z deficitu železa

- ✓ riziko TACO a úmrtí
- ✓ suplementace železa

Vzdělávání

Diuretika

- ✓ transfuze u staršího pacienta s anémií a srdečním selháním

Characterizing the epidemiology of perioperative transfusion-related acute lung injury

Clifford L, Jia Q, Subramanian A, et al.

Anesthesiology 2015;122:12-20

výskyt perioperačního TRALI u chirurgických pacientů:

- ✓ průměrně u **1.3 %**
- ✓ univerzální leukoredukce, ani strategie dárcovství plazmy od mužů **neovlivnilo** výskyt TRALI
- ✓ vyšší výskyt: **hrudní, cévní a transplantační chirurgie**
- ✓ těhotné a gynekologické: neměly **žádné epizody** TRALI
- ✓ zvyšování výskytu TRALI **s množstvím transfundovaných objemů krve**

Characterizing the epidemiology of perioperative transfusion-associated circulatory overload.

Clifford L, Jia Q, Yadav H, et al.

Anesthesiology 2015;122:21-28.

- ✓ předpokládaný nižší výskyt než v jiných klinických situacích kvůli relativní hypovolémii během chirurgického krvácení
- ✓ výskyt 4.3 %
- ✓ významný pokles z 5.5 % (2004) na 3.0 % (2011):
 - redukce tekutinové bilance (z 4632 na 3655 ml)
 - univerzální leukoredukce (*Blumberg et al., Transfusion 2010;50:2738-44*)
- ✓ ze 176 případů byly hlášeny pouze 3
- ✓ významné prodloužení hospitalizace
- ✓ zvýšení mortality

kardiovaskulární a metabolické komplikace

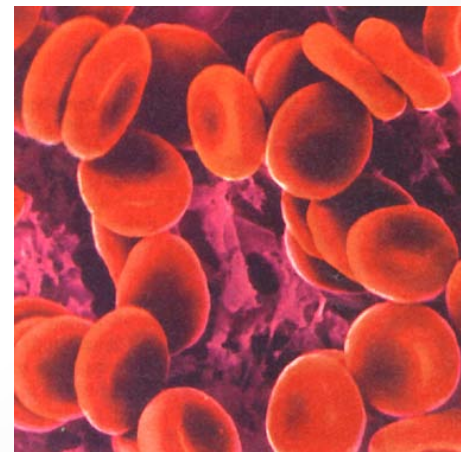
- TAD
- hypotermie
- hyperkalémie po rychlých a masivních krevních transfuzích
- hypokalcémie intoxikace citrátem po masivní plazmě
- potransfuzní hemosideroza
- hypotenze
- hypertenze

neznámé

- Výskyt nežádoucích účinků nebo reakcí v časové souvislosti s transfuzí, které nejde přiřadit ke známým komplikacím a jediný známý rizikový faktor je transfuze

podle časového průběhu:

- **akutní:** do 24 hodin po podání KT:
nejzávažnější je septický šok, TACO, TRALI, hemolýza
- **pozdní:** 24 hod a více (až několik týdnů)
PTP, TA-GvHD



podle klinického průběhu:

- **lehká:** odezní po zastavení transfuze a po jednoduché léčbě
- **závažná:** zaviní smrt, ohrožení života, poškození zdraví, omezení schopnosti

závěr

- **reálné riziko smrti** po podání krevní transfuze
- výrazně se snížilo riziko smrti spojené s ABO inkompatibilitou, TRALI, PTP, GVHD a bakteriální infekcí
- **výrazně se zvýšilo riziko smrti spojené s TACO**
- dif dg plicních T reakcí (TAD, TRALI, TACO) může být obtížná
- **důležitá spolupráce** klinika a transfuziologa:
klinické informace - lékař podávající transfuzi
transfuziolog - rozhodující přínos pro stanovení dg
- vhodný **systematický a standardizovaný postup**

Děkuji za pozornost



Niels Jerne:

„Krev člověka je jako otisky jeho prstů,
nejsou dva typy krve, které jsou přesně stejné



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1984

"for theories concerning the specificity in development and control of the immune system and the discovery of the principle for production of monoclonal antibodies"