

Hemoterapie a její bezpečnost

E. Tesařová, D. Fabiánová, A. Pejchalová, B. Kubešová

Transfuzní oddělení a krevní banka FN Brno, Pracoviště medicíny dospělého věku, prim. MUDr. Eva Tesařová

Souhrn: Hemoterapie představuje léčbu transfuzními přípravky a krevními deriváty. Tradičně je hemoterapie spojována s riziky, jejichž charakter i význam se v průběhu historie měnil. Jediné původně známé imunologické riziko bylo spojováno s podáním inkompatibilní transfuze krve v systému AB0. Toto imunologické riziko bylo odhaleno krátce po objevu krevních skupin v roce 1901. Infekční rizika provázela hemoterapii od jejího počátku. Nejprve byl prokázán přenos syfilidy krví. V 70. letech 20. století byl prokázán přenos virů krví, respektive hepatitidy B. V 80. a 90. letech minulého století byla infekční rizika hemoterapie umocněna objevem viru HIV a ostatních kmenů virových hepatitid. V současné době jsou rizika orientována opět na nežádoucí reakce imunohepatologického charakteru a případnou bakteriální kontaminaci přípravků. Autoři porovnávají pravděpodobná rizika možného přenosu krví přenosných chorob ve vztahu k ostatním postupům, uplatňovaným v průběhu hemoterapie, spolu s popisem nežádoucích účinků, které souvisejí s hemoterapií.

Klíčová slova: hemoterapie – bezpečnost – potransfuzní reakce – choroby přenosné transfuzí – transfuzní přípravky – krevní deriváty

Haemotherapy and its safety

Summary: Haemotherapy is characterized as applications of blood products and haemoderivates. Traditionally is haemotherapy associated with risks. Their character and importance changed during the history. Only one initially known immunology risk was associated with an incompatible transfusion in AB0 system administered. This immunology risk was detected shortly after discovery of blood groups in 1901. Infectious risks supported haemotherapy from its birth. In the first instance was detected blood transmission of syphilis. In the seventieth of last century was detected blood transmission of viruses, hepatitis B respectively. In the eightieth and in the nineties of last century infectious risks of haemotherapy were fortified of virus HIV and others types of hepatitis discovery. Currently are global risks of transfusion oriented to adverse immunology character and possible bacterial contamination of blood products. Authors relate probable risks of transmission of transfusion transmitted diseases to others process and describe occurrence of adverse reactions in relationship to haemotherapy.

Key words: haemotherapy – safety – transfusion reaction – transfusion transmitted diseases – blood products – haemoderivates

Hemoterapie

Hemoterapie představuje významný proces v péči o pacienty s různými chorobami. Za dobu své existence prošla hemoterapie několika etapami [1,2]. V nich se významně měnily názory na indikace léčby krví a jejími složkami [3]. Od použití plné krve se přešlo k užívání krevních složek, získávaných jejím dalším zpracováním nebo separačními technikami. V současné době převažuje tendence produkovat a používat složky krve v co nejčistší formě s minimální příměsí ostatních krevních součástí, což má význam pro snížení míry rizik, která hemoterapii tradičně provázejí (tab. 1 a 2) [4].

Léčivé přípravky z lidské krve je možno rozdělit na transfuzní pří-

pravky a krevní deriváty. *Transfuzní přípravky* (erytrocytové, trombocyto-
vé, granulocytové a plazmatické) jsou řazeny mezi individuálně vyráběné

Tab. 1. Časná rizika hemoterapie.

riziko	obvyklá příčina
časná hemolytická reakce	protilátky proti erytrocytům
febrilní nehemolytická reakce	protilátky proti leukocytům, trombocytům
anafylaxe	protilátky proti IgA
urtika	protilátky proti bílkovinám plazmy
nekardiální plicní edém	protilátky proti leukocytům, aktivace komplementu
projevy alergie	pasivní přenos protilátek
horečka se šokovým stavem	bakteriální kontaminace
srdeční selhání	objemové přetížení
hemolytický syndrom	fyzikální poškození erytrocytů
srdeční zástava	rychlé podání chladné masivní transfuze
srdeční arytmie	citrátová toxicita
EKG-změny	kaliová toxicita

Tab. 2. Pozdní rizika hemoterapie.

riziko	obvyklá příčina
pozdní hemolytická reakce	protilátky proti erytrocytům
potransfuzní GVHD (TA-GVHD)	proliferace funkčních transfundovaných lymfocytů
potransfuzní purpura	protilátky proti trombocytům
aloimunizace	kontakt s antigeny dárce
přetížení železem	mnohočetné transfuze erytrocytů
přenos infekce	paraziti, bakterie, viry, priony?, jiné?
tromboflebitida v místě vpichu	způsob a délka trvání kanylace periferní žíly

Tab. 3. Míra a pravděpodobnost rizik v běžném životě.

míra rizika	riziko	pravděpodobnost výskytu
vyšoká	gastrointestinální potíže po léčbě antibiotiky	1 : 20
střední	riziko úmrtí ve 40 letech věku	1 : 850
nížká	otrava jedem	1 : 3 300
velmi nízká	smrtelný úraz v zaměstnání	1 : 43 000
minimální	srážka na železnici	1 : 500 000
zanedbatelná	zásah bleskem	1 : 10 000 000

léčivé přípravky, které plní výhradně substituční funkci. Jedná se většinou o složky krve, které jsou připravovány v zařízeních transfuzní služby a v České republice nejsou v současnosti ošetřovány metodami inaktivace patogenů [5]. Transfuzní přípravky jsou připraveny vždy od jednoho dárce krve z jednotlivého odběru nebo z jednotlivé separace, s výjimkou trombocytů získávaných z plné krve a s výjimkou kryoprecipitátu. Kromě

uvedených výjimek není dovoleno míchání složek krve od různých dárců nebo z různých odběrů. Trombocyty z plné krve a kryoprecipitát lze smísit maximálně od 10 osob [4].

Krevní deriváty (koncentráty albuminu, imunoglobulinů, koagulačních faktorů a tkáňová lepidla) jsou řazeny mezi hromadně vyráběné léčivé přípravky, které jsou vyráběny komerčně ve frakcionačních centrech ze směsí plazmy od tisíců osob nebo rekombi-

nantními technikami. Krevní deriváty jsou povinně ošetřovány metodami inaktivace patogenů a jsou považovány za mnohem bezpečnější z hlediska možného přenosu krví přenosných chorob než transfuzní přípravky [5].

Přesto, že mnohé lidské aktivity i výkony uplatňované při poskytování léčebně preventivní péče jsou provázány mnohem vyšší mírou rizika než hemoterapie (tab. 3), bývá zejména infekční riziko hemoterapie velmi často také odbornou lékařskou veřejností přeceňováno [6]. Přitom pozornost, která by měla vést ke snížení míry rizik hemoterapie, je třeba věnovat aplikaci transfuzních přípravků a krevních derivátů nejen ze strany transfuziologů, ale především ze strany ostatních specialistů, kteří do procesu hemoterapie vstupují (tab. 4) [4].

Riziko přenosu bakterií

Riziko bakteriální kontaminace transfuzních přípravků je nejdéle známým rizikem hemoterapie a je dlouhodobě vnímáno jako vysoké [7]. Jeho míru lze významně snížit zvolenými postupy při posuzování způsobilosti dárců krve k odběru či zvolenými způsoby zpracování transfuzních přípravků [4]. Zjištění přesné incidence bakteriální kontaminace transfuzních přípravků není v současné době reálné. Prováděné studie, které si kládou za cíl zjištění incidence bakteriální kontaminace transfuzních přípravků, se ve svých výsledcích značně

Tab. 4. Míra a pravděpodobnost rizik hemoterapie.

míra rizika	riziko	pravděpodobnost výskytu	oblast rizika
zanedbatelná	přenos HIV/AIDS transfuzí	1 : 8 000 000	USA
minimální	přenos hepatitis B, C transfuzí erytrocytů	1 : 400 000	ČR
velmi nízká	přenos bakteriální infekce transfuzí	1 : 25 000	Kanada
velmi nízká	výskyt hemolytické potransfuzní reakce	1 : 10 000	Německo
nížká	přenos bakteriální infekce trombocytů	1 : 2 500	Kanada
střední	záměna v souvislosti s transfuzí	1 : 1 000	Německo
střední	výskyt nehemolytické potransfuzní reakce	1 : 300	FN Brno
vyšoká	výskyt potransfuzní reakce po trombocytech	1 : 100	FN Brno

rozcházejí. Nejvyšší riziko bakteriální kontaminace vykazují tradičně trombocytové transfuzní přípravky skladované při teplotě $+22\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, u kterých je incidence 1 : 2 000 až 1 : 4 200 podaných přípravků [8]. Přibližně u každého 6. pacienta, kterému byly transfundovány bakteriálně kontaminované trombocyty, se rozvinuly klinické projevy sepsy a z této skupiny osob pak každý 4. pacient na projevy sepsy zemře.

Incidence bakteriální kontaminace erytrocytových transfuzních přípravků skladovaných při teplotě $+4\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ je mnohem menší než trombocytových transfuzních přípravků a činí asi 1 : 500 000 až 1 : 1 000 000. Obecně lze konstatovat, že bakteriální kontaminace transfuzních přípravků vydaných ke klinickému použití je charakterizována poměrem 2 : 100 000 [9].

Bakterie izolované z trombocytových transfuzních přípravků jsou zastoupeny nejčastěji *Stafylococcus epidermidis*, *Stafylococcus* koaguláza negativní, *Stafylococcus aureus*, *Streptococcus*, *Escherichia coli*, *Enterobacteria*, *Bacillus*. Erytrocytové transfuzní přípravky bývají kontaminovány nejčastěji *Yersinia enterocolitica* a/nebo *Pseudomonas aeruginosa* [10]. Na bakteriální kontaminaci odběrových setů se nejčastěji podílí *Serratia marcescens* [11].

Nejdéle známé infekční riziko hemoterapie představuje syfilis, resp. jeho původce *Treponema pallidum*. Jeho význam a incidence kontaminace transfuzních přípravků jsou v současné době minimalizovány díky používaným metodám skladování transfuzních přípravků a poměrně nízkému výskytu syfilidy v populaci dárců krve v ČR.

Borrelia Burgdoferi, původce Lymeské boreliózy, není navzdory poměrně častému přenosu při poštipání hmyzem považována z transfuziologického hlediska za riziko. Přenos Lymeské boreliózy transfuzí nebyl dosud popsán [10].

Riziko přenosu virů

V posledních dvou desetiletích bylo v transfuzní medicíně dosaženo významného pokroku v prevenci rizik známých, krví přenosných virů, zejména retrovirů (HIV 1/2, HTLV I/II) a hepatotropních virů (hepatitis B, hepatitis C). Reziduální riziko jednotlivých virových agens kolísá v závislosti na výskytu příslušného agens v populaci dárců krve [10]. Zároveň lze konstatovat, že z pohledu možného přenosu virů transfuzí představují prvodárci vyšší riziko než pravidelní dárci krve.

Povinně jsou v České republice testováni dárci krve na nepřítomnost známek hepatitis B, hepatitis C a HIV/AIDS. Nejvyšší riziko přenosu virové infekce je spojeno s erytrocytovými, trombocytovými a granulocytovými transfuzními přípravky. U plazmatických transfuzních přípravků a krevních derivátů je riziko přenosu povinně testovaných původců virových chorob minimální. V České republice je přibližný výskyt přenosu hepatitis B a/nebo hepatitis C transfuzí erytrocytů a/nebo trombocytů 1 : 450 000 [12]. Přenos HIV/AIDS transfuzním přípravkem nebyl v České republice dosud zaznamenán. Vzhledem k povinné karanténě plazmy po dobu nejméně 6 měsíců nebyl zaznamenán přenos testovaných virů ani plazmatickými transfuzními přípravky.

Hepatitis A nepředstavuje významné riziko hemoterapie transfuzními přípravky přesto, že byly popsány ojedinělé případy přenosu. Akutní hepatitis A nepřechází do chronického stadia s nosičstvím virového agens. Viremie u nemocného trvá 2–4 týdny a je zpravidla provázena klinickými projevy a zvýšenou hladinou alanintransferázy. Z uvedených důvodů je odběr dárce krve s klinickými projevy prakticky vyloučen. Prodělaná hepatitis A s přítomností IgG-protilátek není kontraindikací dárce krve. Hepatitis A přesto v minulosti představovala velmi významné riziko

hemoterapie. S ohledem na rezistenci viru hepatitis A k některým metodám inaktivace patogenů (metoda solvent – detergent) byly v minulosti zaznamenány opakovaně přenosy hepatitis A krevními deriváty, resp. koncentráty koagulačních faktorů, jmenovitě F VIII [10].

Herpes virů je v současné době známo 8 typů (HSV-1, HSV-2, CMV, EBV, VZV, HHV-6, HHV-7, HHV-8). Některé z nich představují rovněž rizika hemoterapie, zejména pro imunosuprimované pacienty. Jejich přítomnost není povinně testována u dárců krve. Zároveň je třeba zmínit, že pro organismus s intaktním imunitním systémem není výjimkou celoživotní latentní infekce, která představuje riziko v těch případech, kdy se takový člověk rozhodne stát se dárce krve [9].

Virus hepatitidy G, který byl objeven v roce 1995, a TT-virus, který byl objeven v roce 1997, představují oba krví přenosná agens. Oba tyto hepatotropní viry alterují jaterní funkce minimálně a velmi pravděpodobně nebudou ani v budoucnu spojovány s výraznými riziky hemoterapie. Virus SEN, který byl popsán v roce 1999, je v současnosti dále zkoumán pro odhalení významu a případných rizik pro hemoterapii.

Parvovirus B 19 rovněž představuje riziko hemoterapie [13]. Infikuje a poškozuje erytroidní progenitorové buňky. Receptorem tohoto viru na erytrocytech je antigen krevní skupiny P. Jedinci, kterým chybí P-antigen, nejsou z uvedeného důvodu vnímaví na infekci parvovirem B 19, a nelze u nich rovněž dokázat přítomnost protilátek proti tomuto viru. Prevalence B 19 v dárcovské populaci se pohybuje v rozmezí 0,03–0,6 %. Parvovirus B 19 je rezistentní na inaktivaci patogenů metodou solvent – detergent a je poměrně rezistentní rovněž na inaktivaci tepelnými metodami. Z uvedených důvodů se diskutuje o zavedení molekulárně biologických testů jako účinné prevence

přenosu B 19 krevními deriváty, které jsou vyráběny z plazmového poolu od velkého množství dárců krve a jsou velmi často kontaminovány parvovirem B19.

Virus horečky západního Nilu (WNV) představuje nové infekční riziko hemoterapie [14]. Byly prokázány přenosy transfuzemi, které byly v několika případech příčinou smrti příjemců transfuze. V současnosti je riziko definováno jako nízké, ale nikoliv nulové. Riziko přenosu transfuzními přípravky v průběhu epidemie v roce 1999 v USA je definováno poměrem 1,8–2,7 : 10 000 odběrů krve.

Riziko přenosu parazitů

V endemických oblastech představuje zejména malárie závažný transfuziologický problém. Preventivní opatření v ostatních oblastech, zaměřená na zabránění „importu malárie“, jsou založena na získání podrobné anamnézy dárců krve ve vztahu k cestování. Chagasova choroba představuje výrazné riziko hemoterapie v oblasti Latinské Ameriky a babesióza v USA [10].

Riziko přenosu prionů

V současnosti je předmětem rozsáhlé diskuse riziko přenosu Creutzfeldt-Jakobovy choroby (CJD) a transmisivní spongiformní encefalopatie (TSE) krví [15]. Přenos prionů transfuzními přípravky nebyl jednoznačně prokázán. Přesto se snížení případného rizika hemoterapie věnuje v mnoha zemích světa mimořádná pozornost. Je zaváděna předkladová leukoredukce u všech typů transfuzních přípravků k odstranění B-lymfocytů, snad potenciálně odpovědných za přenos CJD, zejména její variantní formy. Zároveň jsou z dárcovství krve trvale vyloučeny osoby, které žily ve Velké Británii v období „epidemie“ variantní formy CJD, a byly tak vystaveny možnosti perorální expozice agens způsobujících boviní spongiformní encefalopatie (BSE).

Imunologická rizika

Jednotlivá imunologická rizika ve vztahu k hemoterapii zahrnují inkompatibilitu transfuzního přípravku v systému AB0, v případě výskytu nepravidelných protilátek u příjemce transfuze také inkompatibilitu v ostatních skupinových systémech, aloimunizaci, imunomodulaci a s transfuzí asociovanou reakci štetu proti hostiteli (TA-GvHD).

K záměně transfuzních přípravků v systému AB0 nedochází často, ale vždy, když k ní dojde a je splněna podmínka AB0-inkompatibility, představuje taková záměna ohrožení života příjemce transfuze [16]. Z analýz záměn transfuzních přípravků vyplývá, že 80 % případů bývá způsobeno chybami zdravotnického personálu. Nejčastější fatální chybou (43 % případů) bývá špatná identifikace příjemce transfuze [17]. Současná praxe ukazuje, že frekvence chyb tohoto charakteru se snižuje. Přesto v několika posledních letech umírá v ČR nejméně 1 člověk ročně z důvodu chybně podané inkompatibilní transfuze. Počet případů záměn transfuze není v ČR podroben povinnému hlášení, transfuzní služba tedy nemá v ČR k dispozici data, která by úroveň hemoterapie v této oblasti mapovala – na rozdíl od Francie, kde je hlášena nejméně 1 záměna v AB0 systému měsíčně.

Riziko aloimunizace v jiných skupinových systémech než AB0 je velmi vysoké a je vyjádřeno poměrem 1 : 15–50. Riziko aloimunizace je ještě vyšší u těch pacientů, kteří byli v minulosti imunizováni. Přítomnost některých antierytrocytárních protilátek, například anti-D, anti-Kell nebo anti-Jka, může být příčinou hemolytické potransfuzní reakce s vážnými klinickými projevy. Správné provedení laboratorního testu na přítomnost antierytrocytárních protilátek před každou transfuzí erytrocytového transfuzního přípravku představuje současný imperativ hemoterapie [17].

Státní systém hemovigilance

Cílem hemoterapie je dosažení maximálního léčebného efektu při minimální míře rizik souvisejících s hemoterapií. Zdravotnický personál je odpovědný za respektování všech zásad bezpečné hemoterapie. Příslušné státní autority jsou odpovědné za vyhodnocování rizik souvisejících s hemoterapií a za systémové snižování míry těchto rizik, stejně jako za detekci případných rizik nových a formulování definic pro jejich prevenci [4]. Vzhledem k výrazné rozdílnosti transfuzní služby v ČR představuje vytvoření českého státního systému hemovigilance, tak jak jednotlivým členům ukládá legislativa Evropské unie a Rady Evropy, velmi náročný proces, jehož funkčnost a efektivnost musí ověřit až budoucí praxe.

Literatura

1. Greenwalt TJ. A short history of transfusion medicine. *Transfusion* 1977; 37: 550.
2. Landsteiner K. Über agglutination-scheinungen normal menschen bluts. *Wein Klinische Wochenschrift* 1901; 14: 1132.
3. Klein HG. Transfusion medicine. The evolution of a new discipline. *JAMA* 1987; 258: 2108.
4. Committee of experts on Quality Assurance in Blood Transfusion Services. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. 11th ed. Council of Europe Publishing 2005.
5. Mayer J, Starý J et al. Leukemie. Zásady podpůrné léčby transfuzními přípravky. Praha: Grada 2002: 188–195.
6. Seghatchian J, Snyder EL, Krailadsi P. Platelet Therapy. Current status and future trends. Amsterdam: Elsevier 2000.
7. Mitchel KTM, Brecher ME. Approaches to the detection of bacterial contamination in cellular blood products. *Transfusion Med Rev* 1999; 13: 132–144.
8. Morrow JF, Braine HG, Kickler TS et al. Septic reactions to platelet transfusion. A persistent problem. *JAMA* 1991; 166: 555–558.
9. Barbara JAJ. Transmission of infectious diseases by blood products. *Euro-*

pean School of Transfusion medicine – Bratislava 2000. Proceeding of the ESTM residential course: 21–25.

10. Fehervizyova E. Infekce rizika transfuze. XIII. český a slovenský hematologický a transfuziologický kongres s mezinárodní účastí, Praha 2002. Sborník postgraduálních přednášek: 53–62.

11. Hogman CF, Fritz H, Sandberg L. Posttransfusion Serratia marcescens septicemia. Transfusion 1993; 33: 189–191.

12. Kracíková J. Nežádoucí účinky transfuze v ČR v roce 2003. 10. pracovní dny

Společnosti pro transfuzní lékařství ČSL JEP. Rožnov pod Radhoštěm 2004. Sborník abstrakt: 44.

13. Jordan JA. Nucleic acid testing for human parvovirus B 19. The Compendium, AABB 53rd annual meeting, 2000, 121–124.

14. Scholle F, Girard YA, Zhao Q. West Nile Virus – infectious properties in vitro and in infected mosquito vectors. Journal of Virology 2004; 78: 11605–11614.

15. Slavičková E. CJD – hozená rukavice transfuzní medicíně. Transfuzie dnes 1998; 25: 17–19.

16. Walker RH. Non infectious risk and new trends in transfusion practice. JAMA 1993; 80: 37–38.

17. Williamson LM. Analysis of first two annual report of SHOT study. BMJ 2000; 3; 316–319.

prim. MUDr. Eva Tesařová

www.fnbrno.cz

e-mail: tesarova@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 17. 4. 2005

Přijato k otištění: 17. 4. 2005

www.geriatrickarevue.cz