

Klinické důsledky TRIM (Transfusion related immunomodulation) – editorial

M. Průcha

Oddělení klinické biochemie, hematologie a imunologie Nemocnice Na Homolce, Praha, přednosta MUDr. Miroslav Průcha, Ph.D.

Bucová M et al. Transfúziou navodená imunomodulácia a infekčné komplikácie. *Vnitř Lék* 2006; 52(11): 1085–1092.

Zhodnocení problému

Anémie je jedním z nejčastěji se vyskytujících patologických laboratorních nálezů u pacientů na jednotkách intenzivní péče (JIP). Velkému počtu těchto pacientů je v průběhu hospitalizace na JIP podána krevní transfuze.

Podávání krevních transfuzí tvoří nedílnou součást terapie kriticky nemocných pacientů na JIP. Tuto skutečnost dobře dokumentuje několik epidemiologických dat. V roce 1997 bylo v USA podáno 12,5 milionů jednotek krevní transfuze, 16 % pacientů na obecných jednotkách intenzivní péče a 27 % pacientů na chirurgických jednotkách intenzivní péče dostane krevní transfuzi. V České republice se ročně připraví k podání asi 400 000 krevních transfuzí, přičemž se spotřebuje 80–85 %. Během posledních 20 let se podstatně změnil náhled na indikaci jejich podání. Příčinou jsou infekční onemocnění, která je možné transfuzemi přenést a imunomodulační, resp. imunosupresivní účinek krevních derivátů.

Kromě mechanismů zmíněných v článku Bucové a Mistríka je možné zmínit i další, které se při navození

imunosuprese podílejí. Efekt skladování krevních derivátů, které autoři uvádějí, ovlivňuje rovněž fyzikálně-chemické vlastnosti a stavební strukturu krevních elementů. Při skladování delším 15 dnů dochází ke snížení schopnosti erytrocytů uvolňovat O₂ do cirkulace. Dochází k oxidaativnímu poškození cytoskeletových proteinů a membránových fosfolipidů, snížení koncentrace adenosintrifosfátu v erytrocytech, změně tvaru z diskoidního na sférocytový a snížení deformability erytrocytů. Důsledkem je tkáňová ischemie, která má sama o sobě imunosupresivní efekt [1,2]. Během uskladnění dochází k hromadění rozpustných bioaktivních a imunomodulačních působků, jako je histamin, cytokiny, lipidy, solubilní HLA-antigeny I. a II. třídy, které hrají významnou roli v transfuzi navozené imunomodulaci. Transfuze erytrocytů vede k aktivaci neutrofilů, uvolnění interleukinu-8 (IL-8) a fosfolipázy A2, s klinickým obrazem syndromu systémové závažné odpovědi [3]. Pokud jsou v krevní transfuzi přítomny leukocyty, má to za následek také přímé poškození integrity erytrocytů. Argináza

uvolněná z erytrocytů se rovněž uplatňuje při navození imunosuprese. Tento enzym je v abundančním množství v erytrocytech a při uskladnění dochází k jeho uvolnění. Zatímco arginin stimuluje lymfocytární funkce, argináza je tlumí, působí tedy imunosupresivně [4].

Klinické důsledky podávání krevních transfuzí

Od začátku 90. let 20. století se uskutečnilo více než 150 studií, které zkoumaly potencionální závislost mezi podáním perioperačních alogenních transfuzí a rekurencí nádorového onemocnění a/nebo zvýšenou incidencí postoperačních bakteriálních infekcí. Přibližně 50 % z těchto studií prokázalo, že pacienti, kterým byly podány alogenní transfuze, měli vyšší incidenci rekurence nádorového onemocnění. Zbytek tento efekt neprokázal. Poslední 2 metaanalýzy uvádějí odds ratio pro rekurenci nádorového onemocnění u pacientů, kteří dostali alogenní transfuze, 1,04 (95% CI, 0,81 – 1,35; $p > 0,05$) a pro letalitu v důsledku rekurence nádorového onemocnění – OR = 0,98 (95% CI, 0,76 – 1,26; $p > 0,05$)

[5,6]. Je důležité poznamenat, že tyto klinické studie proběhly v zemích Západní Evropy v průběhu 90. let minulého století. V té době byly již alogenní krevní transfuze tzv. buffy-coat reduced (bez buffy-coatu). V takto upravených krevních konzervách bylo odstraněno 70–80 % alogenních dárcovských leukocytů. Corvin et al v CRIT Study [7] – multicentrické observační studii u 4 892 pacientů na 284 ICU v USA vyhodnocoval vliv podávání transfuzí na mortalitu. Přibližně 70 % pacientů přijatých na ICU mělo koncentraci Hb < 120 g/l a 44 % obdrželo transfuze. Průměrná koncentrace Hb před transfuzí byl 86 ± 17 g/l. Mortalita ve skupině pacientů, kteří neobdrželi transfuzi, byla 10 %, mortalita u skupiny s transfuzí byla 25 %, přičemž pacienti obdrželi více než 6 jednotek. Průměrné stáří transfuzní krve činilo 3 týdny a více než 25 % bylo starších 1 měsíce. Pacienti, kteří obdrželi transfuze, měli vyšší procento komplikací, jako např. horečka, hypotenze, seps, tromboembolizmus a ARDS (adult respiratory distress syndrom – syndrom dechové tísně dospělých). Počet podaných transfuzních jednotek negativně koreloval s delším pobytem na ICU, celkovou dobou hospitalizace a mortalitou pacientů. Obdobné výsledky byly zjištěny v evropské multicentrické studii [8] na 146 ICU, která zahrnovala 3 534 pacientů. Transfuze byla podána 42 % pacientů s průměrnou koncentrací Hb 84 g/l. Průměrná doba jejich pobytu na ICU byla 7,2 dne oproti 2,6 dne u pacientů bez podání transfuze. ICU mortalita dosáhla 18,5 % oproti 10,1 % ve skupině bez transfuze. Celková mortalita pak 29 % vs

14,9 % u pacientů, kteří neobdrželi transfuze. Pacienti s transfuzemi měli vyšší počet multiorgánového selhání.

Důsledky TRIM pro indikaci podání krevních derivátů

Uvedené skutečnosti přispěly k podstatné změně indikací podání krevních derivátů během posledních 15 let. Jednou z hlavních cílových skupin pacientů jsou pacienti na jednotkách intenzivní péče se sepsí. *Surviving Sepsis Campaign*, která v současné době probíhá, reaguje ve svých doporučeních pro podávání krevních derivátů také na tuto skutečnost [9]. Podání erymasy je doporučeno při poklesu hemoglobinu pod 70 g/l s dosažením cílové hodnoty 70–90 g/l. Rutinní podání čerstvé mražené plazmy při poruchách koagulace při nepřítomnosti krvácení nebo plánovaných invazivních zákrocích není doporučeno. Použití destičkových koncentrátů je u pacientů s těžkou sepsí doporučeno při jejich poklesu < 5×10^9 /l bez ohledu na přítomnost krvácivých projevů. U trombocytopenií v rozmezí $5\text{--}30 \times 10^9$ /l je doporučeno jejich podání při zvýšeném riziku krvácení.

Z praktického hlediska je provádění leukoredukce finančně velice náročné. Výsledky některých provedených studií jsou kontroverzní. Proto jsou nutné další studie, které podrobně objasní mechanismy působení a zhodnotí prospěšnost podání krevních derivátů u rozdílných cílových skupin kriticky nemocných [10].

Literatura

1. Marik PE, Sibbald WJ Effect of stored blood transfusion on oxygen delivery in

patients with sepsis. JAMA 1993; 269: 3024–3029.

2. Ho J, Milkovic S, Gray L et al. Transfusion of stored red blood cells occlude the rat microvasculature in vivo. Blood 2001; 98: 544a.

3. Franssen E, Maessen J, Dentener M et al. Impact of blood transfusion on inflammatory mediators release in patients undergoing cardiac surgery. Chest 1999; 116: 1233–1239.

4. Prins HA, Houdijk AP, Nijvelde RJ et al. Arginase release from red blood cells: possible link in transfusion induced immune suppression? Shock 2001; 16: 113–115.

5. Vamvakas E. Transfusion-associated cancer recurrence and infection: meta analysis of the randomized controlled clinical trials. Transfusion 1996; 36: 175–186.

6. Mc Alister FA, Clard HD, Wells PS et al. Perioperative allogenic blood transfusion does not cause adverse sequelae in patients with cancer: a meta analysis of unconfounded studies. Br J Surg 1998; 85: 171–178.

7. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG et al. The CRIT Study: anemia and blood transfusion in the critically ill; current clinical practice in the United States. Crit Care Med 2004; 32: 39–52.

8. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. JAMA 2002; 288: 1499–1507.

9. Townsend S, Dellinger RP, Levy MM, Ramsay G (eds). 2005 by the Society of Critical Care Medicine, the European Society of Intensive Care Medicine, and the International Sepsis Forum. Implementing The Surviving Sepsis Campaign.

10. Corwin HL, AuBcho JP Is leukoreduction of blood components for everyone? JAMA 2003; 289: 1993–1995.

MUDr. Miroslav Průcha, Ph.D.

www.homolka.cz

e-mail: miroslav.prucha@homolka.cz

Doručeno do redakce: 26. 6. 2006