

Varna transfuzija krvi

Safe blood transfusion

Ljubiša Lukič

Zavod Republike Slovenije za transfuzijsko medicino

Blood Transfusion Centre of Slovenia

Uvod

Marsikdo se rad poigra z besedami in postavi vprašanje: koliko varnosti je zadosti za varno transfuzijo? Popolne ali 100% varnosti ni in je ne bo, zato vedno tehtamo in nihamo med dobrobitmi in morebitnimi stranskimi negativnimi učinki. Pojem varnosti ima različno težo v različnih okoljih in posameznih družbah. Pojmovanje varnosti se tudi spreminja s časom in novimi dognanji. Posamezniki in tudi posamezne skupine ljudi dajejo pojmu varnosti različen pomen. Pojem varna transfuzija dobiva posebno težo znotraj težnje po višji stopnji zdravstvenega varstva in širše težnje po varnem življenju. Na ukrepe za varno transfuzijo krvi pa ima poleg strokovnih spoznanj in finančnih zmožnosti, ki sta bila v preteklosti osnova za vsak ukrep, vedno večjo vlogo javno mnenje in z njim povezane politične odločitve.

Zgodovinski pregled

V preteklosti smo na področju varne transfuzije krvi postopno vključevali različne postopke in ukrepe v glavnem na dveh področjih: pri izbiri krvodajalca in na področju testiranja krvi.

Vsi ukrepi so temeljili na takratnih strokovnih spoznanjih. Kasneje je moral biti učinek na osnovi strokovnih spoznanj v sprejemljivem razmerju do izdatkov. Finančna presoja je bila v različno razvitih sredinah različna. Razvite države Evrope in Amerike so praviloma prve vpeljevale obsežnejše in dražje rešitve. V zadnjih letih, ob pojavu AIDSa in še posebno ob pojavu spongiformne encefalopatije pri govedu in pojavu prionov pri ljudeh, je ob povečanem pritisku javnosti v Angliji prvič sprejeto stališče, da ne moremo čakati na izsledke stroke in na ustrezne strokovne predloge, temveč moramo ukrepati takoj. Odprli smo neizmerno široko polje političnih odločitev, ki postavljajo strokovne odločitve v ozadje.

I. Krvodajalci

Vir krvi so krvodajalci, zato je Svetovna zdravstvena organizacija posvetila dan zdravja krvodajalcem in v prenesenem pomenu zdravnikom, z geslom "Safe blood starts with me". Krvodajalstvo mora temeljiti na prostovoljnosti in neplačanosti. Obenem moramo spoznati, da le dobra četrtina držav v svetu lahko nudi zadostne količine varne krvi, med njimi je tudi Slovenija.

- 1) Osnovni pogoj za varno kri, je dobra informiranost krvodajalcev in javnosti, s čimer omogočimo bodočim krvodajalcem možnost **samoizključitve**.
- 2) Drugi ukrep je **konsultacija** krvodajalca s šolanim zdravstvenim osebjem, ki zajema dve področji: a) objektivno ugotavljanje zdravja in b) zajemanje epidemioloških podatkov oziroma ugotavljanje načina življenja krvodajalca.
 - a) Postopek ugotavljanja zdravstvenega stanja zajema presojo objektivnih izsledkov kot so laboratorijski izvidi, krvni pritisk, srčna akcija, splošni zdravniški pregled itn.

b) Drugi sklop pa je anamneza – zbiranje epidemioloških podatkov, ko krvodajalec pove dogodke po svoji presoji. Po lastni presoji nam krvodajalec pove svoje videnje preteklih dogodkov preko vprašalnika in po potrebi tudi ustno. Pozorni smo na epidemiološke podatke vezane na presojo zdravstvenega stanja oziroma, ali potencialni krvodajalec pripada skupini ljudi, ki je bolj izpostavljena določenim okužbam. Več bolezni se prenaša ob spolnem kontaktu, zato so pomembni tudi podatki o spolnih navadah. Od leta 1985 smo dali poseben poudarek, zbiranju teh podatkov ob spoznanju, da se lahko prenaša HIV tudi s transfuzijo okužene krvi in krvnimi pripravki. Vsi napor v zvezi z zbiranjem podatkov temeljijo na predpostavki odgovornega odnosa krvodajalca in prisotne družbene zavesti, kar pa ni vedno res, saj se skupine posameznikov, ki živijo na svojstven, bolj ali manj tvegan način, pogosto nahajajo na robu družbenih normativov in jim ni mar za družbene vrednote. Temu primerna je tudi pričakovana kakovost odgovorov. Pri pismenem vprašalniku so vsa vprašanja standardizirana in dobijo vsi krvodajalci ista vprašanja, ki so obenem dokumentirana, kar je sigurno bistvena prednost in izpolnjujemo osnovne zahteve kontrole kakovosti, zavedamo pa se, da smo tako odpravili individualni pristop. Izobrazbena raven krvodajalcev je različna in tako naletimo na drugo težavo kako pripraviti razumljiv in učinkovit vprašalnik. V zadnjem obdobju srečujemo v javnosti vedno več vprašanj o prionih in ukrepih za preprečevanje širjenja letih. Večini krvodajalcev so prioni in obolenja povezana z njimi neznanka in tako je zopet močno pridobilo na veljavi stalno in kakovostno informiranje.

2. Uvedba testov

Kri je biološki material, ki je potencialno kužen, čeprav izvira od zdravih krvodajalcev saj v medicini poznamo pojem zdrav prenašalec. Rezultati testov spadajo med objektivne pokazatelje kazalcev okužbe, ki pa na žalost niso vedno zadosti občutljivi.

Različne teste smo uvajali glede na dostopnost, učinkovitost, glede na lokalno epidemiološko situacijo, strokovno presojo in ceno testa.

Prvi test, ki smo ga uporabili pri izbiri primerne krvi za transfuzijo, je bil že v zgodnjih petdesetih letih vpeljan test na ugotavljanje prisotnosti povzročitelja sifilisa.

Zaradi spoznanja, da se v tistem obdobju tako imenovani serumski hepatitis prenaša s krvjo, so po svetu uvedli leta 1965 test na ALT (jetrni test na alanin aminotransferaze), ki sicer ni specifičen test za hepatitis, vendar lahko indirektno pokaže ob prizadetosti jeter tudi na nevarnost prenosa hepatitisa. Vse krvodajalce smo začeli testirati na prisotnost HBsAg (površinski antigen hepatitisa B virusa) leta 1970. Uvedba testiranja vsakega odvzema krvi je dramatično znižala prenos hepatitisa B s krvjo.

Najbolj odmevno je bilo uvajanje testiranja na prisotnost protiteles proti povzročitelju AIDSa. V Sloveniji smo uvedli postopek testiranja leta 1986.

Daleč manj odmeven je bil začetek testiranja na protitelesa proti HC (hepatitisu C) leta 1993, kljub temu, da je v Sloveniji okoli 0,3% pozitivnih krvodajalcev oziroma, da je teoretično vsak 300-ti odzem pozitiven. V praksi je velik odstotek krvodajalcev, ki ponovno pridejo dati kri in je tako tveganje manjše.

Test na protitelesa HC in tudi drugi testi, ki vključujejo ugotavljanje protiteles niso izpolnili vseh pričakovanj. Tvorba protiteles je plod reakcije organizma na tujek, ki pa je odvisna od vrste tujka in reaktivnosti organizma. V kolikor upoštevamo še občutljivost testa lahko ugotovimo, da so rezultati pogosto pozni. V zadnjem času zato uvajamo teste s katerimi lahko ugotovimo prisotnost posameznih molekul oziroma značilnih sekvenc molekul povzročiteljev. Ugotavljamo lahko prisotnost posameznih antigenov – povzročiteljev direktno in tako bistveno zmanjšamo diagnostično okno, saj smo izključili čas odgovora organizma in tvorbo protiteles. Novi testi so bistveno bolj občutljivi in tako primernejši za presejalno testiranje, obenem v pretežni meri odpravijo problem diagnostičnega okna.

Virusi, ki jih lahko prenesemo s krvjo in krvnimi pripravki

Viruse, ki smo jih določili za "pomembne" pri prenosu bolezni s krvjo in krvnimi pripravki (HIV, HB in HC), ugotavljamo v krvi ob vsakem odvzemu. Mnogi avtorji zagovarjajo tudi testiranje na prisotnost virusa HTLV-I (humani T limfocitni virus levkemije). Značilnost vseh omenjenih virusov je, da povzročajo kronične bolezni, ki so za sedaj neozdravljive in to je verjetno glavni vzrok za njihovo pomembnost. Pri nekaterih pacientih sta pomembna tudi CMV (cito megalovirus) in parvovirus B19, ki se prenašata s krvjo, vendar smatramo okužbo iz okolja kot običajno, saj je okuženost v našem okolju pri CMV okoli 80% in zato klinično nista pomembna pri ljudeh z normalnim imunskim odgovorom. Podobno lahko v krvi zasledimo tudi Epstein Barr virus in nekatere viruse iz skupine herpes virusov, vendar v večini primerov klinično niso pomembni. Stopnja prekuženosti z virusom hepatitisa A je tudi zelo visoka in postane klinično pomemben ob izbruhu epidemij.

Rutinsko ugotavljanje vseh omenjenih virusov je mogoče, vendar v našem okolju ni praktično, saj bi ob visoki okuženosti izločili veliko večino potencialnih krvodajalcev obenem je prenos iz okolja prisoten v toliki meri, da eventualna možnost prenosa s krvjo ni epidemiološko pomembna. Tveganje dejanskega prenosa pogostih virusov s krvjo in krvnimi pripravki je majhno, saj smo posamezniki v veliki večini že razvili protitelesa zaradi okužbe iz okolja. Problematični pa so lahko otroci, pacienti v izolaciji ali pacienti s pomankljivim imunskim odgovorom.

Tveganje prenosa okužb preko zdravil pripravljenih iz krvi je pogosto tako majhno, da potrebujemo matematične napovedne metode za oceno možnosti prenosa bolezni. Pri oceni stopnje tveganja posamezni testi za zaznavanje pokazateljev okužb pogosto odpovedo, saj niso zadosti občutljivi, zato uporabljamo metode za stopenjsko ugotavljanje možnosti prenosa virusov, ki jih na koncu seštejemo.

V Zahodni Evropi najpogosteje omenjajo, da lahko prenesejo HIV s krvjo v 1 od milijon odmerkov krvi. Pri nas glede na pojavnost in število okuženih posameznikov predvidevamo možen prenos na nekaj milijonov odmerkov ali drugače prikazano, teoretična verjetnost je en prenos infekcije HIV v 30 do 50 letih. V državah, kjer je pojavnost HIV-a večja, je tudi tveganje večje. Tudi v našem okolju se lahko spremeni, za sedaj ugodna epidemiološka situacija in se bomo v tem primeru približali evropski stopnji tveganja tj. možnosti prenosa HIVa v 10 letih. Ocenjena stopnja tveganja, ob uporabi klasičnih testov za ugotavljanje pokazateljev okužb, je pri hepatitisu B in C manjša od ena na 100 000, največkrat se omenja stopnja tveganja 1 na 200 000. Z uvajanjem testov na molekularni ravni pa se bo, po predvidevanjih, bistveno zmanjšalo tudi tveganje prenosa bolezni s transfuzijo krvi, seveda pa govorimo le o možnosti okužbe s pokazatelji, ki jih testiramo.

Strokovno nejasni ukrepi

Prioni in z njimi povezana spongiformna encefalopatija so za sedaj za strokovno javnost še pretežno zaprta knjiga, ki pa jo iz dneva v dan bolje spoznavamo. Kljub temu, da ni strokovno jasnih dognanj, so že uvedeni določeni ukrepi. Vsakega krvodajalca sprašujemo po faktorjih tveganja in tako skušamo zmanjšati možnost prenosa bolezni. Filtriranje vse odvzete krvi je ukrep, ki nima strokovno dokazanega učinka na zmanjšanje prenosa prionov, ima pa številne pozitivne učinke, ki so posledica odstranitve levkocitov. S filtriranjem krvi zmanjšamo prenos CMV oziroma vseh možnih prenašalcev okužb, ki se nahajajo v levkocitih, zmanjšamo tudi stranske učinke levkocitov na imunski sistem in tudi učinke citokinov, ki se sproščajo po razpadu levkocitov. Odstranjevanje levkocitov s postopkom filtriranja krvi sigurno doprinese k varni transfuziji, ki pa ni strokovno dokazano pri prenosu prionov. Tudi ukrep dajanja

rekombinantnih faktorjev strjevanja krvi hemofilikom do 16. leta starosti, ki so ga uvedli v Angliji in Franciji, ima bolj političen priokus kot strokovno utemeljenost. Sežiganje vse plazme zbrane od krvodajalcev v Angliji si zelo težko strokovno razložimo, saj obenem filtrirane celične komponente krvi pridno uporabljajo. V nekaterih državah odklanjajo krvodajalce, ki so bivali v Angliji šest mesecev v obdobju od leta 1986. Ukrep je izsiljen, saj, če v Angliji sežigajo plazmo krvodajalcev potem jo tudi v drugih državah ne morejo uporabiti. Zakaj so določili rok šest mesecev pa ni možno strokovno utemeljiti, možne so le poljubne praktične razlage.

Druge metode znižanja tveganja prenosa bolezni

Inaktivacija virusov v krvi je zelo obetavna možnost, ki navidezno postavlja pod vprašaj potrebnost predhodnega testiranja. Cilj inaktivacije virusov je, s praktičnega stališča, zmanjšati patogenost kužnih delcev na nivo, ki ni več kužen, in ohraniti molekule učinkovin ter celice čim bolj nedotaknjene. Metode inaktivacije virusov so zelo učinkovite pri posameznih pripravkih in obenem za razliko od metod testiranja delujejo nespecifično.

Za sedaj je uporaba metod inaktivacije in odstranjevanja virusov pri celičnih komponentah omejena vendar so metode zelo uspešne pri zdravljenih pripravljanih iz krvi.

Ni opisanega primera prenosa virusov z albuminom, saj kot kaže, pasterizacija 10 ur na 60 °C odpravi tveganje.

Pri faktorjih strjevanja krvi so metode inaktivacije z detergenti in toplotno obdelavo sprejemljivo uspešne. Pri uporabi toplotnih tehnik moramo toplotno občutljive učinkovine zavarovati z dodajanjem aminokislin, sladkorjev ali citrata, vendar so izgube kljub temu vsaj 10 do 15%. Poleg zmanjšanja izkoristka lahko ob delovanju toplote na viruse pričakujemo tudi spremembe na učinkovinah oziroma poškodbo ali spremenjenost molekul beljakovin in posledično spremenjeno imunogenost oziroma slabšo učinkovitost.

Faktor IX lahko še dodatno filtriramo, saj je molekula zadosti majhna in ločljivost z nanofiltrrom takšna, da odstranimo viruse .

Novije tehnike inaktivacije posameznih pripravkov iz plazme, kot je inaktivacija z detergenti, nanofiltracija, toplotna obdelava, kemijsko učinkovanje s povečanjem kislosti v procesu priprave, delovanje alkohola ter kombinacije omenjenih metod, omogočajo dobro zaščito in močno zmanjšajo tveganje prenosa okužbe.

Tehnike inaktivacije se hitro spreminjajo in dopolnjujejo. Končni uporabniki praktično ne morejo slediti vsem novostim in jih kritično presojati, zato je pomembno sprotno spremljanje novosti in evalvacija novih tehnik. Pametna in sprotna izbira najboljših pripravkov lahko bistveno doprinese k varnosti.

Registracijski postopki in pregledi ter kontrolni mehanizmi ob uvozu ali dajanju zdravil v promet, ki delujejo administrativno, praviloma ne morejo hitro slediti vsem spremembam, vendar lahko bistveno prispevajo k povečani varnosti, predvsem s hitrimi ukrepi in ustaljenimi metodami izbire novejših ter varnejših pripravkov.

Pomemben element varnosti je nacionalni program samooskrbe, ki zajema enotno politiko oskrbe s plazemskimi proizvodi, pripravljenimi iz plazme zbrane v Sloveniji.

Novi rekombinantno pripravljene nadomestki za pripravke humanega porekla so obetavni, saj se bomo z njihovo uporabo izognili prenosu večine sedaj aktualnih okužb. Vendar se okužbam in tveganju ne bomo mogli izogniti v celoti, saj bo možen prenos okužb vezanih na vrsto določenih celic, ki jih uporabljamo kot proizvajalke posameznega pripravka. Obenem še vedno uporabljamo za stabilizacijo rekombinantnih pripravkov substance humanega porekla in se zopet približamo tveganju, ki je vezano na pripravke humanega porekla.

Uporabnost pripravkov živalskega izvora je prav tako tvegana, saj se nam odpirajo nove možnosti prenosa bolezni značilnih za živalski svet. Pri zdravljenju hemofilikov s prisotnimi protitelesi lahko uporabimo faktor strjevanja krvi, ki je svinjskega porekla. Pomen in možnosti prenosa virusov ali drugih povzročiteljev bolezni od živali na človeka ni natančno določen, je pa verjeten.

Rekombinantno narejeni pripravki niso identični s pripravki humanega porekla in imajo pogosto nekoliko spremenjene molekule, obenem je njihovo fiziološko delovanje nekoliko drugačno. Za pripravo rekombinantnih pripravkov uporabljamo celice nehumanega porekla in lahko se razvijejo protitelesa na sicer podobne beljakovine, pripravljene z rekombinantno tehnologijo, ali na beljakovine nehumanega porekla, ki jih uporabljamo ob tehnološkem postopku.

Dobra klinična praksa

Ugotovimo lahko, da idealno varnih pripravkov krvi ni, je pa stopnja varnosti tako velika, da jih lahko mirno uporabljamo v procesu zdravljenja. Najvišjo stopnjo varnosti dosežemo, če krvnih pripravkov ne uporabimo zato je ena od najpomembnejših nalog klinika, da natančno pretehta vse objektivne pokazatelje zdravstvenega stanja bolnika in ob uporabi znanja postavi indikacijo za transfuzijo krvi ali krvnih pripravkov. Pravilno postavljena indikacija bo tako najbolje pomagala bolniku do ohranitve življenja ali zboljšanja zdravlja.

Po postavljeni indikaciji, da moramo uporabiti kri in krvne pripravke v procesu zdravljenja, najprej pretehtamo možnost uporabe avtotransfuzije. Lastna kri je še vedno najbolj varna kri.

Analiza stranskih učinkov in napak v vseh državah in okoljih pokažejo, da je tri četrtine incidentov povezanih s tako imenovano administrativno napako oziroma napako v postopku. V vsakem okolju morajo izvajalci zdravstvenih storitev načrtovati take postopke, ki bodo izključili človeško zmotljivost ali jo znižali na minimum. Uporaba avtomatskih čitalcev za pozitivno identifikacijo prejemnika in enote krvi lahko bistveno pripomore k stopnji varnosti. V Sloveniji in tudi v drugih državah še ne moremo avtomatsko oziroma strojno identificirati posameznega prejemnika krvi, temveč to opravi zdravstveni delavec z vsemi možnimi tveganji, ki temeljijo na zmotljivosti posameznika. Vse naše znanje in tehnologija odpovedo ob zmoti glede identifikacije prejemnika zato moramo skrbno načrtovati postopke odvzema vzorcev krvi in dajanja transfuzije, ki morajo biti individualni.

Podobno moramo skrbno načrtovati vse nadaljne postopke, pošiljanja, sprejema, laboratorijske obdelave, izdaje izvida, prenosa krvi do prejemnika, in ponovne identifikacije prejemnika ter enote pripravka. Sam postopek dajanja pripravka moramo izvesti profesionalno z upoštevanjem standardnih predpisov.

Spremljanje pozitivnih in negativnih učinkov pa je končna stopnja v celotnem procesu zagotavljanja kakovosti, ki nam bo dala podatke za izboljšavo naših postopkov.

Zaključek

Informiranost krvodajalcev in izobraževanje krvodajalcev, samoizključitev, konsultacija ter vodenje enotnega registra krvodajalcev, testiranje vsakega odmerka odvzete krvi, posebni postopki priprave komponent, določitev strogih indikacij za transfuzijo krvi in krvnih pripravkov, uporaba alternativnih metod zdravljenja, uporaba posebnih kirurških tehnik, uporaba tehnik avtotransfuzije, inaktivacija povzročiteljev okužb pri nekaterih pripravkih ter aktivna ali pasivna imunizacija so postopki, ki so bistveno znižali stopnjo tveganja prenosa bolezni s krvjo in njenimi pripravki.

Dober pregled in spremljanje informacij o procesu zbiranja krvi ali plazme, natančno spremljanje postopka predelave ali frakcionacije, skrbno izbrana kombinacija metod inaktivacije virusov, uporaba manjšega števila izbranih in varnih dajalcev ter kombinacija drugih medicinskih metod, kot so strokovna in načrtovana izbira pripravkov ob strogi indikaciji vezani za posameznega bolnika, uporaba alternativnih metod, uporaba administrativnih ukrepov, lahko zmanjšajo tveganje prenosa bolezni z zdravili pripravljenimi iz plazme na sprejemljivo raven, ob dobrih učinkih zdravljenja in sprejemljivi ceni.

Tveganje prenosa okužbe s krvjo in krvnimi pripravki je daleč nižje od tveganj, ki jih srečujemo v vsakdanjem življenju, zato lahko rečemo, da je transfuzija krvi in krvnih pripravkov varna.

Upoštevanje določil dobre klinične prakse pri uporabi krvi in krvnih pripravkov ter zdravil iz krvi lahko največ doprinesemo k znižanju stopnje tveganja in je najpomembnejši del celokupnega sistema zagotavljanja varnosti.

Vsak novi in dodatni postopek, ki doprinese svoj del varnosti, podraži končno učinkovitost. Vprašanje je, koliko denarja in energije smo pripravljeni nameniti določenemu znižanju tveganja, oziroma katera stopnja tveganja je sprejemljiva. Nabavna vrednost posameznih reagentov za vsakdanje testiranje krvi krvodajalcev stane praviloma nekaj mark do nekaj deset mark za en test. Upošteva stroške testiranja za 100 000 odvzemov, kolikor imamo krvodajalcev v Sloveniji letno, stane uvajanje dodatnega postopka nekaj milijonov mark na leto. Ob možnosti uvedbe nove metode moramo narediti tudi analizo finančne presoje, ki nam bo dala osnovo za ekonomske argumente uvedbe ali zavrnitve nove metode znižanja tveganja. Ob predhodni strokovni presoji mora finančna presoja zajeti vse stroške procesa zdravljenja, upoštevajoč stopnjo ozdravljenja ter stopnjo smrtnih posledic in stranskih negativnih učinkov, tako pri posameznem bolniku, kot tudi širše epidemiološke vplive.

V zadnjem času sprejemajo nekatere države bolj ali manj posrečene politične odločitve, Slovenija ni izločena iz dogajanja, ki pogosto nimajo trdnih strokovnih spoznanj, temveč govorijo o najboljši ali najbolj primerni rešitvi, saj zaradi pritiska javnosti ne morejo čakati na trdne strokovne izsledke in rešitve. Tako ob eventuelni finančni presoji uvajajo metode, ki naj bi imele pozitivne učinke z dobrim namenom zaščite prebivalcev. Od tu naprej je edini pogoj uvedbe nove metode, ki bo doprinesla k višji stopnji varnosti, finančna "zmožnost" odvisna od politične volje in strokovnih zmožnosti.

Literatura

- Aubuchon JP, Birkmeyer JD. Safety and cost-effectiveness of solvent -detergent treated plasma. In search of zero-risk blood supply JAMA 1994;272:1210-4.
- Aubuchon JP, Busch MP. Cost - effectiveness of expanded human immunodeficiency virus-testing protocols for donated blood. Transfusion 1977; 37:45-51
- Gurtler L. Routine Performance of PCR or Other Nucleic Acid Based Assay for Blood Donor Screening a Critical Evaluation Clin. Lab. 1+2 1998;44:83-86.
- Handbook of Transfusion Medicine. McClelland DBL ed. Blood transfusion services of the United Kingdom, second edition 1996.
- Nishioka K. Transfusion transmitted HBV and HCV. Vox Sang. 1996;70:4-8
- Peterson LR, Satten GA, and Dodd RY. Duration of time from onset of human immunodeficiency virus type 1 infectiousness to development of detectable antibody. Transfusion 1994; 34:283-9.
- Practice guidelines for blood component therapy . A report by the American Society of Anaesthesiologists Task Force on blood component therapy. Anaesthesiology 1996;84
- Transfusion Today, June 2000 ISSN: 1015-3276
- Tong MJ, El-Farra NS, Reikes ER, Co RL: Clinical outcomes after transfusion - associated hepatitis C. N Engl J Med 1995; 332: 1463-6.