

7. podiplomski seminar
zdravljenje s krvjo

■ zdravljenje s krvjo v gastroenterologiji
in hepatologiji



Fotografija: Foto Spring

Portorož, Slovenija, 9–10 december 2005

ZBORNİK STROKOVNIH PRISPEVKOV
7. PODIPLOMSKEGA SEMINARJA
ZDRAVLJENJE S KRVJO

**ZDRAVLJENJE S KRVJO
V GASTROENTEROLOGIJI IN HEPATOLOGIJI**

Portorož, 9. in 10. december 2005

ORGANIZATORJI:

KLINIČNI CENTER LJUBLJANA
SPLOŠNA BOLNIŠNICA MARIBOR
ZAVOD REPUBLIKE SLOVENIJE ZA TRANSFUZIJSKO MEDICINO

ZBORNİK STROKOVNIH PRISPEVKOV
7. PODIPLOMSKEGA SEMINARJA
ZDRAVLJENJE S KRVJO
ZDRAVLJENJE S KRVJO V GASTROENTEROLOGIJI IN HEPATOLOGIJI

Portorož, 9. in 10. december 2005

Izdajatelji:
KLINIČNI CENTER LJUBLJANA
SPLOŠNA BOLNIŠNICA MARIBOR
ZAVOD REPUBLIKE SLOVENIJE ZA TRANSFUZIJSKO MEDICINO

Urednici:
Irena Bricl
Natalija Lampreht

Lektor:
Jože Faganel

Tisk in prelom:
Euroraster d.o.o.

Naklada:
300 kos

Izdano:
december, 2005

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

615.38(082)
616.3-085.38(082)

PODIPLOMSKI seminar Zdravljenje s krvjo gastroenterologiji in hepatologiji (7 ; 2005 ; Portorož)

Zbornik strokovnih prispevkov 7. podiplomskega seminarja Zdravljenje s krvjo gastroenterologiji in hepatologiji, Portorož, 9. in 10. december 2005 / [urednice Irena Bricl, Natalija Lampreht]. - Ljubljana : Zavod RS za transfuzijsko medicino : Klinični center ; Maribor : Splošna bolnišnica, 2005

ISBN 961-90827-5-3

1. Zdravljenje s krvjo gastroenterologiji in hepatologiji 2. Bricl, Irena
223496704

STROKOVNI KOORDINATORJI

Irena Bricl
Eldar M. Gadžijev
Borut Štabuc

ORGANIZACIJSKI ODBOR

Irena Bricl
Eldar M. Gadžijev
Natalija Lampreht
Aleksandra Markovič
Gregor Pivec
Borut Štabuc
Tea Tollazzi
Božidar Voljč

STROKOVNI KOORDINATORJI

prim. Irena Bricl, dr. med., spec. transfuzijske medicine

Zavod RS za transfuzijsko medicino
Štajmerjeva 6, 1000 Ljubljana, Slovenija

prof. dr. Eldar M. Gadžijev, dr. med., višji svetnik, spec. kirurgije

Splošna bolnišnica Maribor
Ljubljanska 5, 2000 Maribor

prof. dr. Borut Štabuc, dr. med., spec. interne medicine

Klinični center Ljubljana
Japljeva 2, 1000 Ljubljana

PREDAVATELJI

prim. asist. Zvonko Borovšak, dr. med., spec. anesteziologije in reanimatologije

Splošna bolnišnica Maribor
Ljubljanska 5, 2000 Maribor

prim. Irena Bricl, dr. med., spec. transfuzijske medicine

Zavod RS za transfuzijsko medicino
Šljajmerjeva 6, 1000 Ljubljana, Slovenija

Marko Cukjati, dr. med., spec. transfuzijske medicine

Zavod RS za transfuzijsko medicino
Šljajmerjeva 6, 1000 Ljubljana, Slovenija

asist. mag. Matjaž Hafner, dr. med., spec. interne medicine

Klinični center Ljubljana
Japljeva 2, 1000 Ljubljana

Rado Janša dr. med., spec. interne medicine

Klinični center Ljubljana
Japljeva 2, 1000 Ljubljana

prim. asist. dr. Borut Kocijančič, dr. med., spec. interne medicine

Klinični center Ljubljana
Japljeva 2, 1000 Ljubljana

prim. asist. Miran Koželj, dr. med., spec. kirurgije

Splošna bolnišnica Maribor
Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Snežna Levičnik Stezinar, dr. med., spec. transfuzijske medicine

Zavod RS za transfuzijsko medicino
Šljajmerjeva 6, 1000 Ljubljana, Slovenija

mag. Marjeta Maček, dr. med., spec. transfuzijske medicine

Zavod RS za transfuzijsko medicino
Šljajmerjeva 6, 1000 Ljubljana, Slovenija

prim. Marjeta Potočnik, dr. med., spec. transfuzijske medicine

Zavod RS za transfuzijsko medicino
Šljajmerjeva 6, 1000 Ljubljana, Slovenija

asist. Neva Požar Lukanovič, dr. med., spec. anesteziologije in reanimatologije

Klinični center Ljubljana
Zaloška 7, 1000 Ljubljana

Urška Rahne Potokar, dr. med., spec. klin. mikrobiologije

Zavod RS za transfuzijsko medicino
Šljajmerjeva 6, 1000 Ljubljana, Slovenija

asist. Valentin Sojar, dr. med., spec. kirurgije

Klinični center Ljubljana
Zaloška 7, 1000 Ljubljana

prof. dr. Borut Štabuc, dr. med., spec. interne medicine

Klinični center Ljubljana
Japljeva 2, 1000 Ljubljana

prim. asist. mag. Srečko Štepec, dr. med., spec. interne medicine

Klinični center Ljubljana
Japljeva 2, 1000 Ljubljana

prim. Veronika Urlep Šalinovič, dr. med., spec. transfuzijske medicine

Splošna bolnišnica Maribor
Ljubljanska 5, 2000 Maribor

prim. Zoran Zabavnik, dr. med., spec. anesteziologije in reanimatologije

Splošna bolnišnica Maribor
Ljubljanska 5, 2000 Maribor

VODJE UČNIH DELAVNIC

Vesna Hrašovec, dr. med., spec. transfuzijske medicine

Zavod RS za transfuzijsko medicino
Šlajmerjeva 6, 1000 Ljubljana

Snežna Levičnik Stezinar, dr. med., spec. transfuzijske medicine

Zavod RS za transfuzijsko medicino
Šlajmerjeva 6, 1000 Ljubljana

prof. dr. Borut Štabuc, dr. med., spec. interne medicine

Klinični center Ljubljana
Japljeva 2, 1000 Ljubljana

ZAHVALE

Za sodelovanje in pomoč pri organizaciji 7. podiplomskega seminarja se zahvaljujemo:

Octapharma Nordic AB

Baxter AG

Mediline

Altana Pharma AG

Novartis Oncology

Astra Zeneca UK

Roche farmacevtska družba

Zahvaljujemo se tudi vsem, ki zaradi kasnejšega pristopa k sodelovanju niso omenjeni v publikaciji.

PROGRAM

Petek, 9. december 2005

Zdravljenje s krvjo v gastroenterologiji

Moderatorji: Štabuc B., Koželj M., Domanović D.

9.30–9.55 **Štabuc B.**

Krvavitve iz prebavil zaradi jemanja nesteroidnih antirevmatikov

9.55–10.20 **Kocijančič B.**

Portalna hipertenzija in krvavitev v prebavila

10.20–10.45 **Janša R.**

Pristop k bolnikom s krvavitvijo iz spodnjih prebavil

10.45–11.10 **Cukjati M.**

Uporaba krvnih pripravkov pri akutnih krvavitvah v prebavila

11.10–11.35 **Urlep Šalinovič V.**

Uporaba krvnih pripravkov pri kroničnih krvavitvah v prebavila

11.35–12.00 Razprava

12.00–13.30 Odmor

Zdravljenje s krvjo pri kirurških abdominalnih posegih

Moderatorji: Gadžijev E. M., Kocijančič B., Cukjati M.

13.30–13.55 **Zabavnik Z.**

Nekirurški dejavniki, ki vplivajo na zdravljenje s krvnimi pripravki pri abdominalnih bolnikih

13.55–14.20 **Koželj M.**

Kirurški dejavniki, ki vplivajo na zdravljenje s krvnimi pripravki

14.20–14.45 **Borovšak Z.**

Zdravljenje s krvnimi pripravki pri kritično bolnih gastroenteroloških bolnikih

14.45–15.10 Razprava

15.10–15.30 Odmor

Zdravljenje s krvjo v hepatologiji

Moderatorji: Štepec S., Požar Lukanovič N., Levičnik Stezinar S.

15.30–15.55 **Štepec S.**

Motnje v nastajanju in strjevanju krvi pri jetrnih boleznih

15.55–16.20 **Požar Lukanovič N.**

Priprava bolnika z boleznijo jeter na invazivni poseg

16.20–16.45 **Sojar V.**

Transplantacija jeter

16.45–17.10 **Maček M.**

Imunohematološke preiskave pri presaditvi jeter in priporočila za krvne skupine ABO transfundiranih komponent

17.10–17.30 **Rahne Potokar U.**

Preprečevanje reaktivacijske okužbe s HBV z uporabo hiperimunskega gamaglobulina anti-hepatitis B pri bolnikih po transplantaciji jeter

17.30–17.55 **Hafner M.**

Uporaba humanih albuminov v hepatologiji

17.55–18.20 **Razprava**

19.30 **Večerja**

Sobota, 10. december 2005

Hemovigilanca

Moderatorja: Bricl I., Potočnik M.

9.30–9.55 **Bricl I.**

Zakonske osnove hemovigilance

9.55–10.20 **Potočnik M.**

Hemovigilanca pri nas

10.20–10.45 **Levičnik Stezinar S.**

Hemovigilanca – potransfuzijski hepatitis

10.45–11.10 **Razprava**

11.10–11.30 **Odmor**

Učne delavnice

11.30–12.00 **Štabuc B.**

Stopnje nujnosti in kaj je potrebno opraviti pri bolniku s krvavitvijo iz prebavil pred napotitvijo k specialistu

12.00–12.30 **Levičnik Stezinar S.**

Postopki v primeru suma na potransfuzijsko okužbo

12.30–13.00 **Hrašovec V.**

Postopki ob transfuziji

Zaključki

13.00–13.30 Moderatorji: **Bricl I., Gadžijev E. M., Štabuc B.**

KAZALO

- 15 Borut Štabuc
KRVAVITVE IZ PREBAVIL ZARADI NESTEROIDNIH PROTIVNETNIH ZDRAVIL
- 21 Borut Kocijančič
PORTALNA HIPERTENZIJA IN KRVAVITEV V PREBAVILA
- 29 Rado Janša
KRVAVITVE IZ SPODNJIH PREBAVIL
- 35 Marko Cukjati, Dragoslav Domanović
UPORABA KRVNIH PRIPRAVKOV PRI AKUTNIH KRVAVITVAH V PREBAVILA
- 45 Veronika Urlep Šalinovič
UPORABA KRVNIH PRIPRAVKOV PRI KRONIČNIH KRVAVITVAH IZ PREBAVIL
- 51 Zoran Zabavnik
NEKIRURŠKI DEJAVNIKI, KI VPLIVAJO NA ZDRAVLJENJE S KRVNIMI PRIPRAVKI PRI ABDOMINALNIH BOLNIKI
- 57 Miran Koželj
KIRURŠKI DEJAVNIKI, KI VPLIVAJO NA ZDRAVLJENJE S KRVNIMI PRIPRAVKI
- 65 Zvonko Borovšak
ZDRAVLJENJE S KRVNIMI PRIPRAVKI PRI KRITIČNO BOLNIH GASTROENTEROLOŠKIH BOLNIKI
- 79 Srečko Štepec
MOTNJE V NASTAJANJU IN STRJEVANJU KRVI PRI JETRNIM BOLEZNI
- 85 Marjeta Maček
IMUNOHEMATOLOŠKE PREISKAVE PRI PRESADITVI JETER IN PRIPOROČILA ZA KRVNE SKUPINE ABO TRANSFUNDIRANIH KOMPONENT
- 91 Urška Rahne Potokar
PREPREČEVANJE PONOVNE OKUŽBE S HBV PRI BOLNIKI PO PRESADITVI JETER Z UPORABO HEPATITIS B IMUNOGLOBULINA
- 97 Matjaž Hafner
UPORABA HUMANIH ALBUMINOV V HEPATOLOGIJI
- 103 Irena Bridl
ZAKONSKE OSNOVE HEMOVIGILANCE
- 113 Marjeta Potočnik
HEMOVIGILANCA PRI NAS
- 121 Snežna Levičnik Stezinar
HEMOVIGILANCA – POTRANSFUZIJSKI HEPATITIS
- 133 Borut Štabuc
STOPNJE NUJNOSTI IN KAJ JE POTREBNO OPRAVITI PRI BOLNIKI S KRVAVITVIJO IZ PREBAVIL PRED NAPOTITVIJO H GASTROENTEROLOGU

KRVAVITVE IZ PREBAVIL ZARADI NESTEROIDNIH PROTIVNETNIH ZDRAVIL

Borut Štabuc

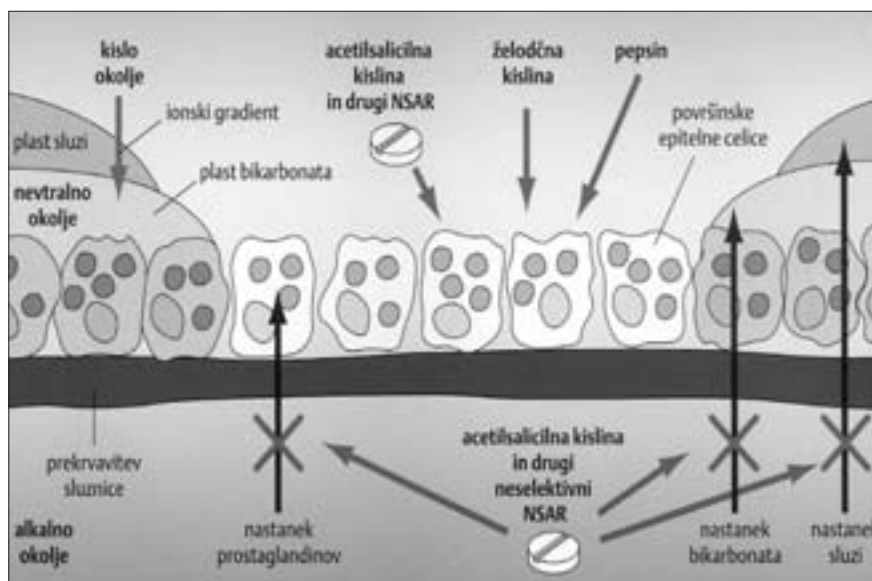
Uvod

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAR) so raznolika skupina kemičnih spojin, katerih skupno je protibolečinsko, protivnetno, protivročinsko, antiagregacijsko, kemoprotektivno in protitumorsko delovanje. NSAR so med najpogosteje uporabljanimi zdravili na svetu in v Sloveniji. V letu 1999 opravljena raziskava je ugotovila, da NSAR in aspirin v Sloveniji dnevno uživa več kot 150.000 ljudi. Uporaba NSAR je povezana s tveganjem za nastanek številnih neželenih učinkov, med katerimi so najpogostejši neželeni učinki NSAR na prebavila, kar lahko privede do resnih zapletov, hospitalizacije in povečane umrljivosti. Ocenjujejo, da zaradi uporabe NSAR v ZDA beležijo 103.000 v Sloveniji pa 4.000 hospitalizacij letno. Zaradi zapletov kot posledica uporabe NSAR je leta 1997 v ZDA umrlo več kot 15.000 ljudi, več kot zaradi aidsa in nekaterih rakov. Zapleti zaradi NSAR predstavljajo 15. najpogostejši vzrok umrljivosti (1,2).

Številne klinične raziskave so pokazale, da se pri 15–30 % bolnikov, ki jemljejo NSAR dalj časa, razvijejo erozije, želodčna in dvanajstnikova razjeda. Vendar se le pri 0,1–2 % bolnikov pojavijo resni zapleti peptične razjede, kot so perforacija, obstrukcija ali krvavitve.

Patogeneza škodljivega delovanja NSAR na prebavila

NSAR povzročajo različne okvare sluznice želodca in dvanajstnika, tankega in širokega črevesa in jeter. V tankem črevesu zaradi neposrednega toksičnega učinka na enterocite lahko povzročijo anemijo zaradi pomankanja železa, razjede, krvavitve, in zožitve. Upočasnijo tudi regeneracijo enterocitov zaradi zmanjšane sinteze prostaglandinov (3).



Slika 1. Patogeneza škodljivega delovanja NSAR na želodčno sluznico

Na želodčno sluznico vplivajo lokalno ali sistemsko. Kot blage kisline, ki v znotrajceličnem okolju disociirajo in zvišajo prepustnost ter znižajo sintezo bikarbonata in zaščitnega mukusa, lahko neposredno ali posredno okvarijo celice želodčne sluznice. Pomembnejši je posredni, sistemski učinek, ki je posledica zaviranja nastanka prostaglandinov E, kar vodi v zmanjšanje količine mukusa ter bikarbonatov, ki so pomembni za zaščito želodčne sluznice. Tako je sluznica bolj izpostavljena škodljivim vplivom želodčne kisline in pepsina (4) (*Slika 1*). Sistemski učinki NSAR so neodvisni od tega, na kakšen način vstopijo v telo, bodisi kot kapsule z gastrorezistentno oblogo ali kot rektalne svečke.

NSAR delimo glede na inhibicijo encima ciklooksigenaze, ki je ključna za sintezo prostaglandinov, prostaciklinov in tromboksanov, na selektivne in neselektivne ciklooksigenazne inhibitorje (5). Selektivni NSAR so kompetitivni inhibitorji inducibilne oblike ciklooksigenaze COX-2. Neselektivni NSAR so kompetitivni inhibitorji konstitutivno izražene ciklooksigenaze COX-1 (*Tabela 1*).

Tabela 1. Razdelitev NSAR glede na inhibicijo encima ciklooksigenaze COX-1/COX-2

Neselektivni NSAR
Derivati salicilne kisline (aspirin, natrijev salicilat, salsalat, diflunisal, sulfasalazin, olsalazin)
Derivati indolocetne in indenocetne kisline (indometacin, sulindak)
Derivati heteroarilocetne kisline (tolmetin, diklofenak, ketorolak)
Alkanoni (nabumetanon)
Derivati arilpropionske kisline (ibuprofen, naproksen, flurbiprofen, ketoprofen, fenoprofen, oksaprozin)
Derivati antranilne kisline t.i. fenamati (mefenamilna, meklofenamilna kislina)
Derivati enolne kisline (piroksikam, meloksikam)
Ponekod se med NSAR prištevajo tudi derivati para-aminofenola
Selektivni NSAR
Derivat indolocetne kisline (etodolak)
Sulfoanilidi (nimesulid)
Diaril substituirani furanoni (rofekoksib)
Diaril substituirani pirazoli (celekoksib)

Klinični znaki in dejavniki tveganja za nastanek resnih zapletov v zgornji prebavilih

Klinični znaki škodljivega vpliva NSAR na zgornjih prebavilih so posledica manjše zaščite želodčne sluznice in nespremenjenega izločanja želodčne kisline, ki okvari želodčno sluznico. Dispepsija, bolečina v trebuhu in zgaga so najpogostejši simptomi, ki se pojavijo pri 40 % ljudi, ki jemljejo NSAR. Erozijske, duodenalne in želodčne razjede nastanejo pri 15 do 30 % bolnikov, ki jemljejo NSAR, vendar je večina razjed in erozij asimptomatičnih. Resni zapleti, kot so perforacija, krvavitev, obstrukcija (PUB), nastanejo pri 0,1 do 2 % bolnikov. Splošna umrljivost zaradi škodljivih vplivov NSAR na prebavila je 1 do 2 %, pri bolnikih s PUB pa 10 do 20 %.

Številne prospektivne klinične raziskave so pokazale, da na nastanek ulkusne bolezni in PUB pri bolnikih, ki jemljejo NSAR, vplivajo številni dejavniki, ki so prikazani v *Tabeli 2* (1,5).

Tabela 2. Dejavniki tveganja za nastanek resnih zapletov v zgornjih prebavilih pri zdravljenju z NSAR

Zdravljenje

Zdravljenje peptične razjede dvanajstnika in želodca pri bolnikih, ki jemljejo NSAR

Zmanjšanje izločanja želodčne kisline je pomembno za zdravljenje in preprečevanje neželenih učinkov NSAR na sluznico prebavil. Seveda mora bolnik s krvavečo peptično razjedo najprej prenehati jemati NSAR.

Razjede na želodcu in dvanajstniku, ki so posledica jemanja NSAR, zdravimo z zaviralci protonске črpalke (ZPČ). Dve prospektivni klinični raziskavi Omnium (935 bolnikov) in Astronaut (541 bolnikov) sta pokazali, da je zdravljenje z ZPČ (omeprazolom) učinkovitejše kot zdravljenje z misoprostolom ali z blokatorji H₂ receptorjev (ranitidinom). Raziskavi sta tudi pokazali, da je zdravljenje enako učinkovito, če je dnevni odmerek omeprazola 20 ali 40 mg. Prav tako niso ugotovili statistično pomembnih razlik v zdravljenju razjed, povzročenih z NSAR, če so bolniki prejeli omeprazol v enakem odmerku štiri ali osem tednov (6,7). Glede na rezultate teh raziskav je leta 2001 multidisciplinarna ekspertna skupina pri bolnikih s peptično razjedo dvanajstnika ali želodca zaradi jemanja NSAR priporočila 4-tedensko zdravljenje z omeprazolom v enkratnem dnevnem odmerku po 20 mg (8).

Dve prospektivni klinični raziskavi, NASA1, SPACE1, v kateri je bilo vključenih 794 in 848 bolnikov z dispepsijo in neerozivnim ezofagitisom, sta pokazali, da ZPČ esomeprazol v dnevnem odmerku 20 mg 4 tedne izboljša simptome in pomembno izboljša kakovost življenja bolnikov, ki jemljejo COX-1, COX-2 inhibitorje in aspirin (9).

Preprečevanje škodljivih vplivov NSAR na zgornjih prebavilih

Bolniki, ki jemljejo NSAR, imajo 4-krat večje tveganje za nastanek peptične razjede želodca in dvanajstnika. Tveganje se poveča s sočasnim jemanjem aspirina in višanjem odmerka in pri bolnikih z nevarnostnimi dejavniki. Meta analiza ni pokazala bistvenih razlik v učinkovitosti posameznih NSAR. Pokazala pa je velike razlike med NSAR v toksičnosti za prebavila in da zvišanje dnevnega odmerka znatno poveča neželene učinke, a le malo poveča učinkovitost. Najbolj toksični za prebavila so piroksikam, diklofenak, naproksen in ketoprofen, varnejši pa so ibuprofen, entodolak in nabumeton (10).

S smotrno uporabo NSAR oziroma z zamenjavo NSAR s paracetamolom ali drugimi analgetiki lahko zmanjšamo ali preprečimo škodljive vplive NSAR na prebavila. Selektivni NSAR, inhibitorji COX-2, imajo manj škodljivih učinkov na prebavila, vendar povzroči dolgotrajno jemanje večje tveganje za kardiova-

skularne bolezni. Glede na rezultate prospektivnih kliničnih raziskav VIGOR, APPROV in APC sta bila rofekoksib in valdekoksib že umaknjena s trga, celekoksib pa bo, po predvidevanjih, umaknjen v najkrajšem času (11).

Prospektivne klinične raziskave so pokazale, da imajo bolniki ob dolgotrajnem jemanju klopidogrela mnogo manj krvavitev iz zgornjih prebavil kot ob jemanju aspirina. Novejša prospektivna klinična raziskava, v katero je bilo vključenih 320 bolnikov z visokim tveganjem, je pokazala, da imajo bolniki, ki so ob aspirinu dnevno jemali 40 mg esomeprazola, statistično pomembno manj krvavitev iz zgornjih prebavil kot bolniki, ki so jemali klopidogrel (12). Zato bolnikom, ki trajno jemljejo aspirin in so krvaveli iz peptične razjede dvanajstnika ali želodca, priporočamo preventivno jemanje ZPČ. Pri takih bolnikih zamenjava aspirina za klopidogrel ni smiselna, kombinacija klopidogrela in ZPČ pa je neracionalna.

Zaradi velikega števila zapletov, tudi smrtnih, ki jih povzročajo NSAR, je smiselno profilaktično zdravljenje z ZPČ, predvsem pri bolj ogroženih bolnikih. Bolj ogroženi so bolniki, pri katerih je pričakovano tveganje za PUB večje od 0,1 %.

a) skupina bolnikov z nizkim tveganjem

Pri mlajših bolnikih, ki nikoli niso imeli težav z želodcem ali razjed in nimajo nobenega od dejavnikov tveganja za nastanek PUB (*Tabela 2*), je tveganje za PUB manjše od 0,1 %. Pri takih bolnikih se priporoča racionalna uporaba NSAR, predvsem tistih z nizkim ulcerogenim potencialom, monoterapija in nizki odmerki. Tveganje za škodljive učinke poveča sočasno jemanje več NSAR ali aspirina. Bolnikom brez simptomov preventivno ne predpisujemo ZPČ (8,13).

b) skupina bolnikov s srednjim tveganjem

V to skupino uvrščamo bolnike, ki jemljejo NSAR in imajo enega ali dva dejavnika tveganja za nastanek PUB; sočasno jemanje kortikosteroidov, antikoagulantov, starost večja od 65 let, kardiovaskularne bolezni, okužba z bakterijo *Helikobakter pylori*, sočasno jemanje aspirina itd. V tej skupini je tveganje za PUB med 0,1 in 2 %. Takim bolnikom se ob racionalni uporabi NSAR priporoča preventivno jemanje ZPČ, npr. omeprazol 20 mg/dan, esomeprazol 20 mg/dan, pantoprozol 20 mg/dan in lansoprazol 30 mg/dan (8,13). Izkoreninjanje okužbe z bakterijo *Helikobakter pylori* pri bolnikih z dolgotrajnim jemanjem NSAR zmanjša nevarnost za PUB, vendar je tudi po izkoreninjanju še vedno potrebno preventivno zdravljenje z ZPČ (14).

c) skupina bolnikov z visokim tveganjem

V to skupino uvrščamo bolnike, ki jemljejo NSAR in so že imeli PUB, oziroma imajo tri ali več dejavnikov tveganja za nastanek PUB; starost nad 60 let, predhodna ulkusna bolezen oz. krvavitev iz ulkusa, sočasna uporaba kortikosteroidnih zdravil, visoki odmerki NSAR ali uporaba več NSAR in aspirina, sočasna uporaba antikoagulantnih zdravil, resna sistemska bolezen, okužba z bakterijo *Helikobakter pylori*, uživanje alkohola in kajenje cigaret. V tej skupini je tveganje za PUB 2 % ali več. Takim bolnikom ne priporočamo jemanja NSAR. Pri indikaciji za jemanje NSAR in/ali aspirina se priporoča izkoreniniti morebitno okužbo z bakterijo *Helikobakter pylori* in preventivno jemanje ZPČ, npr. omeprazol 20 mg/dan, esomeprazol 20 mg/dan, pantoprozol 20 mg/dan in lansoprazol 30 mg/dan. Pri tej skupini bolnikov je potreben stalni nadzor, saj se kljub zaščiti lahko razvije PUB (8,13,14).

Zaključek

NSAR so med najpogosteje uporabljanimi zdravili, katerih uporaba stalno narašča. Zaradi staranja prebivalstva, komorbidnosti in sočasnega jemanja zdravil je vse več bolnikov z visokim tveganjem za nastanek peptične razjede želodca in dvanajstnika ter PUB. Priporočamo racionalno uporabo NSAR, predvsem tistih z nizkim ulcerogenim potencialom, monoterapijo in zdravljenje z nizkimi odmerki. Sočasno jemanje več NSAR ali aspirina poveča tveganje za škodljive učinke. Dolgotrajnega zdravljenja s selektivnimi NSAR, inhibitorji COX-2, ne priporočamo zaradi njihovega škodljivega učinka na srce in ožilje. Zmanjšanje izločanja želodčne kisline z ZPČ je pomembno za zdravljenje in preprečevanje učinkov NSAR in aspirina na sluznico želodca in dvanajstnika.

LITERATURA

1. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *NEJM* 1999; 340: 1888–99.
2. Fürst J, Samaluk V. Predpisovanje protivnetnih in protibolečinskih zdravil v Sloveniji v letu 1999. *Racionalna farmakoterapija* 2000; 5: 20–2.
3. Abramson S, Weissmann G. The mechanisms of action of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 1–9.
4. Hernandez-Diaz S, Garcia-Rodriges LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2093–9.
5. Morrow JD, Roberts LJ. Autacoids; drug therapy of inflammation. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman A, eds. *The pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill, 2001; 663–753.
6. Hawkey C, Karrasch J, Szczepanski L et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *NEJM* 1998; 338: 727–34.
7. Yeomans N, Tulassay Z, Juhasz L et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *NEJM* 1998; 338: 719–26.
8. The Sardinia Multidisciplinary Expert Statement. The management of NSAID-associated GI toxicity. *Am J Med* 2001; 110: 79–100S.
9. Hawkey C, Talley NJ, Yeomans ND et al. Improvements with esomeprazole in patients with upper gastrointestinal symptoms taking non-steroidal antiinflammatory drugs, including selective COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1028–36.
10. Schoenfeld P, Kimmey MB, Scheiman J et al. Review article: nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal complications-guidelines for prevention and treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1273–85.
11. Drazen JM. COX-2 inhibitors-A lesson in unexpected problems. *NEJM* 2005; 352: 11–12.
12. Chan FK, Ching JY, Hung LC et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *NEJM* 2005; 352: 238–44.
13. Scheiman JM, Cryer B. eds. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal damage and the role of proton-pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther symp ser* 2005; 1: 1–32.
14. Malfertheiner P, O'Morain C, Megraud F. Maastricht -3 guidelines for helicobacter pylory infection. UEGW, Copenhagen 2005 (GUT in press).

PORTALNA HIPERTENZIJA IN KRVAVITEV V PREBAVILA

Borut Kocijančič

Izveček. Portalna hipertenzija je posledica trajno zvišanega tlaka v portalni veni in se zrcali z zvišanim gradientom tlaka med portalno veno in spodnjo veno cavo. Posledično se lahko odprejo sicer fiziološko prisotne nepomembne portosistemske kolaterale. Varice požiralnika in/ali želodca pomenijo veliko nevarnost za pomembno krvavitev v prebavila. Na krvavitev lahko vplivamo in jo ustavimo z interventnimi endoskopskimi posegi in sistemskim zdravljenjem z zdravili.

Abstract. Portal hypertension and bleeding into digestive tract

Portal hypertension is caused because of high pressure in portal vein. Elevated pressure gradient between portal vein and vena cava inferior is resulting, important portosystemic collaterals can develop. Esophageal and/or gastric varices are the most common source of bleeding. The sanguination can be stopped with interventional endoscopic procedures or using systemic pharmacological therapy.

Uvod

Portalna hipertenzija je pogosti spremljevalec napredovale jetrne bolezni. Običajno gre za jetrno cirozo in je sprožilni dejavnik večine resnih zapletov, kot so krvavitev iz gastroezofagealnih varic, pojava ascitesa, hepatorenalnega sindroma in hepatopulmonalnega sindroma, ter hepatične encefalopatije (1,2). Na večino zapletov lahko več ali manj uspešno vplivamo, potrebno pa je dobro poznati patofiziološke mehanizme, ki vodijo v portalno hipertenzijo, in specifično obravnavati vsak zaplet (3).

Krvavitev je brez dvoma eden najbolj dramatičnih zapletov pri bolnikih s portalno hipertenzijo, čeprav vemo, da se ne bo razvila pri vsakem bolniku oz., da pojav varic pri bolniku s portalno hipertenzijo tudi ne pomeni avtomatično, da bo pri tem bolniku prišlo do krvavitve (4,5). Različni statistični podatki govorijo, da se varice požiralnika in/ali želodca razvijejo približno pri 50 odstotkov bolnikov s portalno hipertenzijo v nekaj letih. Od teh, ki imajo razvite varice, jih bo približno polovica iz varic tudi zakravela v prihodnjih letih bolezni (6). Krvavitev, ki se pojavi pri bolniku s portalno hipertenzijo, pa ni nujno, da izvira iz poškodovane vene, saj statistični podatki kažejo, da več kot polovica bolnikov s portalno hipertenzijo ne krvavi iz varic požiralnika ali želodca, ampak iz drugih sprememb (7). Predvsem gre za krvaveče ulkuse želodca in dvanajstnika, krvaveče erozije, iz vnetnih sprememb požiralnika, vzdolžne razpoke na meji požiralnika, angiodisplazij ali tumorja. Zato je tudi potrebno vsakega bolnika natančno endoskopsko pregledati, da najdemo možni izvor krvavitve in da krvavitev endoskopsko hkrati tudi ustavimo (8).

Pri portalni hipertenziji gre običajno za masivne krvavitve, ki potekajo s pomembno hematemezo in meleno, s hitrim pojavom anemije in z možnim razvojem šoka (9). Zaradi možnosti izkrvavitve je potrebno čimprej pristopiti k in-

terventnim endoskopskim posegom, kot sta sklerozacija varic in ligatura varic. Bolnik hkrati dobiva parenteralno nadomestke krvi in tudi transfuzijo, pa tudi somatostatin ali njegov derivat sandostatin v trajni infuziji skozi obdobje 72 ur zaradi zmanjšanja splanhičnega pretoka (10). Hitri pristop h krvavečemu bolniku in izkušnost endoskopista ter splošno bolnikovo stanje so tisti pomembni dejavniki, ki odločajo o izidu krvavitve. Prav tako je pomemben dejavnik tudi, da se ti bolniki zdravijo v posebnih, specializiranih intenzivnih oddelkih, kjer poznajo vse možne zaplete bolezni in krvavitve in tudi vse možne druge posledice (11). Poznavanje možnih zapletov po krvavitvi in takojšnje ustrezno ukrepanje znižuje sicer visoko, več kot 20-odstotno smrtnost bolnikov zaradi osnovne bolezni v prvem tednu hospitalizacije. Smrtnost zaradi izkrvavitve pa je le nekajodstotna (12).

Patogeneza portalne hipertenzije

Portalna hipertenzija pomeni trajno zvišanje tlaka v portalni veni in je posledica zvišanega odpora v jetrih in povečanega pretoka v portalni veni zaradi hiperdinamičnega sistemskega krvnega obtoka (13). Zaradi povečanega odpora v jetrih, ki so spremenjena in onemogočajo normalni pretok med obema jetrnima obtokoma zaradi jetrne bolezni, pa naj bo to jetrna ciroza, ki je v več kot 90 odstotkih vzrok za portalno hipertenzijo, portalna tromboza, razrast malignoma v jetrih, obstaja velika verjetnost za razvoj varic požiralnika in/ali želodca, pri nekaterih tudi v dvanajstniku in nižje. Varice niso edini kolateralni obtok v trebušni steni, pojavi se še v samem trebuhu in v hemeroidih. Poglavitno vlogo v zvišanju odpora v jetrih igrajo poleg mehanskih tudi funkcionalni vzroki. Trajno povišan tlak v portalni veni se zrcali v zvišanem gradientu tlakov med portalno veno in spodnjo veno cavo, za kar se odprejo sicer fiziološko prisotne nepomembne portosistemske kolaterale. Odtočni žilni sistem v jetrih je sestavljen iz portalne vene in hepatične vene. Približno 2/3 krvi prehaja iz povirja portalne vene, 1/3 krvi pa iz hepatične arterije. Dobro oksigenirana arterijska kri, ki priteče pod pritiskom iz hepatične arterije, se pomeša v jetrnih sinusoidih s slabo oksigenirano krvjo, ki priteče pod nizkim tlakom iz portalne vene. Sinusoidi so krvni prostori med hepatociti, vpenjajo jih endotelne celice, ki nimajo bazalne membrane, kar omogoča sinusoidu volumsko prilagajanje velikim količinam krvi brez posebnega odpora. Varice požiralnika in želodca se pojavijo običajno po nekaj letih bolezni, le izjemoma zelo hitro (14). Praviloma je tlak v portalnem območju pri cirozi višji od 12 mmHg. Ker so hemodinamske spremembe posledica hiperdinamične sistemske in lokalnega obtoka, lahko na krvavitve delujemo tudi sistemsko parenteralno (15). Bolniki, ki pa so že krvaveli ali imajo visoko stopnjo varic, dobivajo preventivno trajno peroralno β -blokatorje za zniževanje portalne hipertenzije, kar je zelo pomembno pri nastajanju večjih varic v požiralniku ter pri nastanku krvavitev (16).

Pri portalni hipertenziji so glavni vzročniki zvišan odpor v jetrih, ki je posledica anatomskih dejavnikov, ko razrast veziva mehansko oži prostornino sinusoidov, ter vaskularna komponenta, ki jo uravnava krčenje in raztezanje zvezdastih celic pod vplivom humoralnih dejavnikov. Portalna hipertenzija se povečuje zaradi povečanega pretoka v samih jetrih, ki je posledica splanhične vazodilatacije, pomembno je tudi odprtje kolateral, ki se začnejo razvijati, ko običajni normalni pritisk do 7–8 mmHg v veni porte naraste na preko 12, kar povzroči odprtje embrionalnih venskih povezav (17). Gre za povezavo portalne vene s spodnjo veno cavo preko portosistemskih šantov. Anastomoze se odprejo med levo gastrično veno in kratkimi gastričnimi venami ter sistemom vene

acigos, prek rebrnih in preponskih ter požiralnikovih ven, kar sproži nastanek submukoznih varic v požiralniku in/ali želodcu. Anastomoze med zgornjimi hemoroidalnimi venami portalnega sistema ter srednjimi in spodnjimi hemoroidalnimi venami sistemskega obtoka povzročata nastanek hemoroidov (18,19).

Kljub odprtju kolateral se portalni tlak ne znižuje zadosti hitro. Portalno hipertenzijo vrednotimo z anamnezo, kliničnim pregledom, laboratorijskimi in instrumentalnimi preiskavami, sam tlak v varicah ali portalno pa merimo izjemoma redko. Z anamnezo skušamo odkriti vzrok, zakaj je do portalne hipertenzije prišlo, ali je bolnik tokrat zakrvavel prvič in kako je bil dosedaj zdravljen. Pomemben je tudi hemodinamski status bolnika. Glede na prizadetost bolnika se individualno določa tudi potek zdravljenja, aktualno in vnaprej. Glede na klinično stanje, osebni pregled in poznavanje dosedanje dokumentacije se odločamo o posegih, ki jih izvedemo zaradi krvavitve. Zelo pomemben je izbor predhodnega farmakološkega zdravljenja za zagotovitev hemostaze ter čimprejšnje ukrepanje (20). V izogib zapletom lahko različno zdravljenje med seboj dopolnjujemo, kar zmanjšuje ponovno krvavitev in s tem tudi pojav pomembnih zapletov ter izid bolezni. Preje, hitreje in bolje narejeni hemostatski posegi in uvedeno sistemsko medikamentno zdravljenje zmanjšujejo potrebe po transfuzijah, zmanjšujejo smrtnost bolnikov, stroške zdravljenja in druge hospitalne obravnave (21).

Krvavitev v prebavila

Pri bolnikih s portalno hipertenzijo se krvavitev običajno pokaže kot hematemeza in melena s spremljajočimi se znaki običajno hujše posthemoragične anemije, ki je pogosto kombinirana tudi s kronično, po tipu makrocitno anemijo zaradi osnovne bolezni. Hematemeza je običajno masivna, bolnik izbruha svežo rdečo koagulirano kri, ob tem ali za tem se lahko pojavi tudi melena, neredko kot sveža melena. Običajno te bolnike dokaj hitro pripeljejo v bolnišnico in sorazmerno redko beležimo izkrvavitev doma. Pri teh bolnikih je potrebno opraviti endoskopski pregled zgornje prebavne cevi, da se ugotovi mesto krvavitve. Po potrebi se opravijo hemostatski posegi (22). Dejstvo je, da bolniki s portalno hipertenzijo pogostokrat krvavijo iz drugih sprememb v zgornji prebavni cevi in ne iz varic v več kot 50 odstotkih (23). Endoskopijo čestokrat otežuje masa zlepljene krvi, kar pomembno moti preglednost. Neredko pa bolniki ob endoskopiji tudi bruhaajo. To bruhanje omogoči boljšo preglednost, saj se z njim odstrani večina krvi iz požiralnika in želodca. Varice požiralnika krvavijo običajno v spodnjem delu iznad kardije, najraje na mestih, kjer je stena varic tanjša (*red spots*) (24). Krvavitev je lahko mezeča, lahko v curku. Velikost razpoke varice je pomembna pri izboru materiala za sklerozacijo.

Sklerozacija je sorazmerno stara, dolgo vpeljana in izvajana metoda ustavljanja krvavitve iz varic požiralnika in želodca. Običajno uporabljamo sklerozantna sredstva, ko z več vbodi (na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo v Ljubljani uporabljamo 1-odstotni sclerovein) vbrizgamo 2–3 ml sklerozantnega sredstva z enim vbodom peri- in intravazalno v predelu krvaveče poškodbe in nato krožno po celotnem obodu v predelu nad kardijo (25). Endoskopsko moramo po končanem posegu preveriti ustavitev krvavitve. Kadar gre za veliko krvavitev, se odločimo za vbrizganje tkivnega adheziva histoacryla, ki ga mešamo z lipiodolom v enakem odmerku (1 ml). Scleroveina običajno pri sklerozaciji porabimo od 20–30 ml, histoacryla pa le največ do 3 ml (26). Sklerozantno sredstvo povzroči vnetno reakcijo na mestu vboda, kar postopoma povzroči za-

radi vnetnih sprememb brazgotinjenje in zapiranje varic. Za popolno prekinitve varic je potrebnih več posegov, ki si v prvem obdobju sledijo po tednu dni do trikrat, nato pa ob endoskopskih kontrolah na 4–6 mesecev postopoma vse do zelenega izkoreninjenja. Ob endoskopijah pogosto lahko vidimo posledične iatrogene ulkuse na mestu vbodov, ki jih ne smatramo za incident posega, temveč za njegov namen, ker je tudi brazgotinjenje bistveno boljše in izkoreninjenje uspešnejše (27). Seveda pa v samo nekrozo ob morebitnih ponovnih endoskopijah nikoli ne vbadamo in ne dodajamo scleroveina. Zato se odločimo le, če bolnik iz take nekroze tudi zakrvavi. Razen iatrogenega ulkusa na mestu krvavitve je kot zaplet možna relativna stenoza v požiralniku, ki pa je pri dobrem delu in izvedbi skleroterapije izjemno redka (28). Na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo v Ljubljani smo v več kot 25 letih imeli po sklerozaciji le nekaj relativnih stenoz požiralnika, kar smo uspeli uspešno razširiti z dilatacijo. Sklerozantno sredstvo vbrizgamo s posebno iglo, ki smo jo razvili skupno s TIK-om Kobarid, kjer skozi delovni ali operativni kanal endoskopa uspešno vbrizgamo sklerozantno sredstvo v zelene dele varic oziroma zeleni del požiralnika ali želodca. Po opravljenem hemostatskem posegu natančno speremo požiralnik in zgornji del želodca ter preverimo uspešnost hemostaze. V več kot 95 odstotkih krvavitev uspemo ustaviti transendoskopsko. Če krvavijo varice v forniksu želodca, običajno opravimo skleroterapijo s histoacrylom. Pri krvavitvi v želodcu običajno krvavijo varice iz skupka varic – konvoluta izpod kardije, v ta krvaveči predel je potrebno vbrizgati tudi histoacryl. Pri kontrolah je še potrebno dopolniti skleroterapijo. Lipiodol, ki ga mešamo s histoacrylom, je radiopačen, zato lahko rentgensko lego umetno narejenega tromba nadzorujemo. Histoacryl se v 20 sekundah v sami varici strdi in v treh tednih spontano izloči (29).

Pri krvavečem bolniku hkrati predpišemo trajno infuzijo s somatostatinom ali njegovimi derivati. Sam originalni somatostatin je predpisan v odmerku 3 mg v 24-urni infuziji 3–5 dni. Pri nas se najpogosteje uporablja sandostatin, octreotid, sintetični derivat somatostatina v dnevnom odmerku 1,2 mg v trajni infuziji 3–5 dni. Kot tretja alternativna možnost je pred kratkim registrirani somatostatin UCB, katerega odmerek 6 mg v trajni infuziji v enakem obdobju predpisujemo prav tako parenteralno. Somatostatin in njegovi derivati so lahko tudi samostojno zdravljenje brez interventnega endoskopskega posega, posebno v tistih centrih, kjer nimajo stalno prisotnega interventnega endoskopista. Izid je dober, vsekakor pa je bistveno uspešnejši, če kombiniramo hemostatske posege s somatostatinskim zdravljenjem ali zdravljenjem z njegovimi derivati (30).

Če z obema vrstama zdravljenja nismo bili uspešni, kar se sicer zgodi izjemoma redko, lahko uvedemo Seng-Stackenovo sondo ali Lintonovo sondo in naredimo mehanično kompresijo požiralnika in forniksa želodca. Pritisk zraka v požiralnikovem balonu je med 30–40 mmHg, kar zadošča za lokalno kompresijo na mestu krvavitve in v forniksu želodca, zato se lahko krvavitev s tem tudi ustavi (31). Slaba stran sonde pa je, da jo bolniki težje prenašajo, po 24 urah je potrebno balone postopoma spustiti in statistični podatki prikazujejo do 50-odstotno ponovitev krvavitve. Potem ko smo sondo odstranili, je še vedno možno opraviti ponovno endoskopski hemostatski poseg, bolnik ima seveda pri tem tudi predpisano somatostatinsko trajno infuzijo (32).

V zadnjih letih se izrazito reklamira kot hemostatski poseg v požiralniku postavljanje ligatur varic, zlasti kot preventivni poseg pred novimi varikoznimi krvavitvami v požiralniku, redko v želodcu (33). V posebni nastavek endoskopa je

vstavljen stožec z gamicami, ki jih sproščamo s posebnim potezalom. V ta stožec vakuumsko vsesamo varico in jo nato zažmemo s sproženo gumico. Na tem mestu zažetja pride do vnetne reakcije, poslabšanje nekroze. Gumica ter ostanki varice odpadejo in se izločijo po naravni poti. Zapleti tega posega so dokaj redki, uspešnost ustavitve krvavitve pa je dobra. Še boljši pa so rezultati preventive ligatur pred novimi krvavitvami. Seveda pa mora biti endoskopist izjemno izurjen, da lahko ligature varic postavi tudi v fazi krvavitve in to na krvaveče mesto. Nekateri avtorji priporočajo, da ligature varic postavljamo šele po končani krvavitvi in prej ukrepamo z drugimi možnimi posegi. Tudi izvedba ligatur varic se lahko ponavlja, vendar šele po več tednih ali mesecih. Tudi pri postavljanju ligatur se izjemoma redko lahko pojavi relativna stenoza požiralnika, ki pa praktično ne ovira hranjenja (34). Enako kot pri bolnikih z opravljeno sklerozacijo varic pri bolnikih po postavljeni ligaturi ob akutni krvavitvi uvedemo 3- do 5-dnevno sistemsko zdravljenje s somatostatinom in/ali njegovimi derivati v trajni infuziji (35).

V primerjalnih študijah uspešnosti med skleroterapijo in ligaturo varic požiralnika je ugotovljeno, da ligature povzročajo manjše posledične ulkuse, da je prisotnih manj stenoz, manj krvavitev iz nekrotičnega dela po posegu in potrebnih je manj ponovitev samih posegov (36). Slabši del uporabe ligature varic pa je, da je poseg dražji, po nekaterih statistikah pa je potrebno posege v daljšem obdobju večkrat ponavljati. Zapleti so pri obeh posegih zelo redki, zato sta dejansko priporočljivi še vedno obe metodi. Kadar pa imamo pomembne varice v fornixu želodca, pa je dejansko bolj uspešna metoda sklerozacije, vendar s tkivnim adhezivom histoacrylom (37).

Samo sistemsko medikamentno zdravljenje, ki dejansko s svojim učinkom zniža splahnčni pretok in s tem omogoča zmanjšanje ali celo preprečitev krvavitve, dejansko neposredno vpliva na znižanje tlaka v krvavečem območju. Skleroterapija in ligatura, ki povzročita le z vnetno povzročeni reakcijami zmanjšano nevarnost za ponovne krvavitve zaradi zmanjšanja varic, nimata nobenega vpliva na tlak v portalnem področju in samih varicah (38).

V sistemskem medikamentnem zdravljenju obstajajo tri različne možnosti predpisovanja zdravil, ki znižujejo splahnčni pretok in s tem pomembno vplivajo na krvavitve iz varic. Prva je bolusna infuzija z kratkodelujočimi zdravili, kot sta octapresin in vazopresin, kjer v 20-minutni infuziji dosežemo pomembno znižanje tlaka v portalnem območju. Ob tem pride tudi do krča mišičja in bolniki praviloma izbruhajo želodčno vsebino, zelo pogosto pa jih požene tudi na blato. To dejstvo je zelo pomembno pri opravljanju endoskopije, ker je preglednost bistveno boljša in endoskopist lažje izvede interventni poseg. Po potrebi lahko to bolusno infuzijo ponovimo. Druga možnost so ponavljajoča se infuzija z vazoaktivnimi zdravili, kot so terlipressin in glipressin, kjer na 6 ur ponavljamo infuzije s podobnim učinkom v prvih dveh, treh dneh. Primerljivost uspeha z ostalimi možnimi sistemskimi enteralnimi zdravili je podobna, glede na manjši subjektivni sopojav težav s srcem pa je morda ta metoda celo bolj priporočljiva, posebno zaradi nekoliko nižje cene. Pri teh bolnikih pri uporabi, tudi ni pomembno, ali gre le za zmerno koronarno prizadetost. Infuzije vazopresina oziroma oktapresina pa smemo dati koronarno prizadetim bolnikom zaradi možnosti nastanka infarkta. Kot tretje najbolj vpeljano in najbolj uporabljeno sistemsko medikamentozno zdravljenje je trajna infuzija s somatostatinom in/ali njegovimi derivati, kar je bilo razloženo že prej in nima posebnih stranskih učinkov (39).

Interventne metode in medikamentno zdravljenje izbiramo glede na anamnestične in klinične podatke o krvavitvah, predvsem pa na ugotovitve endoskopske. Pri bolnikih, ki v zgodovini svoje bolezni še niso nikoli krvaveli, imajo pomembno razvite varice požiralnika, praviloma ne delamo interventnih hemostatskih posegov, kot sta sklerozacija in ligacija varic. Le izjemoma se pri visoko stopenjskih varicah in vidnih stanjšanjih na žilah odločimo za tak preventivni poseg. Ti bolniki praviloma dobijo β -blokatore (inderal, propranolol), običajno v odmerku 2-krat 40 mg, če pa imajo bolniki težave zaradi hipotenzije, pa odmerek razpolovimo. V literaturi so znani podatki odmerjanja do 480 mg Inderala dnevno, vendar brez jasnih podatkov o manjši incidenci krvavitev (40). To terapijo predpišemo tudi bolnikom po končani krvavitvi in opravljenih hemostatskih posegih in jo praviloma uporabljajo doživljenjsko oziroma do takrat, ko uspemo izkoreniniti varice. V porabi krvi smo racionalni, ker tudi ne želimo pri bolnikih s portalno hipertenzijo preseči vrednosti hemoglobina nad 80–90 g/l, saj bi ob višjih vrednostih hemoglobina lahko povzročili novo krvavitev (41).

Zaključek

Krvavitev ob razviti portalni hipertenziji s posledičnimi varicami požiralnika in želodca ter še drugimi kolateralami je pogosti zaplet pri bolnikih, predvsem z jetrno cirozo. Zaradi pojava varic bolnik nima posebnih težav, problem pa nastopi takrat, ko te varice zakrvavijo. Za preprečitev prve krvavitve lahko pri bolnikih z izrazitimi varicami požiralnika in želodca, pa tudi v dvanajstniku ali pri pojavu portalne hipertenzivne gastropije, predpišemo β -blokatore zaradi zniževanja pretoka v splahnhičnem povirju. Zdravljenje je običajno uspešno. Pri bolnikih, ki so na preventivnem zdravljenju pred prvo ali novimi krvavitvami, beležimo manj krvavitev kot pri tistih, ki tega zdravila ne jemljejo.

Če nastopi aktivna krvavitev, je potrebno bolnika endoskopirati, prvič zaradi ugotovitve izvora krvavitve, ki ni nujno, da je v varicah, drugič pa tudi zaradi možnosti neposrednega interventnega posega, kot sta skleroterapija in ligatura varic. Če ugotovimo, da bolnik ne krvavi več, vendar imamo v anamnezi v kratkem času pred endoskopijo krvavitev, iščemo možno spremembo na obstoječih varicah, bodisi v požiralniku ali želodcu, ali pa katero koli drugo krvavečo spremembo. Pogosto najdemo beli trombi, ki je zadostni dokaz, da je bolnik krvavel iz varic, ob tem pa je prisotna stalna nevarnost, da iz tega mesta bolnik ponovno zakrvavi. Zato izvedemo sklerozacijo ali ligaturo varic. Bolniki hkrati dobijo infuzije vazoaktivnih substanc, ki trajno znižujejo splahnhični pretok in znižujejo pritisk v varicah ter portalnem povirju. Smiselno je možne vrste zdravljenja med seboj dopolnjevati, ker so uspehi takega zdravljenja boljši. Po končani krvavitvi in po končanih hemostatskih posegih pa so še vnaprej potrebne občasne endoskopske kontrole dejanskega stanja v zgornji prebavni cevi in trajno zdravljenje z β -blokatore. Naše statistike in statistike v svetu kažejo, da je tako zdravljenje smiselno, kar dokazujejo pomembno manjši stroški zdravljenja, pomembno manjša potreba po transfuzijah in pomembno višji odstotek preživetja teh bolnikov.

LITERATURA

1. S. Markovič. Portalna hipertenzija: v Kocijančič A., Mrevlje F, Štajer D. *Interna medicina* 2005; 595–605.
2. S. Markovič. Patogeneza portalne hipertenzije. *Gastroenterolog* 2004; 8: 1–2.
3. Sherlock S, Rooley J. The portal venous system and portal hypertension. V *Diseases of the liver and biliary system*. 11th ed Blackwell Publishing; 2002: 147–186.
4. Lebrech D, Morean R. Pathogenesis of portal hypertension. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 309–11.
5. Sharara A, Rockey DC. Gastroesophageal variceal haemorrhage. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 309–11.
6. Bosch J, Garcia-Pagan JC. Prevention of variceal rebleeding. *Lancet* 2004; 361: 952–4.
7. Dagher L, Burroughs AK. Variceal bleeding and portal hypertensive gastropathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 81–8.
8. Goulis J, Burroughs AK. Portal hypertensive bleeding: prevention and treatment. In: McDonald J, Burroughs A, Feagan B eds. *Evidence based gastroenterology and hepatology*. London: BMJ Book 1999: 389–426.
9. D'Amico G, de Franchis R, Torri V. End of the century reappraisal of the 6-week outcome of upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: a prospective study. *Gastroenterology* 1999; 116: 1199A.
10. Reynaert A, Geerts A. Pharmacological rationale for the use of somatostatin and analogues in portal hypertension. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 375–86.
11. Groszmann RJ. Progression of portal hypertension. An analysis of variants. V *Progress in the treatment of liver diseases*. *Ars medica Barcelona* 2003: 3–12.
12. Lebrech D, Fleury P, Rullt B et al. Portal hypertension size of esophageal varices and risk of gastrointestinal bleeding in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1980; 79: 1139.
13. Rocky D. The cellular pathogenesis of portal hypertension stellate cell contractivity, endothelial and nitric acid. *Hepatology* 1997; 25: 1–5.
14. Garcia-Tsao G, Groszmann R, Fischer R et al. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology* 1985; 5: 419.
15. Feu F, Garcia-Pagan JC, Bosch J et al. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. *Lancet* 1995; 346: 1056–9.
16. Escorsell A, Bordas JM, Corteneda B et al. Predictive value of the variceal pressure response to continued pharmacological therapy in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Hepatology*; 2000; 31: 1061–7.
17. Voroloff J, Bredfeldt JE, Groszmann RJ. Increased blood flow through the portal system in cirrhotic rats. *Gastroenterology* 1994; 87: 1120–3.
18. Garcia-Tsao G. Portal hypertension *Curr Opin Gastroenterol* 2003; 19: 250–8.
19. Laine L. Ligation: Endoscopic treatment of choice for patients with bleeding oesophageal varices. *Hepatology* 1995; 22: 661–5.
20. Benedeto-Stojanov D, Tasič T, Bjelaković G, Nagorni A. Prevention of recurrent upper gastrointestinal bleeding with propranolol in patient with cirrhosis undergoing endoscopic sclerotherapy. I. *Hepatol* 2000; 32: Suppl 2: 72A.
21. de Franchis R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol* 2000; 33: 846–52.
22. Zuberi BF, Q. Baloch. Comparison of Endoscopic Variceal Sclerotherapy Alone and Combination With Octreotide in Controlling Acute Variceal Hemorrhage and Early Rebleeding in Patients With Low-Risk Cirrhosis. *Am J Gastroenterol*, 2000; 95: 768–771.
23. T. Zimmer, F. Rucktäschel, U. Stölzel, RM Liehr, D. Schuppan, A. Stallmach, M. Zeitz, E. Weber, EO Riecken. Endoscopic sclerotherapy with fibrin glue as compared with polidocanol to prevent early esophageal variceal rebleeding. *J Hepatology* 1998; 28: 292–7.
24. Pankaj Singh, N. Pooran, A. Indaram, S. Bank. Combined Ligation and Sclerotherapy Versus Ligation Alone for Secondary Prophylaxis of Esophageal Variceal Bleeding: A Meta-Analysis. *Am J Gastroenterology* 2002; 97: 623–9.
25. D.R Bordley, AL Mushlin, JG Dolan, WS Richardson, M Barry, J Polio, PF Griner. Early Clinical Signs Identify Low-Risk Patients With Acute Upper Gastrointestinal Hemorrhage. *Jama*, 198; 253: 3282–5.
26. TA Rockall, RFA Logan, HB Devlin, TC Northfield. Selection of patients for early discharge or outpatient care after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 1996; 347: 1138–40.
27. GS Cooper, A Chak, DL Harper, M Pine. Care of Patients With Upper Gastrointestinal Hemorrhage in Academic Medical Centers: A Community-Based Comparison. *Gastroenterology* 1996; 111: 385–90.
28. GF Longstreth, SP Feitelberg. Outpatient care of selected patients with acute non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 1995; 14: 108–11.
29. Binmoeller KF. Glue for gastric varices: some sticky issues. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 298–301.
30. Primignani M, Andreoni B, Carpinelli L et al. Sclerotherapy plus octreotide versus sclerotherapy alone in the prevention of early rebleeding from esophageal varices: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *New Italian Endoscopic Club. Hepatology* 1995; 21: 1322–7.

31. Goulis J, Burroughs AK. Portal hypertensive bleeding: prevention and treatment. In: McDonald J, Burroughs A, Feagan B eds. Evidence based gastroenterology and hepatology. London: BMJ Books, 1999: 389–426.
32. Zuberi BF, Q. Baloch. Comparison of Endoscopic Variceal Sclerotherapy Alone and Combination With Octreotide in Controlling Acute Variceal Hemorrhage and Early Rebleeding in Patients With Low-Risk Cirrhosis. *Am J Gastroenterol*, 2000; 95 and hepatology. London: BMJ Books, 1999: 389–426.
33. Sauer P, Hansmann J, Richter GM, Strimmel W, Stiehl A. Endoscopic variceal ligation plus propranolol vs. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a long-term randomized trial. *Endoscopy* 2002; 34: 690–7.
34. Singh P, Pooran N, Indaram A, Bank S. Combined ligation and sclerotherapy versus ligation alone for secondary prophylaxis of esophageal variceal bleeding: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 623–9.
35. Berzigotti AJC, Garcia-Pagan, J Bosch. Therapy of acute variceal bleeding. *Ars Medica* 2001, 3–16.
36. Gostout CJ. Endoscopic esophageal variceal band ligation: how intensively should we ligate? *Am J Gastroenterol* 1998; 83: 135–7.
37. Bureau C, Peron JM, Alric L et al. »A La Carte« treatment of portal hypertension: Adapting medical therapy to hemodynamic response for the prevention of bleeding. *Hepatology* 2002; 36: 1361–6.
38. Lo GH, Ali KH, Cheng JS et al. Endoscopic variceal ligation plus nadolol and sucralfate compared with ligation alone for the prevention of variceal rebleeding: a prospective, randomized trial. *Hepatology* 2000; 32: 461–5.
39. Ala I, Sharara, Don C Rockey. Gastroesophageal Variceal Hemorrhage. *N Engl J Med* 2001; 345: 669–81.
40. Agrawal SR, Gupta R, Murthy NS, Sarin S. Comparable efficacy of propranolol plus isosorbide mononitrate and endoscopic variceal ligation in prevention of variceal rebleed. *J Hepatol* 2002; 36: Suppl: 631A.
41. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G. Endoscopic variceal banding vs. Pharmacological therapy for the prevention of recurrent variceal hemorrhage: what makes the difference? *Gastroenterology* 2002; 123: 1388–91.

KRVAVITVE IZ SPODNJIH PREBAVIL

Rado Janša

Ključne besede: krvavitev iz prebavil, endoskopija, scintigrafija, angiografija, kapsulna endoskopija

Izveček. Krvavitve iz spodnjih prebavil so pogost klinični problem. Vzroke krvavitvam lahko v približno 90 % umestimo v kolonu. V članku je predstavljena etiopatogeneza krvavitev iz spodnjih prebavil. Predlagani so diagnostični algoritem, endoskopski, radiološki, kirurški in terapevtski ukrepi.

Key words: intestinal hemorrhage, endoscopy, scintigraphy, angiography, capsule endoscopy

Abstract. Lower gastrointestinal hemorrhage is a common clinical problem. The colon is responsible for approximately 90 % of lower gastrointestinal hemorrhage. In the present article the most frequent etiopathology of lower gastrointestinal bleeding is discussed. The diagnostic algorithm for therapeutical treatment strategy, including endoscopic, radiographic and surgical management of this pathology is of great importance.

Uvod

Krvavitve iz prebavil so pogost klinični problem, zato je poznavanje diagnostičnega algoritma in terapevtskih ukrepov izjemno pomembno. Krvavitev iz spodnjih prebavil je krvavitev distalno od Treitzovega ligamenta (1). Masivna krvavitev pa je krvavitev, zaradi katere bolnik potrebuje v obdobju 24 ur transfuzijo krvi 3–5 enot (2,3). Osnovni vzrok krvavitvi je širok spekter patologije, ki je najpogosteje umeščena v kolonu ali rektumu. Tovrstne krvavitve opažamo v vseh starostnih kategorijah. Pogostejše so pri starostnikih. Kljub sorazmerno dobremu poznavanju opisane problematike pa sta diagnostika in zdravljenje tovrstnega bolezenskega stanja še vedno predmet številnih kontroverznih razprav. Članek razpravlja o etiopatogenezi krvavitev iz spodnjih prebavil in ponuja možne diagnostične in terapevtske rešitve.

ETIOLOGIJA IN PATOFIZIOLOGIJA

Izraz: "Krvavitve iz spodnjega dela prebavil", v približno v 90 % pomeni, da gre za krvavitve iz kolona in rectuma, v 10 % pa za krvavitve iz ozkega črevesja (3,4). Krvavitve iz spodnjih prebavil so pogostejše pri starejših bolnikih s pridruženimi boleznimi, prav tako pa so prisotne tudi pri drugih starostnih kategorijah. Pri mladostnikih in mlajših bolnikih so najpogostejši vzroki krvavitvam Mecklov divertikel, kronično vnetne črevesne bolezni (KVČB) in polipi. V obdobju med 50. in 60. letom starosti so vzrok krvavitvam divertikuloza, KVČB in neoplazme. Angiodisplazije, divertikuloza črevesja, neoplazme in ishemični kolitis pa so vzročna značilnost krvavitev pri starejših nad 65 let (5,6).

Divertikuloza črevesja

Divertikuloza je najpogostejši vzrok krvavitvam iz spodnjih prebavil pri starostnikih, saj se pojavlja pri 10–30 % bolnikov, ki divertikulozo črevesja imajo (6). Osnova za bolezensko stanje so erozije na sami steni divertikla. Spontane prekinitve krvavitev lahko pričakujemo v 70–80 %. Pogoste pa so ponovne krvavitve, ki se pojavljajo v 25–30 %. V teh primerih je zaustavitev krvavitev manj pogosta in jo lahko pričakujemo v 40–50 % (7,8).

Angiodisplazije

Angiodisplazije, arterijsko-venske malformacije in žilne ektazije so spremembe starejše populacije. Pogosto so vzrok krvavitvam iz spodnjih prebavil, vendar le pri 15–20 % predstavljajo vzrok masivnim krvavitvam. Pogostejše so intermitentne kronične krvavitve, ki v 90 % in več spontano prenehajo. Tovrstne krvavitve se pojavljajo v 25 % (7,8). Angiodisplazije so pridobljene lezije kot posledica kronične intermitentne delne obstrukcije submukoznih ven črevesja (ob stalnih mišičnih kontrakcijah) (9,10). Subumokzne vene so razširjene, pojavi se nesposobnost predkapilarnega sfinktra in posledično razvoj angiodisplazije.

Kronično vnetne črevesne bolezni (KVČB)

Pri KVČB so masivne krvavitve spodnjih prebavil redke in nenavadne. Izvor oziroma vzrok lahko pričakujemo v ozkem črevesju ali kolonu, incidenca pa se giblje med 1–6 %.

Neoplazme

Krvavitve pri neoplazmah so večinoma okultne, zato se pojavi značilna mikrocitna sideropenična anemija. Masivne krvavitve so redke in se pojavijo v 10–25 % starejše populacije s kolorektalnim karcinomom (7,11).

Anorektalne bolezni

Vzrok krvavitvam iz spodnjih prebavil so lahko tudi hemeroidalna bolezen ali analne fisure. Tovrstne krvavitve so običajno intermitentne in blage. Pri anorektalni bolezni so hemodinamske spremembe redke.

Ishemični kolitis

Ishemični kolitis večinoma spremljajo krvava diareja in abdominalne bolečine. Pri tovrstnih krvavitvah v glavnem ne opažamo značilne izgube krvi. Velikokrat so ishemičnemu kolitisu pridružene še druge bolezni (kardio-vaskularne ishemične bolezni).

Druga bolezenska stanja

Redkeje so vzrok krvavitvam iz spodnjih prebavil anorektalne varice in Dieulafojev ulkus kolona, take krvavitve pa so ponavadi masivne (12).

DIAGNOSTIKA

Klinični pregled in stabilizacija bolnika sta pred samim diagnostičnim postopkom bistvena, saj so podatki, ki jih pridobimo, vodilo za hiter in ustrezno izbran diagnostični ukrep. Med potrebne laboratorijske preiskave se poleg osnovne krvne slike uvršča koagulacijski profil.

Diagnostični postopki vključujejo:

- rekto/kolonoskopijo,
- scintigrafijo z označenimi eritrociti,
- selektivno mezenterično angiografijo,
- kapsulno endoskopijo,
- spiralni CT.

Rektoskopija – kolonoskopija

Rektoskopija sodi med prve diagnostične manevre pri bolnikih s hemohezi-jo. Različni avtorji pa poročajo o diagnostični uporabnosti kolonoskopije, vendar jo priporočajo že pri končanih krvavitvah iz spodnjih prebavil. Pri masivnih krvavitvah imajo prednost drugi diagnostični manevri, saj je kolonoskopija lahko kontraindicirana oz. tvegana diagnostična metoda (13).

Scintigrafija z označenimi eritrociti

Večinoma se uporablja metoda označevanja eritrocitov s tehnejem, težava pa je njegova kratka razpolovna doba. Pogoj za uspešno intervencijo s to diagnostično metodo je aktualna krvavitev v času preiskave z minimalno izgubo krvi: 0,1 ml/min (14,15). Test je visoko občutljiv (91–97 %) in visoko specifičen (76–95 %). Prednosti testa so enostavnost in hitra dostopnost in uporabnost pri intermitentnih krvavitvah. Pomanjkljivost je potreba po aktualni krvavitvi in nezmožnost hkratnih terapevtskih ukrepov.

Selektivna mezenterična angiografija

Je invazivna metoda in zahteva bolj izraženo krvavitev: 0,5 ml/min (7). Metoda ponuja specifično diagnozo in možne terapevtske ukrepe (infuzija vazopresina ali embolizacija). Z angiografijo lahko ustavimo 40–80 % krvavitev iz spodnjih prebavil (6,7).

Kapsulna endoskopija

Akutne in ponavljajoče se krvavitve so velik izziv. Velikokrat že opisane diagnostične metode ne omogočajo umestitve krvavitve. V takšnih primerih je kapsulna endoskopija diagnostična metoda izbire (14,15).

Spiralni CT

Trenutno nima klinične aplikacije, vendar se eksperimentalno dokazuje velika diagnostična vrednost tovrstne diagnostike.

TERAPIJA

Sama umestitev izvora krvavitve je že lahko sočasen terapevtski ukrep.

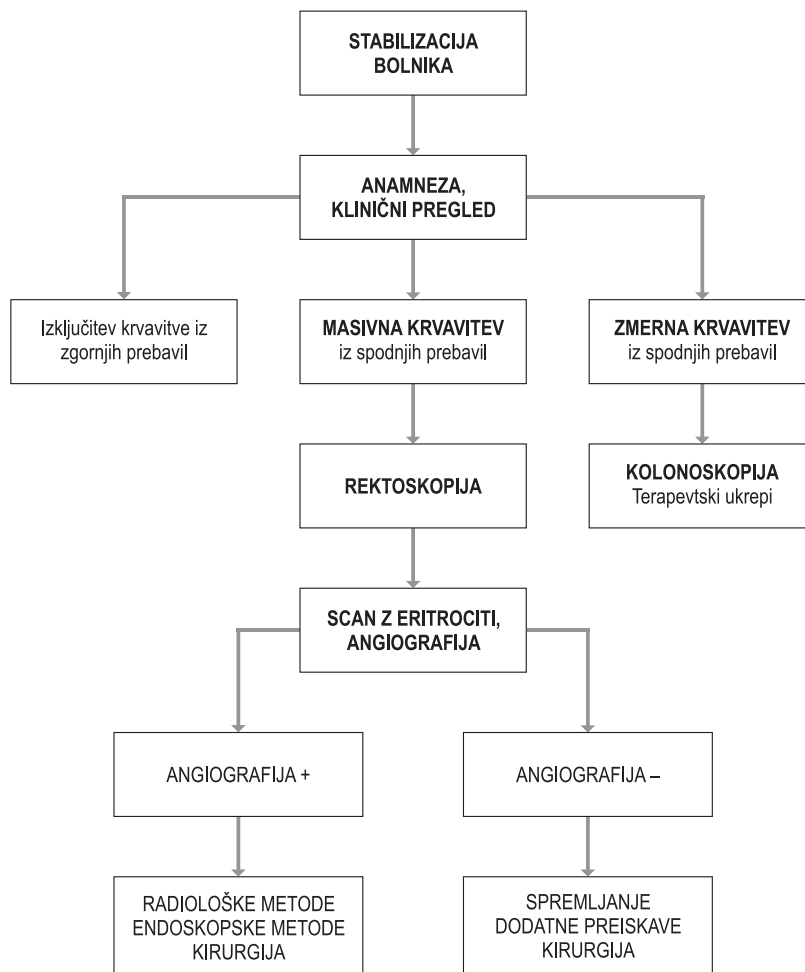
Terapevtske alternative pa so:

- endoskopske metode (medikamentno – koagulacijske metode, laser, polipektomije...),
- angiografske metode (intraarterijska infuzija vazopresina, transkatetrška embolizacija in uporaba drugih mehanskih metod embolizacije),
- kirurške metode (totalna, subtotalna ali segmentna kolektomija).

Zaključki

Krvavitve iz spodnjih prebavil so lahko velik diagnostični izziv in problem, zato je poznavanje diagnostičnega in terapevtskega algoritma zelo pomembno. Prednost imajo predvsem masivne krvavitve, ki zahtevajo takojšnjo in pravilno intervencijo.

Slika 1. Algoritem ukrepov pri krvavitvi iz spodnjih prebavil



LITERATURA

1. Longstreth GF. Epidemiology and outcome of patients hospitalized with acute lower gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 419–24.
2. Breen E, Murray JJ. Pathophysiology and natural history of lower gastrointestinal bleeding. *Semin Colon Rectal Surg* 1997; 8: 128–38.
3. Wagner HE, Stain SC, Gilg M, Gertsch P. Systemic assessment of massive bleeding of the lower part of the gastrointestinal tract. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 175: 445–9.
4. Farrands PA, Taylor I. Management of acute lower gastrointestinal hemorrhage in a surgical unit over a four-year period. *J R Soc Med* 1987; 80: 79–82.
5. Potter GD, Sellin JH. Lower gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am* 1998; 17: 341–55.
6. Farrell JJ, Friedman LS. Review article: the management of lower gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1281–98.
7. Akhtar AJ. Lower gastrointestinal bleeding in elderly patients. *J Am Med Dir Assoc* 2003; 4: 320–4.
8. Boley SJ, Sammartano R, Adams A, DiBiase A, Kleinhaus S, Sprayregen S. On the nature and etiology of vascular ectasias of the colon. Degenerative lesions of aging. *Gastroenterol* 1997; 72: 650–60.
9. Robert JR, Sachar DB, Greenstein AJ. Severe gastrointestinal hemorrhage in Chron's disease. *Ann Surg* 1991; 159: 550–5.
10. Lingenfelser T, Ell C. Gastrointestinal bleeding in the elderly. *Best Pract res Clin Gastroenterol* 2001; 15: 963–82.
11. Chowla Y, Dilawari DB. Anorectal varices-their frequency in cirrhotic and non.cirrhotic portal hypertension. *Gut* 1991; 32: 301–11.
12. Terdiman JP. Colonoscopic management of lower gastrointestinal hemorrhage. *Curr Gastroenterol Rep* 2001; 15: 963–82.
13. Feingold DL, Caliendo FJ, Chinn BT e tal. Does hemodynamic instability predict positive technetium-labeled red blood cell scintigraphy in patients with acute lower gastrointestinal bleeding? A review of 50 patients. *The America Society of Colon and Rectal Surgeons* 2005.
14. Fireman Z, Kopelman Y. The role of video capsule endoscopy in the evaluation of iron deficiency anaemia. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 97–102.
15. King RM, Pluth JR, Giuliani ER. The association of unexplained gastrointestinal bleeding with calcific aortic stenosis. *Ann Thorac Surg* 1987; 44: 514–6

UPORABA KRVNIH PRIPRAVKOV PRI AKUTNIH KRVAVITVAH V PREBAVILA

Marko Cukjati
Dragoslav Domanović

Ključne besede: akutna krvavitev, komponentna terapija, masivna transfuzija, zapleti

Uvod

Akutna krvavitev v prebavila je najpogostejše nujno stanje v gastroenterologiji z letno incidenco okoli 50 do 150 na 100.000 prebivalcev in smrtnostjo 6 do 11 % (1–3). Preživetje starejših bolnikov in bolnikov s pridruženo boleznijo ledvic, jeter, srca ali s karcinomom, pri katerih je sposobnost kompenzacije izgubljenega volumna krvi manjša, je slabše. Zato je pri akutni krvavitvi v prebavila pomembno pravočasno in ustrezno nadomeščanje izgubljenega volumna krvi, še predno z ustreznimi diagnostičnimi postopki ugotovimo vzrok in mesto krvavitve in s specifičnimi ukrepi krvavitev ustavimo.

Pogosto imajo bolniki z akutno krvavitvijo v prebavila moteno hemostazo zaradi bolezenskih sprememb ožilja, trombocitov in/ali sistema koagulacije, ki je lahko neposredni povod za krvavitev ali razlog za neuspešno spontano zaustavitev krvavitve (4). Upoštevati jih moramo pri nadomestnem zdravljenju s krvnimi pripravki in pripravi bolnika na invazivni diagnostični oziroma terapevtski poseg.

Večina akutnih krvavitev v prebavila se ne glede na količino izgubljene krvi ustavi spontano (1,4–6). V ostalih primerih je potrebno specifično zdravljenje, endoskopski, včasih tudi operativni poseg (7). Med akutno krvavitvijo s transfuzijami vzdržujemo ustrezen znotrajžilni volumen, oksiformno kapaciteto krvi in hemostazo. Po akutni krvavitvi pa je velikokrat potrebno zdraviti posthemoragično anemijo. Pri obilni krvavitvi je potrebno nadomestno zdravljenje z velikimi količinami krvnih komponent. Tako je bolnik dodatno ogrožen zaradi možnih zapletov, ki so povezani s takšno masivno transfuzijo.

Nadomestno zdravljenje s krvnimi komponentami pri akutni krvavitvi v prebavila

S transfuzijo krvnih komponent pri akutni krvavitvi v prebavila vzdržujemo ustrezen znotrajžilni volumen, popravljamo in vzdržujemo oksiformno kapaciteto krvi in popravljamo motnje hemostaze (8,36).

Izgubljeni volumen krvi ocenimo na podlagi kliničnih znakov, odgovora na začetno nadomestno tekočinsko zdravljenje in laboratorijskih preiskav. Pri odločitvi o načinu nadomestnega transfuzijskega zdravljenja je potrebno upoštevati tudi hitrost krvavitve. Glede na količino izgubljene krvi lahko krvavitve razdelimo na štiri stopnje (*Tabela 1*) (9,10). Prva stopnja je izguba < 15 % krvnega volumna, ki ga nadomeščamo s kristaloidnimi in koloidnimi raztopinami.

Tabela 1. Stopnje akutne krvavitve glede na volumen izgubljene krvi (10).

Stopnja	Izguba krvi (%)	Srčni utrip	Krvni tlak	Tkivna perfuzija	Ostali klinični znaki	Zdravljenje
I	< 15	normalen / pospešen	normalen / znižan	normalna	odsotni	ni potrebno
II	15–30	pospešen	znižan	zmanjšana	strah	kristaloidi / koloidi, (kri)
III	30–40	pospešen	znižan	zmanjšana	oligurija, zmedenost	kristaloidi, koloidi, kri
IV	> 40	pospešen	znižan	zmanjšana	letargija, koma	kristaloidi, koloidi, kri

Pri izgubah krvi nad 30 %, oziroma ko se koncentracija hemoglobina zmanjša pod 70 g/L krvi, je potrebno popravljati oksiformno kapaciteto krvi s transfuzijami koncentriranih eritrocitov (11). Običajno dodajamo toliko eritrocitov, da ostane hematokrit okoli 0,30 oziroma hemoglobin med 80 in 100 g/L (12).

Pri bolnikih z zmanjšano sposobnostjo kompenzacije akutne anemije je lahko transfuzija koncentriranih eritrocitov potrebna že pri izgubi 15 do 30 % krvnega volumna. Pri teh bolnikih koncentracijo hemoglobina običajno vzdržujemo nad 100 g/L.

Pri izgubi 2 do 3 litrov krvi moramo upoštevati izgubo beljakovin in ohranjati raven celokupnih beljakovin nad 52 g/L ter s tem zadosten onkotski tlak. Uporabimo prečiščen in virusno inaktiviran pripravek humanega albumina. Uporaba sveže zmrznjene plazme ob odsotnosti koagulopatije zaradi pomanjkanja faktorjev strjevanja krvi ni smiselna, saj z njo bolnika po nepotrebnem izpostavlja nevarnosti neželenih učinkov transfuzije krvi.

Pri izgubi krvi, ki je blizu volumnu celokupne krvi, moramo že upoštevati pomanjkanje trombocitov, ki je posledica razredčitve s komponentami brez vsebnosti trombocitov. Zato moramo dodajati koncentrirane trombocite (34). Dodajamo jih, ko se njihovo število v bolnikovi krvi zmanjša pod $50 \times 10^9/L$, ali ko dinamika spreminjanja njihovega števila kaže hitro približevanje tej vrednosti (8,9). Pri kirurškem bolniku ohranjamo število trombocitov od 80 do $100 \times 10^9/L$.

Posledica masivne krvavitve, ki presega enkratni volumen bolnikove krvi v 24 urah, je tudi pomanjkanje faktorjev strjevanja krvi (razredčitvena koagulopatija), ki jih nadomeščamo s svežo zmrznjeno plazmo. Pri akutni krvavitvi je sveža zmrznjena plazma indicirana pri koagulopatiji zaradi pomanjkanja več faktorjev strjevanja krvi, ki ga opredelimo z laboratorijskimi preiskavami (protrombinski čas (PČ) in aktivirani parcialni protrombinski čas (aPTČ) > 1,5) (8,9). Učinek transfuzije sveže zmrznjene plazme je potrebno spremljati z laboratorijskimi preiskavami in po potrebi transfundirati dodatne količine sveže zmrznjene plazme in/ali iskati druge razloge za moteno hemostazo.

Zdravljenje s krvnimi komponentami pri bolnikih s kronično jetrno boleznijo

Pri načrtovanju zdravljenja akutne krvavitve s krvnimi komponentami pri bolnikih s kronično boleznijo jeter moramo upoštevati, da imajo ti bolniki pogosto portalno hipertenzijo, moteno hemostazo, zmanjšano koncentracijo plazemskih beljakovin in hipersplenizem (38).

Pogoste so motnje hemostaze, ki so lahko neposredni vzrok za krvavitev ali pa prispevajo k njeni obilnosti. Trombocitopenija je posledica splenomegalije, zmanjšana je sinteza faktorjev strjevanja krvi v jetrih, v krvnem obtoku so prisotni aktivirani inhibitorji faktorjev strjevanja krvi in razpadli produkti fibrina, pojavi se disfibrinogenemija, pri hepatorenalnem sindromu je moteno delovanje trombocitov zaradi uremije (9,12). Pozorno spremljanje kliničnih in laboratorijskih kazalcev motene hemostaze in pravočasna transfuzija trombocitov in sveže zmrznjene plazme je zato pri teh bolnikih še posebej pomembna.

Učinek transfundiranih trombocitov je pri teh bolnikih do 80 % manjši zaradi hipersplenizma, razpadnih produktov fibrina, disfibrinogenemije in uremije (9,12). Zato je običajno začetni odmerek trombocitov 1,5 enote na 10 kg bolnikove telesne teže (9). Pomanjkanje faktorjev strjevanja krvi popravljamo s transfuzijo sveže zmrznjene plazme, pri čemer je potrebno upoštevati, da volumnska preobremenitev neugodno vpliva na portalno hipertenzijo, ki krvavitev pospešuje ali je njen neposredni vzrok (12). Namesto sveže zmrznjene plazme lahko zato uporabimo koncentrat protrombinskega kompleksa, ki vsebuje faktorje II, VII, IX in X. Poročajo tudi o uspešni uporabi rekombinantnega faktorja VII pri masivnih krvavitvah v prebavila (13–15).

Masivna transfuzija in njeni zapleti

Masivna transfuzija je zamenjava bolnikovega krvnega volumna v 24 urah ali transfuzija vsaj 10 enot eritrocitov (10,16). Ker je poleg volumna pomembna tudi hitrost izgube krvi, je masivna transfuzija opredeljena tudi kot transfuzija 50 % bolnikovega krvnega volumna v 3 urah ali transfuzija s hitrostjo več kot 150 ml na minuto (10).

Pri zamenjavi več kot dvakratnega volumna krvi se pojavijo hemostatski, presnovni, termoregulacijski in imunski zapleti zaradi masivne transfuzije (17). Pozni zapleti so prenos nalezljivih bolezni in imunosupresivni učinek transfuzije krvi. Spremljajoči dejavniki, kot so bolezni jeter, pljuč, ledvic in srca, povečujejo dovzetnost bolnika za nastanek zapletov masivne transfuzije. Klinični znaki osnovne bolezni in njenih zapletov lahko znake neželenih učinkov masivne transfuzije prikrijejo in otežijo njihovo pravočasno razpoznavanje in ustrezno ukrepanje.

Motnje hemostaze

Motja hemostaze pri akutni krvavitvi je pogosteje povezana s trombocitopenijo in/ali trombocitopatijo kot pa s pomanjkanjem faktorjev strjevanja krvi (11,25). Ob upoštevanju kinetike izmenjalne transfuzije lahko predvidimo, da ob krvavitvi in hkratnem nadomeščanju izgubljene krvi ostane v krvnem obtoku še 37 % prvotne krvi ob izgubi enkratnega volumna, 15 % ob izgubi dvakratnega volumna in 5 % ob izgubi trikratnega volumna krvi (26). Funkcionalna aktivnost faktorjev strjevanja krvi in trombocitov po zamenjavi enkratnega volumna je običajno zadostna za normalno hemostazo. Koncentracija trombocitov v krvi se zmanjša pod $100 \times 10^9/L$ pri izgubi 1,5-kratnega krvnega volumna. Ko se zmanjša koncentracija faktorjev strjevanja na 30 % normalne vrednosti, se podaljša PČ in APTČ (27). Najprej se pojavi hipofibrinogenemija (koncentracije manj kot 1 g/L), aktivnost drugih faktorjev strjevanja krvi doseže kritično vrednost (pod 25 % normalne vrednosti) po izgubi dvakratnega krvnega volumna (8). Razredčitveno koagulopatijo je potrebno ločiti od diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK), ki je sicer tudi pogost zaplet pri poškodbah, ki prejmejo masivne transfuzije krvi.

Hipokalcemija in hipomagnezemija

Citrat z vezavo prostega kalcija v bolnikovi krvi povzroči prehodno zmanjšanje koncentracije ioniziranega kalcija v krvi, ki se kompenzira s sproščanjem novega kalcija iz kosti, dokler se citrat v nekaj minutah v jetrih ne razgradi do bikarbonata, izloča pa se tudi nepresnovljen preko ledvic. Glavni vir citrata pri masivni transfuziji so pripravki sveže zmrznjene plazme in koncentriranih trombocitov. Koncentracija citrata v pripravku koncentriranih eritrocitov je 0,54 do 1,81 g/l, v sveži zmrznjeni plazmi pa 3,84 do 4,36 g/l (18). Pri masivni in hitri transfuziji (več kot 60 ml/min) in pri bolnikih z zmanjšano sposobnostjo za presnavljanje citrata (huda hipotenzija, hipotermija, poškodba ali bolezen jeter) je lahko vnos citrata v bolnikov krvni obtok večji od hitrosti presnavljanja. Kopičenje citrata povzroči hipokalcemijo in hipomagnezemijo (18), ki se kaže kot mišični tremor, zmanjšano delovanje levega prekata, povečano vzdražnost miokarda in zmanjšan minutni volumen srca, na EKG posnetku je viden podaljšan QT interval (17,19). Pri koncentraciji citrata, ki je večja kot 60 mg/ml krvi, lahko pride do nepovratnega trepetanja prekatov (9). Intravensko dodajanje kalcija je potrebno le pri tistih bolnikih z masivno transfuzijo, ki razvijejo klinične znake citratne toksičnosti in če koncentracija ioniziranega kalcija pade pod 50 % normalne vrednosti (17,18).

Hiperkalemija

Med hranjenjem koncentriranih eritrocitov se iz celic sprosti do 7 mmol kalija (20,21). Ta lahko ob masivni transfuziji povzroči hiperkalemijo, ki je prehodna, saj kalij v nekaj urah po transfuziji ponovno vstopi v transfundirane eritrocite. Pojav hipokalemije je odvisen od kislinsko-baznega ravnovesja, koncentracije ioniziranega kalcija in hitrosti transfundiranja eritrocitov (17). Lahko se pojavi pri bolnikih med hitro transfuzijo s hudo stopnjo šoka ali ledvično disfunkcijo (9). Ob masivni transfuziji lahko pride do paradoksnе hipokalemije zaradi presnavljanja citrata v bikarbonat in posledičnega povečanega izločanja kalija preko ledvic (9,17). Pri masivni transfuziji je potreben nadzor koncentracije kalija v krvi. V večini primerov se hiperkalemija popravi z zmanjšanjem hitrosti transfuzije in popravo kislinsko-baznega ravnovesja.

Kislinsko-bazno ravnovesje

V krvnih komponentah je pH nižji kot v krvi zaradi prisotnosti citrata in sinteze mlečne kisline. Kljub temu se klinično pomembna acidoza pri masivni transfuziji redko pojavi. Pogosteje se razvije presnovna alkalozna, ki je posledica razgradnje citrata v telesu in posledičnega kopičenja bikarbonata (22). Dajanje bikarbonata pri bolnikih, ki prejmejo masivno transfuzijo, brez izvida biokemičnih preiskav krvi zato ni priporočljivo.

Hipotermija

Krvne komponente shranjujemo pri temperaturah, ki so nižje od telesne temperature, zato lahko hitra in obilna transfuzija povzroči hipotermijo. Zaradi hipotermije se zmanjša presnova citrata in mlečne kisline, poveča afiniteta hemoglobina za kisik, večje je sproščanje kalija iz eritrocitov, spremeni se hemostaza (podaljšanje PČ, PTC, disfunkcija trombocitov), lahko se pojavi motnja srčnega ritma, vazokonstrikcija in zmanjšana oskrba perifernih tkiv s kisikom (17).

Kadar hitrost transfuzije preseže 100 ml/min ali 50 ml/kg/h je potrebno kri ogrevati. Najprimernejši so pretočni grelci, ki kri ogrevajo med samo transfuzijo. Njihova učinkovitost je omejena s hitrostjo pretoka in tehniko ogrevanja (17,37). Delovanje grelca je potrebno ves čas nadzirati, saj lahko pregretje krvne

komponente zaradi nepravilnega delovanja grelca povzroči spremembe eritrocitne membrane in hemolizo (23,24). Če uporabljamo vodno kopel, je potrebno paziti na možnost kontaminacije vbodnih mest na vrečki s krvno komponento.

Imunska hemoliza

Imunska hemolitična reakcija po transfuziji AB0 neskladne krvi je najpogostejši vzrok smrti, povezane s transfuzijo (28,35). Pogosto je posledica človeške napake pri identifikaciji bolnika ali vzorca krvi. Naravno prisotna protitelesa anti-A in/ali anti-B v krvi prejemnika aktivirajo komplement in povzročijo znotrajžilni razpad transfundiranih eritrocitov s sproščanjem prostega hemoglobina, aktivacijo kalikrein-kininskega sistema, sistema koagulacije in neuroendokrinega sistema. Klinično se kaže predvsem kot akutna ledvična odpoved in DIK. Verjetnost transfuzije napačne enote krvi lahko zmanjšamo z dosledno in natančno in popolno identifikacijo bolnika, vzorca krvi in krvne komponente.

Pozni zapleti masivne transfuzije

Pozni zaplet masivne transfuzije je prenos nalezljivih bolezní in imunosupresivni učinek transfuzije. Verjetnost prenosa nalezljivih bolezní s transfuzijo krvi se veča z večjim številom transfundiranih enot. Zato je potrebna racionalna uporaba krvi, izbor varnejših pripravkov (npr. prečiščenih in virusno inaktiviranih zdravil iz krvi namesto sveže zmrznjene plazme), uporaba umetnih nadomestkov, kjer je to možno, in drugi farmakološki in invazivni ukrepi za zadrževanje krvavitvev.

Transfuzija alogenskih komponent krvi ima na bolnika imunosupresivni učinek, ki se kaže z večjo pojavnostjo kooperativnih bakterijskih okužb in ponovne rasti solidnih tumorjev (29,30).

Okužba je eden najpogostejših vzrokov smrti pri bolnikih, ki so prejeli masivno transfuzijo krvi. Pri tem igra vlogo obsežnost poškodbe tkiv, bakterijska kontaminacija, imunski status bolnika in sistemski učinek hemoragičnega šoka (31,32).

Nekatere značilnosti krvnih komponent, ki se uporabljajo pri akutnih krvavitvah

Za nadomestno zdravljenje akutnih krvavitvev uporabljamo eritrocitne in trombocitne krvne komponente ter svežo zmrznjeno plazmo. Za njihovo pravilno uporabo in odmerjanje ter spremljanje učinkov po transfuziji moramo poznati sestavo posamezne krvne komponente.

Koncentrirane eritrocite pripravimo po centrifugiranju 450 ml polne krvi z odstranitvijo plazme in dodatkom ohranitvene raztopine. Enota koncentriranih eritrocitov vsebuje okoli 200 ml eritrocitov, 40–80 ml plazme z antikoagulansom (CPD/CPD-A₁) in 100 ml ohranitvene raztopine (SAGM). Hematokrit je 0,60 do 0,70. Shranjujemo jih pri temperaturi +2 do +6 °C 35 do 42 dni. Transfuzija ene enote koncentriranih eritrocitov pri odraslem bolniku poveča koncentracijo hemoglobina za okoli 10 g/L, oziroma hematokrit za okoli 0,03.

Koncentrirani trombociti, pripravljene iz 450 ml krvi, vsebujejo 60×10^9 trombocitov v 50 ml plazme z antikoagulansom (CPD ali CPD-A₁). Koncentrirani trombociti enega dajalca, pripravljene s pomočjo postopka trombafereze, vsebujejo okoli 3×10^{11} trombocitov v 200 do 300 ml plazme z antikoagulatom (ACD). Shranjujemo jih ob stalnem mešanju pri sobni temperaturi do 5 dni. Za terapevtski odmerek je potrebnih 6 enot koncentriranih trombocitov

(oz. 1 enota na 10 kg bolnikove telesne teže) ali ena enota koncentriranih trombocitov zbranih s trombaferozo. Po transfuziji terapevtskega odmerka se število trombocitov v litru bolnikove krvi poveča za 30 do 50×10^9 .

Sveža zmrznjena plazma, pripravljena iz odvzete polne krvi vsebuje 180 do 280 ml plazme z antikoagulansom (CPD ali CPD-A₁), zbrana s postopkom afeze pa 500 ml plazme z antikoagulansom (ACD). Aktivnost vseh faktorjev strjevanja krvi je več kot 70 %. Shranjujemo jo zamrznjeno pri temperaturi pod $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$. Transfuzija 10–20 ml plazme na kilogram bolnikove teže poveča aktivnost faktorjev strjevanja krvi nad kritično vrednost (okoli 30 %).

Eritrocitne in trombocitne krvne komponente z odstranjenimi levkociti vsebujejo manj kot 1×10^6 levkocitov na enoto. Levkociti v krvnih komponentah so glavni vir aloimunizacije na HLA antigene pri prejemnikih transfuzije in posledične febrilne transfuzijske reakcije in refraktarnosti na transfuzije trombocitov. Z njimi se prenašajo nekateri virusi (npr. CMV). Odstranjujemo jih s filtriranjem polne krvi pred pripravo krvnih komponent, s filtriranjem posamezne krvne komponente neposredno pred izdajo ali s pripravo krvne komponente s postopkom afeze. V klinični praksi se od uporabe za izbrane primere ogroženih bolnikov postopno prehaja na uporabo izključno krvnih komponent z odstranjenimi levkociti.

Naročanje in transfuzija krvi pri akutni krvavitvi

Pri bolniku z akutno krvavitvijo je potrebno čimprej odvzeti vzorec krvi za določitev krvne skupine AB0 in RhD in navzkrižni preizkus. Pri tem je potrebno nameniti še posebno pozornost pravilni in popolni identifikaciji bolnika in vzorca krvi.

Pri nujnem zdravljenju krvavitve pogosto ni dovolj časa za normalni postopek naročanja in dajanja transfuzije, zato pri reanimaciji uporabimo že pripravljene koncentrirane eritrocite krvne skupine 0 RhD negativne, dokler še nimamo določene bolnikove krvne skupine. Pri dajanju eritrocitov brez določitve krvne skupine in navzkrižnega preizkusa morata diagnoza in stopnja nujnosti oziroma neposredna življenska ogroženost opravičiti tveganje dajanja 0 RhD negativnih eritrocitov. Pri tem je možnost reakcije med naravno prisotnimi protitelesi anti-A in anti-B v transfundiranem pripravku eritrocitov in antigeni sistema AB0 prejemnika minimalna, ker so protitelesa zaradi odstranjene plazme prisotna v zelo majhni količini in so večinoma razredčena v dodatni ohranitveni raztopini.

Bolniku dajemo praviloma transfuzijo skladnih komponent krvi po določitvi krvne skupine AB0 in RhD, za kar je potrebno 10 do 15 minut. Tveganje za nastanek hemolitične reakcije po transfuziji v tem primeru je možno zaradi dajanja AB0 neskladnih eritrocitov ali zaradi prisotnih aloprotiteles v bolnikovi krvi. Pogostnost klinično pomembnih protiteles pri moških, ki niso nikoli prejeli transfuzije in pri ženskah, ki nimajo transfuzije ali nosečnosti v anamnezi je 0,04 % (9,33). Pri moških in ženskah, ki so v preteklosti že prejeli transfuzijo, in pri ženskah, ki so bile noseče, je pogostnost 1 %. Pri ženskah, ki so bile noseče in so prejele transfuzijo, pa je pogostnost 3 %.

Najbolj varno je dati bolniku skladno kri z opravljenim navzkrižnim preizkusom, ki laboratorijsko posnema dogajanje pri transfuziji krvi. Krvne komponente z opravljenim navzkrižnim preizkusom so praviloma na voljo v

45–60 minutah. Če se uporabljajo postopki za pospeševanje vezave antigenov in protiteles, se skrajša inkubacijski čas navzkrižnega preizkusa in s tem tudi čas izdajanja krvnega pripravka.

Pri pomanjkanju krvi in krvnih komponent dajemo vedno le skladne komponente krvi. Pri zamenjavi krvnih skupin in dajanju skladne krvi in njenih komponent moramo upoštevati naslednja pravila (*Tabela 2*):

- Najprej zamenjamo krvno skupino AB0 in šele nato RhD. Tako pri pomanjkanju B RhD negativnih eritrocitov dajemo 0 RhD negativne eritrocite in šele nato B RhD pozitivne ali 0 RhD pozitivne eritrocite.
- Če je le mogoče mlajši RhD negativni ženski, ki bi potencialno lahko še zanosila, ne dajemo RhD pozitivnih eritrocitov.
- RhD pozitivne eritrocite lahko dajemo le, če bolnik nima anti-D protiteles.
- RhD pozitivni bolniki lahko dobijo RhD negativne eritrocite.
- Bolnik s krvno skupino 0 lahko dobi le eritrocite 0.
- Bolniki s krvno skupino A in B lahko dobijo eritrocite 0.
- Bolnik s krvno skupino AB naj praviloma dobi najprej eritrocite A ali B in izjemoma eritrocite 0.

Pri plazemskih komponentah upoštevamo prisotnost protiteles. Plazma AB nima protiteles anti-A in anti-B, zato jo lahko dobijo vsi bolniki ne glede na krvno skupino. Plazmo krvne skupine 0 lahko damo le bolnikom s krvno skupino 0.

Trombocitni pripravki so lahko skladni antigensko (daljše je preživetje trombocitov po transfuziji, vendar s tem transfundiramo AB0 neskladno plazmo) ali skladni v protitelesih sistema AB0 (krajše preživetje trombocitov po transfuziji, ni nevarnosti imunske hemolize zaradi neskladne plazme). Če bolniku transfundiramo večji volumen trombocitov v AB0 neskladni plazmi, moramo pri nadaljnjih transfuzijah eritrocitnih pripravkov upoštevati njihovo skladnost z AB0 krvno skupino transfundirane plazme.

Tabela 2. Skladnost krvnih skupin pri celičnih komponentah in pri plazmi, ki jih lahko uporabimo v nujnih primerih.

Celične komponente krvi - eritrociti

		Krvna skupina celičnih komponent					
		A	B	0	AB	RhD pozitiven	RhD negativen
Bolnikova krvna skupina	A	+	–	+	–		
	B	–	+	+	–		
	0	–	–	+	–		
	AB	+	+	+	+		
	RhD pozitiven					+	+
	RhD negativen					?	+

Plazma

		Krvna skupina plazme					
		A	B	0	AB	RhD pozitiven	RhD negativen
Bolnikova krvna skupina	A	+	-	-	+		
	B	-	+	-	+		
	0	+	+	+	+		
	AB	-	-	-	+		
	RhD pozitiven					+	+
	RhD negativen					+	+

Zaključek

Nadomeščanje izgubljene krvi s transfuzijo krvnih pripravkov je pomemben del podpornega zdravljenja pri akutnih krvavitvah v prebavila. Bolnikov klinični status in izsledki laboratorijskih preiskav so najpomembnejša vodila pri odločanju kdaj, koliko in kaj transfundirati. Pri tem je potrebno upoštevati moteno hemostazo, ki je pogosto prisotna pri bolnikih s kronično jetrno boleznijo, in zmanjšano sposobnost nadomeščanja izgubljene krvi. S transfuzijo velikih količin krvnih pripravkov izpostavljammo že tako ogroženega bolnika dodatnemu tveganju, ki je povezano z masivnimi transfuzijami.

LITERATURA

1. Fallah MA, Prakash C, Edmundowicz S. Acute gastrointestinal bleeding. *Med Clin North Am* 2000 Sep; 84: 1183–208.
2. Wilcox CM, Clark WS. Causes and outcome of upper and lower gastrointestinal bleeding: the Grady Hospital experience. *South Med J* 1999; 92: 44–5.
3. Vreeburg EM, Snel P, de Bruijne JW, et al. Acute upper gastrointestinal bleeding in the Amsterdam area: incidence, diagnosis, and clinical outcome. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 236–43.
4. Laine L. Gastrointestinal bleeding. In: Braunwald E, Fauci A, Kasper D, eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 15th ed. New York: McGraw-Hill; 2001: 252.
5. Laine L, Peterson WL. Bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med*. 1994; 331: 717–27.
6. Barkun A, Bardou M, Marshall JK. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med*. 2003; 139: 843–57.
7. Sugawa C, Steffers CP, Nakamura R et al. Upper GI bleeding in an urban hospital. Etiology, recurrence and prognosis. *Ann Surg* 1990; 212: 521–6.
8. Hippala S. Replacement of massive blood loss. *Vox Sang* 1998; 74 (Suppl. 2): 399–407.
9. Petz LD, Swisher SN, Kleinman S, eds. *Clinical practice of transfusion medicine*. 3rd ed. New York: Chirchill Livingstone; 1996.
10. Spence RK, Jeter EK, Mintz PD. Transfusion in surgery and trauma. In: Mintz PD, ed. *Transfusion therapy: clinical principles and practice*. AABB Press, Bethesda, Maryland, 1999: 181–91.
11. BSCH Secretary, British society for haematology. Guidelines for clical use of red cell trasfusion. *British journal of haematology* 2001; 113: 24–31.
13. Franchini M, Zaffanello M, Veneri D. Recombinant factor VIIa. An update on its clinical use. *Thromb Haemost* 2005; 93: 1027–35.
14. Kessler CM. Current and future challanges of antithrombotic agents and anticoagulants: strategies for reversal of hemorrhagic complications. *Seminars in hematology* 2004; 41 (Suppl 1): 44–50.
15. Deveras RA, Kessler CM. Reversal of warfarin-induced excessive anticoagulation with recombinant human factor VIIa concentrate. *Ann Intern Med* 2002; 137: 209–21.
16. Fakhry SM, Sheldon GF. Massive transfusion in the surgical patient. In: Jefferies LC, Brecher ME, eds. *Massive transfusion*. Bethesda: American Association of blood banks 1994: 17–38.
17. Uhl L, Kruskall MS. Complications of massive transfusion. In: Popovsky MA. *Transfusion reactions*. 2nd ed. Bethesda: AABB press; 2001. p. 339–53.
18. Dzik WH, Kirkley SA. Citrate toxicity during massive blood transfusion. *Transf Med Rev* 1988; 2: 76–94.
19. Gray TA, Buckley BB, Sealy MM et al. Plasma ionized calcium monitoring during liver transplantation. *Transplantation* 1986; 41: 335–9.
20. Michael JM, Dorner I, Bruns D et al. Potassium load in CPD-preserved whole blood and two types of packed red blood cells. *Transfusion* 1975; 15: 144–9.
21. Latham JT, Bove JR, Weirich FL. Clinical and hematologic changes in stored CPDA-1 blood. *Transfusion* 1982; 22: 158–60.
22. Wilson RF, Binkley LE, Sabo FM et al. Electrolyte and acid-base changes with massive blood transfusions. *Am Surg* 1992; 58: 535–44.
23. Iserson KV, Huestis DW. Blood warming: Current applications and techinques. *Transfusion* 1991; 31: 558–71.
24. Eastlund T, Van Duren A, Clay ME. Effect of heat on stored red cells during non-flow conditions in a blood warming device. *Vox Sang* 1999; 76: 216–9.
25. Hardy JF, deMoerloose P, Samama CM. The coagulopathy of massive transfusion. *Vox Sang* 2005; 89: 123–7.
26. Marsaglia G, Thomas ED. Mathematical consideration of cross circulation and exchange transfusion. *Transfusion* 1971; 11: 216.
27. Manunucci PN, Federici AB, Sirchia G. Hemostasis testing during massive blood replacement. *Vox Sang* 42; 113: 1982.
28. Sazama K. Reports of 355 transfusion-associated deaths: 1976 through 1985. *Transfusion* 1990; 30: 583.
29. Blajchman MA. Immunomodulatory effects of allogeneic blood transfusions: clinical manifestations and mechanisms. *Vox sang* 1998; 74 (Suppl2): 315–9.
30. Blajchman MA. Allogeneic blood transfusions, immunomodulation, and postoperativ bacterial infection: Do we have the answers yet? *Transfusion* 1997; 37: 121–5.
31. Mezzrow CK, Bergstein I, Tartter PI. Postoperative infection following autologous and homologous blood transfusions. *Transfusion* 1992; 32: 27.
32. Murphy P, Heal JM, Blumberg N. Infection or suspected infection after hip replacement surgery with autologous or homologous blood transfusions. *Transfusion* 1991; 31: 212.

33. Giblett ER. Blood group alloantibodies: an assessment of some laboratory practices. *Transfusion* 1977; 17: 299.
34. Noe DA, Graham SM, Luff R, Sohmer P. Platelet counts during rapid massive transfusion. *Transfusion* 1982; 22: 392.
35. Murphy WG, McClelland DBL: Deceptively low morbidity from failure to practice safe blood transfusions. An analysis of serious blood transfusion errors. *Vox Sang* 1989; 57: 59–62.
36. Lundsgaard-Hansen P. Treatment of acute blood loss. *Vox Sang* 1992; 63: 241–6.
37. Iserson KV, Huestis DW. Blood warming: Current applications and techniques. *Transfusion* 1991; 31: 558–71.
38. Bosch J, Abalades JG. Management of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis of the liver. *Seminars in haematology* 2004; 41: 8–12.

UPORABA KRVNIH PRIPRAVKOV PRI KRONIČNIH KRVAVITVAH IZ PREBAVIL

Veronika Urlep Šalinović

Ključne besede: kronična krvavitev, kronična anemija, pomanjkanje železa, pripravki železa, transfuzija koncentriranih eritrocitov

Izvleček – Izhodišča. Dolgotrajne manjše ali večje krvavitve iz prebavil vodijo v sekundarno kronično deficitarno sideropenično anemijo, ki jo zdravimo s pripravki železa, a le izjemoma z eritrocitnimi krvnimi pripravki.

Zaključki. Bolniki s kronično sekundarno deficitarno sideropenično anemijo so do določene stopnje prilagojeni na znižano oksiformno kapaciteto krvi. Da bi preprečili poslabšanje anemije, je potrebno odstraniti vzrok za kronično krvavitev in posledično sideropenijo, ki jo zdravimo s pripravki železa peroralno ali izjemoma intravensko. Nadomestno zdravljenje s transfuzijo alogeničnih eritrocitov je indicirano le v akutnih primerih dodatne izgube krvi, kot so nujni operativni posegi, večje poškodbe in težje akutne okužbe.

Key words: chronic haemorrhages, chronic anaemia, iron deficiency, iron medication, transfusion of red cell concentrates

Abstract – Background. Minor or major haemorrhages of long duration from the gastrointestinal tract cause secondary chronic iron deficiency anaemia, which is treated by red cell concentrates only exceptionally.

Conclusions. Patients suffering from chronic secondary iron deficiency anaemia are partially adapted to decreased oxygen capacity of the blood. It is necessary to eliminate the cause of chronic haemorrhages to prevent the worsening of anaemia and consecutive iron deficiency treated by iron per os or exceptionally intravenously. Substitution therapy by red cell concentrates is indicated only in acute urgent states, in cases with additional acute loss of blood such as urgent surgery, major trauma or acute infection.

Uvod

Kljub velikemu napredku in skrbi transfuzijske medicine, ki si prizadeva zbirati kri le od prostovoljnih krvodajalcev po strogih merilih, jo testirati in predelovati po načelih dobre laboratorijske in proizvodne prakse ter shranjevati do uporabe v optimalnih pogojih z namenom, da oskrbi bolnike z najbolj varnimi in kakovostnimi krvnimi pripravki, določena tveganja so in jih tudi v prihodnje ne bomo mogli izničiti (1,2).

Krvni pripravki so biološka zdravila z dejavniki tveganja za: aloimunizacijo na tuje eritrocitne, HLA (human leukocyte antigen) in trombocitne antigene ter plazemske beljakovine, imunomodulacijski učinek, težje ali lažje potransfuzijske reakcije (akutne ali zapoznele hemolitične reakcije, febrilne nehemo-litične reakcije, akutni pljučni edem, trombocitopenična purpura, urtikarija,

anafilaksija, bolezen presadka proti gostitelju), za prenos bolezni, ki se prenašajo s krvjo, in za bakterijske okužbe (2,3). Zaradi omenjenih dejavnikov tveganja je pomembno, da tveganja dobro poznamo in se za zdravljenje s krvjo in krvnimi pripravki odločamo le v primeru življenjske ogroženosti bolnika, ko ni nobene drugega zdravila. Krvi ni v izobilju in je darilo zdravega človeka bolnemu, zato jo moramo čim bolj racionalno uporabiti (2).

Po današnjih merilih dobre klinične transfuzijske prakse velja uporabiti vse možne alternativne metode zdravljenja. Vse bolj velja krilatica, da je najbolj varna tista transfuzija, ki je bolnik ni prejel. Pri tem pa seveda ne smemo nikoli pozabiti, da je transfuzija eritrocitov pri večji akutni izgubi krvi nenadomeseljiva in ohranja življenje bolnikov (4).

Kronične krvavitve iz prebavil

Zaradi dolgotrajnih manjših, včasih tudi prikritih krvavitev v prebavila se pri bolnikih razvije anemija zaradi pomanjkanja železa. Anemija zaradi pomanjkanja železa pri moškem, starejšem od 50 let, in pri ženski v menopavzi je najverjetneje posledica kroničnih krvavitev iz prebavil (5). Klinično se odraža z bledico kože in sluznic, utrujenostjo, težko sapo pri naporih, hitrim utripanjem srca, izgubo teka in bolj ali manj izraženimi znaki bolezni prebavil ali celo brez znakov (6). V nekaterih primerih je s kroničnimi krvavitvami povezana anemija klinično neopazna zaradi fizioloških kompenzacijskih mehanizmov, kot so povečan minutni srčni iztis, zmanjšan periferni žilni odpor, povečan srčni utrip, povečan udarni volumen in povečana krčljivost srčne mišice, zmanjšana viskoznost krvi, prerazporeditev krvi v organe, ki potrebujejo več kisika, ter povečano odpuščanje kisika iz oksihemoglobina s premikom disociacijske krivulje hemoglobina v desno, če se vrednosti hemoglobina znižajo pod 99 g/l (7).

Vzroki krvavitev iz prebavil so v:

- požiralniku (varice, hiatusna hernija);
- želodcu (erozivni gastritis, razjede, karcinom);
- tankem črevesu (razjede, karcinom, regionalni enteritisi, teleangiektazije, polipi);
- debelem črevesu (polipi, ulcerozni kolitis, hemeroidi, karcinom, polipi, amebiaza in divertikli).

Hude trombocitopenije in funkcionalne motnje trombocitov so prav tako lahko vzrok krvavitev v prebavila (5).

Kronična sideropenična anemija

Kronična sideropenična anemija je sekundarna deficitarna in najpogostejša oblika anemije, ki se razvije postopoma pri dolgotrajnih večjih ali manjših krvavitvah. Sideropenično anemijo srečujemo tudi pri krvodajalcih, pri katerih so znižane vrednosti Hb najpogostejši vzrok za odklon; odvzem krvi namreč pospeši razvoj sideropenije in anemije pri navidezno zdravih ljudeh, ki imajo prikrita krvavitva iz prebavil. V teh primerih je pomembno razumeti patogenezo anemije, jo korigirati, ugotoviti njen vzrok in ga odstraniti, če je le mogoče. Odvisno od obilnosti in trajanja krvavitve, sposobnosti absorpcije železa v dvanajstniku in jejunumu, zaloga železa, starosti bolnika in spremljajočih bolezni se anemija razvija počasi, zato se organizem prilagaja na anemijo in se klinični znaki razvijejo postopno in pozno (6).

Etiopatogeneza

Telo odraslega človeka vsebuje 2,5–5 g železa, ki se v 60–70 % nahaja v hemoglobinu, in v 20–30 % ohranjen v feritinu in hemosiderinu, preostalo železo se nahaja v mioglobinu in encimih (8). Dnevna izguba železa je 1,5–2,0 mg, ki jo z normalno prehrano nadomestimo; povečano porabo železa organizem najprej kompenzira s povečano absorpcijo v tankem črevesu. Če vemo, da z 1 ml krvi izgubimo 0,5 mg železa, potem bomo kmalu ugotovili, da kronična, tudi manjša krvavitev vodi najprej v sideropenijo in nato v sideropenično anemijo.

Organizem najprej nadomesti izgubo eritrocitov s povečano sintezo eritrocitov in porabo uskladiščenega železa. V začetnem obdobju v makrofagih kostnega mozga ne najdemo feritina in hemosiderina; zmanjša se koncentracija serumskega feritina, medtem ko je koncentracija serumskega železa še normalna, zato ni anemije. Če se krvavitve ponavljajo, se zmanjša serumsko železo in razvije se mikrocitna anemija.

Diagnoza

Ponavljajoče se – kronične krvavitve iz zgornjega ali spodnjega dela prebavil so lahko očitne in jih spremljajo simptomi osnovne bolezni ali prikrita brez drugih znakov bolezni prebavil. Klinični znaki anemije se razvijajo počasi v teku več mesecev ali celo let. Bolnik toži o slabem počutju, utrujenosti, zmanjšanju teka, pojavlja se bledica kože in sluznic; vse to so znaki, zaradi katerih bolnik poišče zdravniško pomoč. Laboratorijske preiskave pokažejo: zmanjšane vrednosti Hb, nizek hematokrit, nesorazmerje med hemoglobinom in številom eritrocitov (mikrociti) zaradi zmanjšane povprečne volumna eritrocita (PVE - MCV), zmanjšane povprečne količine Hb v eritrocitu (PKHE- MCHC), zmanjšano serumsko železo; zvečane vrednosti transferina in zmanjšane vrednosti serumskega feritina. Izvidi rdeče krvne slike nam narekujejo, da opravimo preiskave na prikrito krvavitev (hematest) in ostale diagnostične preiskave, kot so ezofagoskopija, gastroskopija, duodenojejunoskopija, kolonoskopija, rektoskopija, s katerimi bomo odkrili vzroke sideropenične anemije.

Anemijo lahko opredelimo z ozirom na vsebnost hemoglobina:

- **blaga anemija Hb < 120 > 100 g/l**
- **srednje huda Hb < 100 > 70 g/l**
- **huda Hb < 70 g/l**

Zdravljenje

Sideropenične anemije se praviloma zdravijo s pripravki železa in ustrezno prehrano, bogato z beljakovinami in železom; predvsem pa moramo zdraviti osnovno bolezen, ki je vzrok za krvavitev. Zdravljenje sideropenične anemije je običajno dolgotrajno. Učinkovitejši so pripravki, ki vsebujejo dvovalentno železo, ki naj ga bolnik prejema v odmerku 200 mg pred obrokom ali poldrugo uro po obroku. Absorpcija železa se poveča v prisotnosti askorbinske kisline, glukoze, fruktoze in nekaterih aminokislin, zato je priporočljivo zdraviti s pripravki železa z dodatkom vitamina C, sladkorjev ali aminokislin. Zdravljenje je peroralno, le v izjemnih primerih, ko bolnik zaradi prebavnih težav, malabsorpcije, stalne izgube krvi in slabega učinka zdravila ne more prejemati per os, se daje parenteralno-intravensko, lahko tudi v enkratnem odmerku v infuziji v trajanju do 36 ur (8). V *Tabeli 1* so prikazani pripravki železa, ki so registrirani v Sloveniji.

Tabela 1. Pripravki železa, ki so registrirani v Sloveniji

Ferrum Lek	železov (III) oksid s polimaltozo	100 mg žvečljive tablete
Ferrum Lek	železov (III) oksid s polimaltozo	50 mg/ml kapljice
Ferrum Lek	železov (III) oksid s polimaltozo	50 mg/5 ml sirup
Ferrum Lek i. m.	železov (III) oksid s polimaltozo	100 mg/2 ml ampule
Haematopan	železov (II) sulfat	50 mg, 100 mg dražeje
Legofer	železov (III) proteinsukcinat	40 mg/15 ml sirup
Retafer	železov (II) sulfat	40 mg, 100 mg dražeje
Venofer i. v.	železov (III) oksid saharat	100 mg/5 ml ampule

Odmerek železa za odrasle izračunamo po obrazcu:

$$0,23 \times TT \text{ v kg} \times (150 - \text{Hb bol. g/l}) + 500 \quad (8)$$

Če se odločimo za zdravljenje z enkratnim odmerkom, je priporočljivo, da začnemo s počasno infuzijo 1 ml na uro (20 mg Fe); če ni reakcije, se hitrost infuzije podvoji vsakih 15 minut do 128 ml na uro (8). Če bolnik ne krvavi, lahko zasledimo po zdravljenju z železom v fizioloških odmerkih naslednji porast Hb:

- po peroralnem zdravljenju 0,6 g/l /dan
- po enkratnem i.v. odmerku 6–14 g/l/dan
- po dodanem eritropoetinu 30–50 g/l/dan

Pričakovani odgovor na zdravljenje z železom intravensko je v 5 do 10 dneh s pomembno retikulocitozo, vrednosti Hb se normalizirajo v okviru meseca dni, medtem ko se feritin normalizira šele po korekciji anemije (9).

Rezultati kažejo, da se zdravljenje z železom podcenjuje pri tistih sideropeničnih bolnikih, ki imajo sicer zdrave krvotvorne organe, saj z najustreznejšim načinom zdravljenja sorazmerno hitro popravimo sideropenično anemijo brez uporabe alogene krvi.

Zdravljenje akutnega poslabšanja kronične sideropenične anemije

Bolnik s kronično krvavitvijo iz prebavil je bolj ali manj prilagojen na kronično anemijo, vendar v primeru dodatne akutne izgube krvi zaradi poškodbe ali nujne operacije potrebuje transfuzijo eritrocitov.

V transfuzijski medicini se v zadnjem času srečujemo s problemom, pri katerih vrednostih Hb ali hematokrita bolnik potrebuje transfuzijo eritrocitov in koliko enot transfundirati pri kronični ali akutni anemiji. Današnja priporočila in smernice za korekcijo anemije so bolj usmerjena k bolniku in kliničnim znakom kot vrednostim Hb oziroma hematokrita (1).

Pri odločitvi za transfuzijo eritrocitnih pripravkov moramo v prvi vrsti upoštevati bolnikovo zdravstveno stanje. Da bi zmanjšali možnost HLA senzibilizacije, prenos CMV, imunosupresivni učinek transfuzije in preprečili vročinsko nehemolitično transfuzijsko reakcijo, transfundiramo filtrirane eritrocitne pripravke, (odstranjeno > 99,99 % levkocitov) vsem ženam v rodni dobi, otrokom, bolnikom, pri katerih pričakujemo dolgotrajno zdravljenje s krvjo, bolnikom z malignomom ali tistim, ki so že imeli vročinsko reakcijo pri transfuzijah.

Transfuzijska medicina v okviru sistema kakovosti, ki vključuje dobro proizvodno in laboratorijsko prakso ter kontrolo kakovosti krvnih pripravkov, izpolnjuje zahteve po zagotavljanju kakovostnih krvnih pripravkov. Tako mora enota eritrocitnega pripravka vsebovati najmanj 45 g Hb, filtrirani eritrociti pa 40 g Hb na enoto in < 1×10^6 levkocitov.

Pri določanju količine eritrocitnih pripravkov za transfuzijo moramo vedeti, da 1 odmerek eritrocitov v povprečju zviša vrednost Hb za 10 g/l pod pogojem, da smo krvavitev uspeli zaustaviti. Bolniku bomo zvišali vrednosti Hb do maksimalno 100 g/l, pri tem bomo strogo upoštevali zdravstveno stanje bolnika (9). Pri mlajših bolnikih brez bolezni pljuč in srca bomo lahko vzdrževali vrednosti Hb med 80 in 100 g/l.

V zadnjem času je bilo opravljenih več primerjalnih študij, v katerih so dokazali, da so za določene operativne posege sprejemljive nižje vrednosti Hb (< 100 g/l), kot so veljale doslej. Uspehi zdravljenja so bili enaki ali celo boljši pri tistih bolnikih, ki so prejeli manjše količine alogene krvi ali niso bili zdravljeni s krvjo (1,9–12).

Zaključek

Kronične krvavitve iz prebavil so najpogostejši vzrok sideropenične anemije, ki jo praviloma zdravimo s pripravki železa; le v primeru akutnih krvavitev, ki poslabšajo anemijo, so indicirani eritrocitni pripravki. Smernice za korekcijo anemij znižujejo prag za transfuzijo krvnih pripravkov.

Ker ima naša služba transfuzijske medicine izročilo v nemoteni preskrbi s krvjo, se nove smernice za bolj racionalno rabo krvi in krvnih pripravkov le počasi uveljavljajo. Dobro in boljše sodelovanje lečečih zdravnikov in transfuziologov ob upoštevanju vseh posebnosti bolnika in možnih alternativnih oblik zdravljenja bo prispevalo k racionalnejši rabi krvnih pripravkov.

LITERATURA

1. Spence RK, Swisher SN. Red cell transfusion – the transfusion trigger . In.: Petz LD, Swisher SN, Kleinman S, Spence RK, Strauss RG. Clinical practice of transfusion therapy. 3th ed. New York: Churchill Livingstone, 1996: 177–83.
2. Urlep Šalinović V, Jelatancev B. Izbira krvodajalca in varnejša transfuzija krvi. Zdrav Vestn, 2000; 69: 257–9.
3. Swisher SN, Petz LD. Transfusion therapy for chronic anemic states. In.: Petz LD, Swisher SN, Kleinman S, Spence RK, Strauss RG. Clinical practice of transfusion therapy. 3th ed. New York: Churchill Livingstone, 1996: 451–7.
4. Spence RK, Jeter EK, Mintz PD. Transfusion in surgery and trauma. In.: Mintz PD. Transfusion therapy: clinical principles and practice. 1st ed. Bethesda: AABB Press, 1999: 171–98.
5. Kocijančič B. Krvavitve iz prebavil. V.: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D. Interna medicina. 3. izd. Ljubljana: Littera picta, 2005: 488–93.
6. Lejniece S. Diagnosis and appropriate management of anemias: differential indications for transfusion treatment. In.:Kretschmer V, Shapiro L, Nemceva G, Rossi U. Blood - sparing medicine and surgery: an essential aspect of a safe and well - organised Transfusion Service. Proceedings of the ESTM residential course. Riga: ESTM printing, 2004: 5–11.
7. Modic M. Anemija zaradi pomanjkanja železa. V.: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D. Interna medicina. 3. izd. Ljubljana: Littera picta, 2005: 1196–201.
8. Martin V. Inter-relationship of iron and blood loss. In.:Kretschmer V, Shapiro L, Nemceva G, Rossi U. Blood – sparing medicine and surgery: an essential aspect of a safe and well - organised Transfusion Service. Proceedings of the ESTM residential course. Riga: ESTM printing, 2004: 197–207.
9. Radman I, Slipac J. Suvremeni pristup u liječenju sideropenične anemije. Acta med Croat 2005; 59: Suppl 1: 38–41.
10. Menitove JE. Red cell transfusion therapy in chronic anemia. In.: Mintz PD. Transfusion therapy: clinical principles and practice. 1st ed. Bethesda: AABB Press, 1999: 1–12.
11. Herman JH. Platelet transfusion therapy. In.: Mintz PD. Transfusion therapy: clinical principles and practice. 1st ed. Bethesda: AABB Press, 1999: 65–80.
12. Shander A. The concept of blood management, a paradigm shift. In.:Kretschmer V, Shapiro L, Nemceva G, Rossi U. Blood – sparing medicine and surgery: an essential aspect of a safe and well - organised Transfusion Service. Proceedings of the ESTM residential course. Riga: ESTM printing, 2004: 3–4.

NEKIRURŠKI DEJAVNIKI, KI VPLIVAJO NA ZDRAVLJENJE S KRVNIMI PRIPRAVKI PRI ABDOMINALNIH BOLNIKI

Zoran Zabavnik

Ključne besede: anemija, motnje strjevanja krvi, trombocitopenija, abdominalni bolnik, transfuzija

Izveček. V preteklosti so zdravniki rutinsko predpisali transfuzijo krvi ali krvnih pripravkov, če so bile vrednosti hemoglobina pod 100 g/l in vrednosti trombocitov pod $100 \times 10^9/l$. Sveža zmrznjena plazma je bila mnogokrat nadomestilo za cirkulirajoči volumen.

Danes se potreba po transfuziji krvnih pripravkov pri kirurških bolnikih določa od primera do primera glede na bolnikovo splošno stanje, anamnezo, morebitne motnje strjevanja krvi ter glede na vrsto in nujnost operativnega posega.

Key words: anaemia, Coagulation disorders, Thrombocytopenia, abdominal patient, transfusion

Abstract. In the past, clinicians routinely ordered a transfusion of blood if a patient's hemoglobin fell below 10 grams/dl and the platelet count below $100 \times 10^9/l$. Fresh frozen plasma was used often as a circulating volume supplement.

Now, the need for transfusion is determined case by case. The clinician takes into consideration the patient's general health, medical history, coexisting coagulation disorders and type of surgery.

Uvod

V preteklosti je dolgo veljalo t. i. pravilo 10/30, ko so zdravniki rutinsko predpisovali transfuzijo krvi, če je bila pri bolniku koncentracija hemoglobina pod 100 g/l in hematokrit pod 30 %. Nikoli ni bilo znanstveno dokazano, da bi s takšnim pristopom ohranili več življenj ali zmanjšali število zapletov. (1)

Sveža zmrznjena plazma je bila mnogokrat tudi sredstvo za nadomeščanje izgubljenega cirkulirajočega volumna in ne le nadomestek pri pomanjkanju faktorjev strjevanja krvi.

Poznavanje stranskih učinkov transfuzije (tveganje prenosa bolezni s krvjo; senzibilizacija; imunosupresija, posebej pri bolnikih z okužbo, s karcinomi in hudo poškodbo; povišana vrednost kalija v zunajcelični tekočini; alkalozna s povečanjem afinitete hemoglobina za O_2 ; propad še delujočih trombocitov in poraba serumskih faktorjev strjevanja krvi f V in f VIII so ob koncu 80. let pripeljali do spremembe meril za začetek transfuzije. (2)

Odločilni dejavnik se je s tradicionalnih 100 g/L hemoglobina in 30 % hematokrita spustil na nižje vrednosti, o katerih pa mnenja še niso enotna.

Pri omejevalnem režimu transfuzije dajemo kri, če je vrednost hemoglobina < 70 g/L, pri liberalnem pa ob hemoglobinu < 100 g/L. Mnogi avtorji hkrati ugotavljajo, da imajo različni bolniki pri istem nizkem hematokritu različne

težave. V eni od študij so pri bolnikih s hemoglobinom manj kot 60 g/L le pri polovici ugotovili tahikardijo, pri tretjini hipotenzijo in pri manj kot tretjini dispnejo (3).

Sedaj se o potrebi po transfuziji odloča individualno, za vsak primer posebej. Kliniki morajo upoštevati bolnikovo splošno stanje, anamnezo, morebitne motnje strjevanja krvi ter vrsto in nujnost predvidenega operativnega posega.

Tudi bolniki z abdominalno patologijo imajo lahko hematološke motnje zaradi abdominalne bolezni same, hematološke motnje kot spremljajoče bolezni, lahko pa gre za kombinacijo obeh vzrokov.

Hematološke motnje, kot nekirurški dejavniki, ki vplivajo na zdravljenje s krvnimi pripravki pri abdominalnih bolnikih, se lahko kažejo kot:

- anemija;
- motnje strjevanja krvi;
- trombocitopenija;
- druge, redke hematološke motnje.

V prispevku bom opisal pristop h kirurškemu bolniku z anemijo, z motnjami strjevanja krvi in s trombocitopenijo.

ANEMIJA

O anemiji govorimo, ko je koncentracija hemoglobina pod normalno vrednostjo za določeno starost in spol. Dogovorjena mejna koncentracija hemoglobina je 130 g/l pri odraslem moškem in 120 g/l pri odrasli ženski.

Anemija nastane kot posledica krvavitve (akutne ali kronične), motnje v tvorbi ali kot posledica hemolize.

Najpogostejši vzroki anemije pri kirurških bolnikih so:

- krvavitev;
- motena funkcija kostnega mozga zaradi tumorske rašče v samem kostnem mozgu ali zaradi zavore funkcije kostnega mozga z zdravili (npr. citotoksične učinkovine, indometacin, kloramfenikol);
- pomanjkanje folne kisline ali pomanjkanje vitamina B₁₂ pri megaloblastni anemiji;
- motena tvorba in razgradnja hemoglobina (npr. pri ledvični odpovedi, revmatoidnem artritisu in hipotiroidizmu);
- hemoliza (podedovane hemolitična anemija, pridobljena npr. avtoimuna hemolitična anemija ali fizikalno povzročena hemolitična anemija, npr. pri umetnih srčnih zaklopkah).

Klinična diagnoza anemije

Diagnozo anemije je težko postaviti na osnovi klinične slike. Omotica, dispneja in tahikardija so simptomi, ob katerih moramo pomisliti tudi na anemijo, za diagnozo pa je pomemben laboratorijski izvid.

Posebej pomembno je preprečiti ali zdraviti anemijo pri bolnikih z boleznijo srca ali pljuč, pri kateri pride lahko ob anemiji do hudega poslabšanja bolezni.

Posebna pozornost mora veljati hipotenziji pri akutni krvavitvi in znakom srčne odpovedi pri kronični anemiji.

Preiskave

Hemogram se opravi rutinsko pred posegom, posebej pa ob tveganju za anemijo, pred večjim operativnim posegom in v primeru spremljajočih bolezni, posebej pri boleznih srca in pljuč. Večina informacij se da izluščiti iz vrednosti hemoglobina in MCV, toda tudi druge vrednosti iz hemograma nam lahko dajo koristne informacije.

Predoperativna priprava

Pri bolnikih, ki so predvideni za operativni poseg, je optimalno, če se opravi preiskava krvne slike toliko časa pred operacijo, da se lahko abnormnosti, kot npr. anemija, tudi pravočasno odpravijo. Če je možna odložitev operacije, je bolj primerno in bolj varno vzročno zdravljenje anemije (npr. s pripravki železa, z eritropoetinom itd.)

Oboperativna ocena anemije in ukrepi – Kdaj pride v poštev transfuzija eritrocitov?

Žal ni smernic, ki bi jasno opredelile, pri kateri ravni hemoglobina je potrebna transfuzija. Anesteziologi bi bili najbolj zadovoljni s Hb > 100 g/L predoperativno, odvisno pač od bolnikove fiziološke rezerve in od pričakovane izgube krvi med operacijo in po njej.

Ameriško združenje za anesteziologijo je problem opredelilo tako, da je transfuzija vedno potrebna pri hemoglobinu pod 60 g/L, nikoli pa pri hemoglobinu nad 100 g/L, pri vmesnih vrednostih hemoglobina pa je odločitev za transfuzijo odvisna od tveganja za stranske učinke krvi na eni in za zmanjšano oksiformno kapaciteto krvi na drugi strani (4).

Vsak primer je treba oceniti glede na potek, ali je akuten ali kroničen. Vsak primer je treba oceniti tudi glede na spremljajoče bolezni in glede na pričakovano krvavitev med operacijo. Določiti je treba sprejemljivo raven hemoglobina za določenega bolnika in način, kako jo vzdrževati s transfuzijo eritrocitov in tekočin.

Večina bolnikov brez spremljajoče bolezni srca ali pljuč lahko preživi brez hujših zapletov ob koncentraciji hemoglobina 80–100 g/l. Bolniki z ishemično srčno boleznijo ali z boleznijo dihal potrebujejo koncentracijo hemoglobina najmanj 100 g/L, da se izognemo zapletom v smislu angine pektoris ali drugim oblikam poslabšanja bolezni.

Če je bolnik, ki potrebuje urgentni operativni poseg, nesprejemljivo anemičen pred posegom, potrebuje pred posegom transfuzijo eritrocitov. Prednosti predoperativne transfuzije so boljša funkcija Hb (sproščanje O₂ na periferiji) in bolj stabilen volumen krvi pred operacijo. Pri takšnih bolnikih je najprimernejša transfuzija dan pred operacijo.

Jehove priče imajo poseben ugovor glede transfuzije krvi, ki ga moramo upoštevati. Transfuzije ne dovolijo, pristanejo pa običajno na določene oblike avtotransfuzije, kot sta uporaba zbiralca krvnih celic "cell saver" in izovolemična hemodilucija. (5)

MOTNJE STRJEVANJA KRVI

Motnje strjevanja krvi so pogoste pri kirurških bolnikih in mnogokrat prisotne ob krvavitvah. Motnje strjevanja krvi so lahko prirojene ali pridobljene.

Prirojene motnje strjevanja krvi – Pomembna je anamneza, ki pa je lahko pomanjkljiva. Mnogokrat se zgodi, da šele travma ali operacija razkrijeta kongenitalne motnje strjevanja krvi. Hemofilija A in B sta recesivno dedni, na spol vezani bolezni, von Willebrandova bolezen pa je dominantno dedna bolezen. Pri 30 % hemofilikov ni podatkov o dotedanji dednosti bolezni.

Pridobljene motnje strjevanja krvi – Lahko se pojavijo kot posledica nezadostne sinteze koagulacijskih faktorjev, povečane porabe koagulacijskih faktorjev kot posledica masivne krvavitve ali zaradi snovi, ki motijo strjevanje krvi.

Poznani vzroki navedenih motenj so bolezni jeter, malabsorpcija (pomanjkanje vitamina K), okužbe, maligne bolezni, avtoimunske bolezni (sistemski lupus erithematodes, revmatoidni artritis) in uporaba nekaterih zdravil (anti-koagulantni, aspirin in nesteroidni analgetiki).

Preiskave

Običajni testi koagulacije zajemajo število trombocitov, protrombinski čas ali razmerje PČ/INR, aktivirani parcialni tromboplastinski čas (APTT), trombinski čas (TT) in fibrinogen. Določanje specifičnih faktorjev je odvisno od abnormnosti v osnovnih laboratorijskih izvidih.

Predoperativna priprava

Nepričakovana motnja strjevanja krvi se mora razčistiti pred operacijo s pomočjo hematologa ali transfuziologa.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z antikoagulantni (kumarinski preparati, warfarin), je treba pred manjšo operacijo jemanje prekiniti, da se doseže vrednost INR največ 2,0 na dan operacije. Pred večjimi posegi je treba zdravljenje prekiniti vsaj 3 dni pred posegom. Zaradi tveganja trombotičnega zapleta je treba dnevno spremljati vrednost INR in uvesti heparin, ko je vrednost INR pod želeno spodnjo terapevtsko mejo.

V urgentnih primerih, ko je nujen takojšnji operativni poseg, pride v poštev zdravljenje s svežo zmrznjeno plazmo.

Pri obravnavi bolnikov s hemofilijo mora sodelovati specialist za hemofilijo. Za nadomeščanje koagulacijskih faktorjev je danes že aktualno zdravljenje z rekombinantnim faktorjem v skladu s smernicami.

Pri bolnikih z motnjami strjevanja krvi zaradi bolezni jeter ali pomanjkanja vitamina K pride v poštev nadomeščanje vitamina K (v odmerkih po 10 mg i.v.) in zdravljenje s svežo zmrznjeno plazmo (15 ml/kg), če je v klinični sliki bolezni prisotna krvavitev. (5)

Oboperativna ocena motenj strjevanja krvi in ukrepi

Diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK) – je verjetno najpogostejši vzrok motenj strjevanja krvi pri kirurških bolnikih. Povezan je z okužbo, poškodbami, hipoksijo, hipovolemijo in z boleznimi jeter. Pri DIK-u se lahko pojavita ali krvavitev ali tromboza ali oboje. Kronični DIK je običajen v klinični sliki anevrizem, hemangiomov ali karcinomatose.

Laboratorijski izvidi so odvisni od izraženosti DIK-a in kažejo tako na porabo trombocitov in faktorjev strjevanja krvi kot tudi na hiperplazminemijo in fibrinolizo. Zdravljenje je usmerjeno predvsem na odpravo vzroka.

Patološki laboratorijski izvidi ob prisotni krvavitvi ali potrebi po operativnem posegu so indikacija za ureditev hemostaze.

Transfuzija trombocitov in sveže zmrznjene plazme (15 ml/kg) lahko normalizira število trombocitov, faktorje koagulacije, naravne antikoagulate, antitrombin in protein C. Če se raven fibrinogena ne dvigne preko 1 g/L s transfuzijo sveže zmrznjene plazme, je potrebno zdravljenje s krioprecipitatom (začetni odmerek 10 E).

Indikacije za heparin in antitrombin niso dokazane. Antifibrinolitiki so na splošno kontraindicirani pri DIK-u. Izogibati se moramo intramuskularnim injekcijam, aspirinu in nesteroidnim antirevmatikom.

Dilucijska koagulopatija

Masivna oboperativna transfuzija krvi lahko povzroči t. i. dilucijsko koagulopatijo s pomanjkanjem faktorjev V, VIII in XI. Ob tem se pogosto pojavi trombocitopenija. Hemostazo v takšnih primerih popravimo s transfuzijo trombocitov in sveže zmrznjene plazme (15 ml/kg).

Priporočila za uporabo sveže zmrznjene plazme

Običajni začetni odmerek sveže zmrznjene plazme je 12–15 ml/kg, ki dvigne raven faktorjev koagulacije za 12–15 %.

Absolutne indikacije za uporabo so življenje ogrožujoče krvavitve zaradi učinka kumarinskih antikoagulantov, pomanjkanja vitamina K in akutni DIK.

Pogojne, relativne indikacije so krvavitve ob masivnih transfuzijah, pri katerih je vzrok krvavitve pogosteje trombocitopenija in krvavitve zaradi bolezni jeter.

Ob uporabi sveže zmrznjene plazme je potrebno redno laboratorijsko testiranje koagulacije, da se ugotovi trend in učinkovitost zdravljenja.

Sveža zmrznjena plazma se taja 20 minut. Infuzija se naj prične v prvih dveh urah po odtalitvi in konča 4 ure po odtalitvi.

TROMBOCITOPENIJA

O trombocitopeniji govorimo, ko je število trombocitov nižje od $130 \times 10^9/l$.

- motnje v tvorbi trombocitov;
- povečana poraba trombocitov;
- razredčitev (dilucija) po masivni transfuziji krvi;
- hipersplenizem.

Aspirin in ledvična odpoved lahko motita funkcijo trombocitov.

Klinična slika

Spontane krvavitve so redke, če je število trombocitov nad $50 \times 10^9/l$. Manjše krvavitve (purpura, epistaksa) so možne, ko je število trombocitov manjše. Resne spontane krvavitve (krvavitve v prebavila, hematurija, možganske krvavitve) so malo verjetne pri številu trombocitov nad $10 \times 10^9/l$, razen če gre za koagulopatijo ali okužbo.

Preiskave

Motena koagulacija s trombocitopenijo kaže na možnost DIK-a ali bolezni jeter, redkeje pa tudi na možnost von Willebrandove bolezni.

S preiskavo kostnega mozga izključimo trombocitopenijo zaradi bolezni kostnega mozga od trombocitopenije zaradi drugih vzrokov. Ugotavljanje trombocitnih protiteles ni pomembno v rutinski diagnostiki in zdravljenju trombocitopenij.

Predoperativna priprava

Nerazložena trombocitopenija mora biti raziskana pred programsko operacijo.

Za posege, kot so vstavev centralnega venskega katetra, transbronhialna biopsija, biopsija jeter ali laparatomija mora biti število trombocitov najmanj $50 \times 10^9/l$.

Za operacije možganov ali znotrajočesne operacije ter za epiduralno ali spinalno anestezijo mora biti število trombocitov najmanj $100 \times 10^9/l$.

Pri idiopatski trombocitopenični purpuri pride transfuzija trombocitov v poštev le pri hujši krvavitvi.

Aspirin in ledvična odpoved motita funkcijo trombocitov in lahko povzročita krvavitev pri normalnem številu trombocitov. Infuzija Desmopresina $0,3 \mu\text{g/kg}$ v $50 \text{ ml } 0,9 \%$ NaCl, ki teče 30 minut, izboljša funkcijo trombocitov pri ledvični odpovedi.

Priporočila za transfuzijo trombocitov

Standardni odmerek za odrasle vsebuje trombocite iz 6 enot krvi in vsebuje $> 240 \times 10^9$ trombocitov. Transfuzija standardnega odmerka poviša število trombocitov za $20\text{--}40 \times 10^9/l$.

Zaključek

Hematološke motnje kot nekirurški dejavniki, ki vplivajo na zdravljenje s krvnimi pripravki pri abdominalnih bolnikih, se morajo obravnavati individualno. Potreba po transfuziji krvnih pripravkov pri kirurških bolnikih se določa od primera do primera glede na bolnikovo splošno stanje, anamnezo, morebitne motnje strjevanja krvi ter glede na vrsto in nujnost operativnega posega.

LITERATURA

1. Kirschman R.A. Finding alternatives to blood transfusion - Nursing Jun 2004. Dosegljivo na: www.findarticles.com/p/search
2. Milovanović S, Papuga V. Transfuzija krvi in krvnih pripravkov pri hudo poškodovanih v SB Celje (1998–2001); Zdrav Vestn 2003; 72: Supl. I: 103–6.
3. Muller G, N'tial I, Nist M et al. Application of blood transfusion guidelines in a major hospital of Kinshasa, Zaire. AIDS 1992; 6: 431–2.
4. ASA Task force. Practice guidelines for blood component therapy. Anesthesiology 1996; 84: 732–47.
5. Lee R, Purday J. Haematological disorders. In Nicholls A, Wilson I. Perioperative medicine. Oxford New York: Oxford university press; 2000. p. 206–20.

KIRURŠKI DEJAVNIKI, KI VPLIVAJO NA ZDRAVLJENJE S KRVNIMI PRIPRAVKI

Miran Koželj

Ključne besede: kirurški dejavniki, transfuziologija, zdravljenje s krvnimi pripravki, abdominalna kirurgija, smernice za uporabo krvnih pripravkov

Izvleček. V članku so predstavljeni kirurški dejavniki, ki vplivajo na zdravljenje s krvnimi pripravki, in sicer pregled, razdelitev in podrobnejši opis. Uporabili smo delitev kirurških dejavnikov glede na povzročitelja krvavitve. Dejavnike smo razdelili v tri skupine: bolezenski dejavniki, poškodbeni dejavniki in dejavniki, ki so neposredna posledica kirurških dejavnosti. V zaključku je nakazana potreba po določitvi smernic za uporabo krvnih pripravkov.

Key words: surgical factors, transfusiology, treatment with blood components, abdominal surgery, guidelines for blood transfusion treatment

Abstract. In the paper the surgical factors influencing blood transfusion treatment are studied.

Review, classification and detailed description of the surgical factors are presented. The classification with regard to bleeding causer is used. The factors are divided in three groups: disease factors, traumatic factors and factors caused by surgical activities. In the conclusion the need for guidelines for blood transfusion treatment is discussed.

Uvod

Po velikih izzivih, ki so bili pred znanstveno kirurgijo v minuli polovici prejšnjega stoletja, kot npr. "osvojitve anatomije", in po obdobju intenzivnega razvoja ustreznih rekonstrukcijskih in transplantacijskih tehnik sledi sedaj faza minimiziranja operativne poškodbe (1).

Določanje kirurškega tveganja je velik problem pri kirurškem delu. Veliko spremenljivk, o katerih poročajo, igra pomembno vlogo pri nastanku pooperativnih zapletov. To so: stanje prehranjenosti bolnika, velikost posega, izkušnje kirurga in izpostavljanje transfuziji krvi (2,3).

Uvedba fleksibilne endoskopije ni samo bistveno izboljšala zgodnje diagnostike, ampak je hkrati pripeljala tudi do endoluminalnega terapevtskega ukrepanja. Na drugi strani pa je ob razvoju intervencijske radiologije vzporedno prišlo do sprememb v do pred kratkim utečenih algoritmičnih kirurškega ukrepanja.

V zadnjem desetletju so številne izboljšave privedle do zmanjšanja stopnje smrtnosti in obolevnosti po velikih abdominalnih kirurških posegih. Na napredek vpliva operativna tehnika, perioperativna oskrba in vedno bolj sofisticirani diagnostični postopki. Razvoj je narekovala tudi vse večja incidenca raka pre-

bavil in težnja po zagotavljanju vse višjega odstotka resektabilnih in domnevno radikalno operiranih bolnikov, kar je znatno povečalo obseg operacij z razširjenimi limfadenektomijami in multivisceralnimi resekcijami. Na drugi strani pa je v zadnjih dvajsetih letih opazen premik k minimalno invazivnim metodam s poudarkom na laparoskopskih tehnikah, ki zmanjšujejo akutni vnetni odgovor pri kirurgiji in kirurško poškodbo in vpliv imunosupresije zaradi same operacije (4).

Krvavitev je še vedno akutna nujnost v kirurški gastroenterologiji. Različni dejavniki vplivajo na natančnost diagnoze in tudi učinkovitost zdravljenja in so odvisni od večdejavnjskih značilnosti sprememb, ki povzročajo akutno stanje. Polimorbidnost te skupine bolnikov pa je tudi pomemben dejavnik, ki zahteva kompleksno interdisciplinarno diagnostično obdelavo (5). Optimalno zdravljenje za akutna stanja v gastroenterologiji zagotavlja samo tesno sodelovanje različnih specialnosti, udeleženih pri zdravljenju. Glavna zahteva za dober izid zdravljenja je pravilno časovno usklajevanje in odločanje, ali je konzervativno zdravljenje še učinkovito in varno za bolnika ali pa se je v dani situaciji potrebno takoj zateči k ustreznemu kirurškemu zdravljenju.

Pomembnost transfuziologije kot samostojne medicinske vede v razvoju moderne kirurgije je več kot očitna. Brez krvi in krvodajalcev ne bi bilo možno varno izvesti številnih kirurških postopkov.

Razvoj anesteziologije je omogočil boljšo evalvacijo tveganja pred operacijo in posledično pripravo, varno medoperativno in pooperativno spremljanje. Kirurg in anesteziolog skupaj izbirata optimalni potek zdravljenja.

Razdelitev kirurških dejavnikov, ki vplivajo na zdravljenje s krvnimi pripravki

Na zdravljenje s krvnimi pripravki vpliva več dejavnikov, katerih vpliv je lahko samostojen ali soodvisen. Kirurške dejavnike, ki vplivajo na zdravljenje s krvnimi pripravki, razdelimo v več skupin.

Osnovna je delitev kirurških dejavnikov glede na povzročitelja krvavitve:

- bolezenski dejavniki,
- poškodbeni dejavniki,
- dejavniki, ki so neposredna posledica kirurgovih dejavnosti.

Bolezenske dejavnike razdelimo:

- glede na umestitev:
 - zgornja prebavila,
 - spodnja prebavila,
 - parenhimski organi;
- glede na naravo benigne bolezni:
 - gastroduodenalne peptične razjede,
 - hemoragični gastritis,

- krvavitev iz varic,
 - Mallory-Weiss,
 - divertikuloza,
 - IBD,
 - angiodisplazije,
 - navadni kolitis,
 - ishemični kolitis,
 - postradiacijski kolitis,
 - anorektalne bolezni,
 - zapleti po pankreatitisu,
 - benigni tumorji,
 - anevrizme – psevdoanevrizme,
 - ciroza jeter;
- glede na zamejitev maligne bolezni:
- bolezni v organu izvora,
 - bolezen, napredovala na sosednje organe,
 - razsevek bolezni (metastaze).

Poškodbene dejavnike razdelimo v:

- topo travmo trebuha,
- penetrantno travmo trebuha.

Dejavnike, ki so neposredna posledica kirurških dejavnosti, razdelimo v:

- dejavnike, ki so posledica časovno neusklajenega (prepoznega) ukrepanja;
- dejavnike, ki so posledica napačne ocene ali nezadostnega poznavanja anatomije;
- dejavnike, ki so posledica napačne ocene tumorske zamejitve;
- dejavnike, ki so posledica nezkušenosti kirurške ekipe;
- dejavnike, ki so posledica napačne izbire kirurške tehnike pri hemostazi.

Izbira in uporaba krvnih pripravkov pa ni odvisna samo od naštetih kirurških dejavnikov, ampak je v veliki meri odvisna tudi od postopka diagnostike in specifičnosti zahtev po izhodiščnih vrednostih hemoglobina pred načrtovanim posegom. Prihaja tudi do različnih tolmačenj o potrebi rezerviranja in naročanja krvnih pripravkov glede na pričakovano izgubo, povezano s specifično operacijo.

Opis kirurških dejavnikov, ki vplivajo na zdravljenje s krvnimi pripravki

Bolezni dejavniki

Krvavitve iz zgornjih in spodnjih prebavil imajo tri možne oblike poteka (6):

- Krvavitev se ustavi spontano ali po konzervativnem zdravljenju. V tem primeru imamo dovolj časa za smiselno diagnostiko in nato ukrepanje po izbiri.
- Krvavitev se najprej ustavi, nato pa se v času iste hospitalne obravnave ponovi – smiselno je vprašanje, ali je načrtovana diagnostika res razjasnila vzrok in mesto krvavitve.
- Krvavitev se ne ustavi, obstaja indikacija za kirurško ustavitev.

Za vse tri oblike velja, da je osnova urgentna endoskopija, ki mora pojasniti mesto in vzrok krvavitve, podati informacijo o aktivnosti in intenziteti krvavitve. Noben kirurg ne želi operirati bolnika s krvavitvijo iz prebavil brez informacije o mestu krvavitve (7). V tej fazi je kirurg odvisen od endoskopa. Ob diagnostiki lahko uporablja vse načine intervencijske endoskopske zaustavitve krvavitve. Obstaja pa velika dilema ob rutinski uporabi planirane druge endoskopije. Pri ponovni krvavitvi tudi ni dokončnega dogovora glede poskusa ponovne endoskopske zaustavitve krvavitve ali zgodnje operacije. Pri bolnikih z endoskopsko odkrito krvavečo razjedo na zadnji steni dvanajstnika, z aktivno krvavitvijo ali vidno žilo se zgodnja kirurgija priporoča. Na splošno se pri zdravljenju krvavitve iz dvanajstnikovih razjed držimo pristopa lokalne zaustavitve krvavitve iz ulkusa, ki sezaključí s pilaroplastiko in vago-tomijo, pri razjedah želodca pa naj se razjeda izreže zaradi možnosti razvoja v malignost. Pri krvavitvah iz varic dajemo prednost transjugularnim intrahepatičnim portosistemskim shuntom. Urgentni operativni shunti pa niso več v uporabi (8).

Krvavitev iz spodnjih prebavil lahko poteka kot kronična ali akutna krvavitev. Incidenca te krvavitve je le petina krvavitev iz gornjih prebavil (9). Pri obravnavi bolnikov s krvavitvijo iz spodnjih prebavil se mora izključiti krvavitev iz zgornjih prebavil, ker je ta prisotna pri 11 % bolnikov, pri katerih sumimo na krvavitev spodnjih prebavil. Šele v zadnjih letih postaja kolonoskopija tudi standardna prva preiskava pri akutni krvavitvi iz spodnjih prebavil. Dileme o pripravi – čiščenju črevesa za ta poseg niso razčiščene, čeprav naj bi bil odstotek endoskopsko ugotovljenih vzrokov krvavitve pri čiščenih bolnikih minimalno višji kot pri nečiščenih. Obstaja tudi možnost endoskopskega zdravljenja krvavitve iz spodnjih prebavil, ki je podobna ukrepom pri endoskopski obravnavi krvavitve iz zgornjih prebavil.

Le 5 % krvavitev iz prebavil pripada različnim boleznim v ozkem črevesu. Tu je diagnostika mesta in vzroka krvavitve še vedno najtežja. Obetavna je endoskopija s kapsulo.

Spontane krvavitve iz parenhimskih organov (jetra, vranica) so lahko posledica spontane ruptur hemangioma jeter ali hepatoma. Spontane ruptur vranice pa lahko nastanejo tudi pri nekaterih okužbah in sistemskih boleznih.

Hemoragični gastritis je lahko velik problem. Večkrat je potrebna subtotalna ali celo totalna gastrektomija.

Divertikuloza je najpogostejši vzrok za krvavitev iz spodnjih prebavil (35 %).

O hudi krvavitvi poročajo v 3 do 5 % (10). Ta krvavitev ima težnjo po spontani zaustavitvi, prav tako pa tudi po ponovni krvavitvi. Druga epizoda krvavitve je že indikacija za operacijo.

Idiopatske kronične vnetne črevesne bolezni so le redko vzrok hudih krvavitev – 0,1 % ulcerozni kolitis, 1,3 % pri Crohnovi bolezni. Večina krvavitev se ustavi spontano.

Pri ishemičnem kolitisu se je potrebno hitreje odločiti za operacijo.

Postradiacijski kolitis se občasno pokaže z nekrozami in globokimi ulceracijami, ki so vzrok za masivno krvavitev, ki zahteva hitro kirurško ukrepanje. Krvavitev zaradi angiodisplazij je lahko kronična, počasna, intermitentna ali ponavljajoča se. Masivna krvavitev je opisana v 2 % primerov. V 90 % se zaustavi sama, delež ponovne krvavitve pa je visok – 85 %. V diagostiki je ob negativni endoskopiji potrebno takoj opraviti selektivno angiografijo.

Dodatna možnost je medoperativna endoskopija, ki pomaga razjasniti bolezenski vzrok pri nejasnih stanjih.

Pri anorektalnih boleznih je na prvem mestu krvavitev iz hemeroidov. Sledijo varice danke in analne fisure. Predvsem je potrebno diferencialnodiagnostično razlikovanje med krvavitvijo iz hemeroidov in varic danke zaradi popolnoma različnega pristopa k zdravljenju.

Posebno poglavje so zapleti po pankreatitisu, kjer lahko prihaja pri posledicah pankreatitisa, kot so psevdociste, do arodiranja velikih žil v bližini in krvavitve, ki se nato preko pankreatičnega voda kaže kot krvavitev iz prebavil. Diagnostika je zelo zahtevna. Največkrat že angiografija ali angiotomografska preiskava pojasni mesto krvavitve. To je tudi indikacija za intervencijsko radiološko selektivno embolizacijo. Drugi zaplet pa je možen tudi z razjedami v oporek prečnega širokega črevesa in samo široko črevo, kar ima za posledico krvavitev v spodnja prebavila.

Veliko nagnjenost h krvavitvam kažejo leiomiomi želodca in tudi drugih umestitev. Včasih je diagnostika teh krvavitev dolgotrajna. Terapevtsko ukrepamo z resekcijo obolelega predela.

Anevrizme v povirju arterij celiakalnega tripusa in anevrizme mezinteričnih arterij so ob rupturah vzrok za hude krvavitve, ki se lahko prepletajo s krvavitvijo v prebavila in v prosto trebušno votlino. So zahtevne za diagnostiko in tudi težke za kirurško obravnavo. Poseben problem pa so psevdonevrizme, ki so posledica kirurškega dela (npr. po biliodigestivnih anastomozah, kjer je tudi diagnostika in obravnava takšnih vzrokov kompleksna in zelo zahtevna).

Maligno bolezen zamejimo s standardno resekcijo, glede na različno umestitev tumorjev pa s segmentnimi ali razširjenimi resekcijami s pripadajočimi limfadenektomijami. Če pa je bolezen napredovala na sosednje organe, je potrebno opraviti multivisceralno resekcijo, t. j. razširiti raven resekcije na bližnje organe, ki so zajeti v tumorsko maso. Osnova za vse načrtovane operacije malignih bolezni naj bo natančna predoperativna diagnostika. Prav določitev standardnih resekcij in določenih limfadenektomij je vodila do preciznejše, varnejše kirurške tehnike, t. i. žilnega pristopa, ki omogoča boljšo kontrolo nad morebitno

krvavitvijo. Posebna nevarnost za masivno krvavitev pa so resekcije malignih tumorjev, ki neposredno vraščajo v velike arterije in vene. Pri odstranjevanju takšnih tumorjev lahko pride do obsežnih krvavitev. Skrbna kirurška presoja je nujna pri načrtovanju odstranitve takšnih tumorjev (11).

Razsoj maligne bolezni zahteva multidisciplinarni pristop kirurga, onkologa in radiologa. Zelo redko se odločamo za sinhrono odstranitev npr. razsoja bolezni v jetrih in raka širokega črevesa ali danke. Nujna je medoperativna UZ diagnostika in upoštevanje vseh pravil za anatomsko ali atipično resekcijo jeter.

Poškodbeni dejavniki

Vzroki za krvavitev v prosto trebušno votlino so poškodbe trebušnih in retroperitonealnih organov ali opornih delov. Posebej skrbno je potrebno obravnavati bolnika v sklopu politravme, kjer je zaporedje diagnostičnih postopkov in nato terapevtskega ukrepanje življenjskega pomena. Peritonealna lavaža kot dodatni diagnostični postopek praktično ni več v rabi. Na prvem mestu je od slikovnih diagnostik ultrazvočna preiskava, ki se lahko dopolni še z računalniško tomografsko preiskavo (CT), čeprav za dinamiko morebitne krvavitve in spremljanje količine krvi v trebuhu izkušenemu preiskovalcu zadošča že ultrazvočna diagnostika. Pri samem operativnem posegu je treba hitro oceniti izvor in intenzivnost krvavitve. Tu je na mestu t. i. "packing" jeter, ali začasno med posegom ali pa za nadaljnjih 48 ur, ko je po stabiliziranju bolnika možna dokončna oskrba. To je večkrat povezano tudi s premestitvijo bolnika v ustanovo z bolj izkušeno kirurško ekipo.

Dejavniki, ki so neposredna posledica kirurgovih dejavnosti

Časovno neuskklajeno – prepozno ukrepanje ima največje posledice pri zdravljenju. Ponovno poudarjamo pomembnost ponovnih krvavitev iz prebavil, ko zahtevamo še ponovitev endoskopskih posegov, ki prvič niso bili uspešni. Možna je tudi subjektivna ocena. Poseben poudarek velja tudi za skupino starostnikov, za koronarno ogrožene bolnike in bolnike z več spremljajočimi boleznimi, pri katerih je prag tolerance pri akutnih krvavitvah veliko nižji.

Nezadostno poznavanje anatomije in topografske zmote lahko pripeljejo do hudih, težko nadzorovanih krvavitev in zahtevajo za nadaljnje ukrepanje sodelovanje bolj izkušenega kirurga.

Pri napačni oceni tumorske zamejitve pa lahko pri vztrajanju pri "herojski kirurgiji" povzročimo tudi hude akutne krvavitve, ko je kirurška hemostaza izvedljiva le z rekonstruktivno žilno kirurgijo.

Zaključki

Zavedamo se, da brez dobro organizirane transfuziološke službe in obširne krvodajalske mreže ne bi bilo možno opraviti številnih zahtevnih kirurških posegov in tudi ne bi bilo možno uspešno ukrepati pri hudih krvavitvah, ki so posledica poškodb. Težiti pa moramo k čim bolj optimalni in čim racionalnejši porabi krvnih pripravkov. V ta namen bi bilo smiselno določiti natančne smernice za uporabo krvnih pripravkov, v katerih bi precizirali situacije, v katerih je uporaba krvnih pripravkov nujna, prav tako pa bi tudi količinsko ovrednotili parametre v predoperativnem, medoperativnem in pooperativnem obdobju. Pri uporabi krvnih pripravkov ne moremo mimo socioloških vidikov.

Opažamo, da so smernice za uporabo krvnih pripravkov preciznejše v kardio-kirurgiji in ortopedski kirurgiji. Zelo malo je podatkov o avtologni transfuziji krvi pri rakavem bolniku in o uporabi rekombinantnega humanega eritropoetina.

LITERATURA

1. Feussner H, Lippert H, Pross M. Interventionelle Rendezvousverfahren. *Chir Gastroenterol* 2004; 20: 97–98
2. Wobbest, Bemelmans BL, Kuypers JH, et al. Risk of postoperative septic complications after abdominal surgical treatment in relation to perioperative blood transfusion. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 171: 59–62
3. Onate-Ocana LF, Cortes-Cardenas SA, Aiello-Crocifoglio V, et al. Preoperative multivariate prediction of morbidity after gastrectomy for adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 281–8
4. Stewart BT, Stitz RW, Lumley JW. Laparoscopically assisted colorectal surgery in the elderly. *Br J Surg* 1999; 86: 938–41
5. Dite P. Editorial. *Dig Dis* 2003; 21: 5
6. Siewert JR, Harder F, Allgoever M, Blum AL, Creutzfeldt W, Hollender LF, Peiper HJ. *Chirurgische Gastroenterologie*. Berlin: Springer Verlag; 1990.
7. Quick C, Thomas P. *Principles of Surgical Management*. Oxford: Oxford University Press; 2003.
8. Lundell L. Upper Gastrointestinal Hemorrhage – Surgical Aspects. *Dig Dis* 2003; 21: 16–8.
9. Messmann H. Lower Gastrointestinal Bleeding – The Role of Endoscopy. *Dig Dis* 2003; 21: 19–24.
10. Vernava AM 3rd, Moore BA, Longo WE, Johnson FE. Lower Gastrointestinal bleeding. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 846–58.
11. Weaver DW. Differential Diagnosis and Management of Unexplained Bleeding. *Surgical Clinics of North America* 1993; 73: 353–61.

ZDRAVLJENJE S KRVNIMI PRIPRAVKI PRI KRITIČNO BOLNIH GASTROENTEROLOŠKIH BOLNIKI

Zvonko Borovšak

Ključne besede: sveža zmrznjena plazma, humani albumin, antirombin III, kritična bolezen, gastroenterološka bolezen

Izvleček.

Uvod. Kritično bolni gastroenterološki bolniki (KBGEB) predstavljajo drugi največji delež bolnikov v enoti za intenzivno zdravljenje takoj za bolniki s hudo poškodbo glave. Zdravljenje KBGEB s krvnimi pripravki je izziv pri vsakodnevnom delu, saj se prav pri njih največkrat neupravičeno in nesmiselno uporabljajo.

Osebe. KBGEB so bolniki z boleznijo prebavne cevi, ki izpolnjujejo merila za kritično bolne, ocenjene z enim od točkovnih sistemov za oceno resnosti bolezni (APACHE II). Od drugih kritično bolnih bolnikov se razlikujejo po večji dovzetnosti za vnetje, ki največkrat vodi v sepsu in večorgansko popuščanje. Vzrok je v prizadetosti črevesne sluznice in prehodu bakterij iz črevesne svetline v limfne vozliče. Tako nastalo vnetje sproži motnje v stimulaciji koagulacije.

Zaključki. Zdravljenje KBGEB poteka enako kot za druge kritično bolne v enoti za intenzivno zdravljenje. Smernice za nadomeščanje trombocitov so izredno dodelane in pri nadomeščanju ne prihaja do večjih odstopanj. Poraba sveže zmrznjene plazme je v porastu ne glede na to, da so indikacije jasne in je vsaj pri tretjini bolnikov uporaba neupravičena. Zmedo na področju nadomeščanja albumina so povzročile študije. Odločitev o nadomeščanju je prepuščena zdravnikovi presoji. Fibrinogen se nadomešča izredno redko in v dogovoru s transfuziologom. Poraba antitrombina III je v upadanju v skladu s smernicami in je strogo nadzorovana. Aktivirani rekombinantni faktor VIIa se uporablja pri neobvladljivi krvavitvi po protokolu.

Upoštevanje smernic za zdravljenje s krvnimi pripravki pri KBGEB zmanjšuje možnost zlorabe biološkega zdravila. O smiselnosti uporabe krvnih pripravkov iz plazme pa presoja klinik ob bolniku.

Key words: fresh frozen plasma, human albumin, antithrombin III, critical illness, gastroenterological disease

Abstract

Introduction. Immediately after patients with severe head injury, critically ill gastroenterological patients (CIGP) represent the second largest group of patients in the ICU. Treatment of CIGP with blood preparations is an everyday challenge since their use in these patients is most often unjustified and pointless.

Patients. CIGP are those with gastroenterological diseases that fulfill the criteria for critical diseases as evaluated by one of the point systems for disease evaluation (APACHE II). They differ from other critically ill patients by their greater susceptibility to inflammation, which mostly leads to sepsis and multiorgan failure. The cause lies in the affection of the intestinal mucosa and the transition of bacteria from the intestinal lumen to the lymph nodes. The ensuing inflammation stimulates disturbances in coagulation stimulation.

Conclusions. The course of treatment for CIGP is the same as in other critical cases in the ICU. The guidelines for thrombocyte replacement are established and no major deviations occur during the replacement. The use of fresh frozen plasma is increasing regardless of clear indications and of the fact that in at least one third of cases its use is unjustified. Studies have caused some confusion in the field of albumin replacement, so the decisions regarding replacement are left entirely to the judgment of the physician. Fibrinogen is replaced only rarely, and in agreement with a transfusionist. The use of antithrombin III is decreasing in accordance with guidelines and is strictly monitored. Activated recombinant factor VIIa is used in cases of uncontrollable hemorrhage and according to protocol.

In CIGP the consideration of guidelines for treatment with blood preparations decreases the possibility of misuse of a biological remedy. The decisions regarding the justification – usefulness of applying plasma components are made by the physician at the patient's bedside.

Uvod

Klinično ugotavljanje stopnje življenjske ogroženosti je eden od temeljev medicinske prakse. Določa nujnost terapevtskih ukrepov, stopnjo nujnosti in ne na nazadnje podaja oceno preživetja. V medicinski praksi se uporablja več točkovnih sistemov za oceno resnosti bolezni, kot so npr. Ransonova točkovna lestvica pri akutnem vnetju trebušne slinavke, Child-Pughova točkovna lestvica za cirozo jeter, Glasgovska lestvica za oceno resnosti poškodbe možganov itd. Cullen (1) že leta 1974 ocenjuje kakovost in številčnost posegov v enoti intenzivne terapije (EIT) in Knaus (2) leta 1981 izdela model za oceno resnosti bolezni, ki se na kratko imenuje APACHE II (*Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation*). Upošteva 11 fizioloških spremenljivk, starost, kronično bolezen in stopnjo nujnosti. Ima visoko napovedno vrednost glede resnosti bolezni in pričakovane umrljivosti. Brez večjih sprememb se uporablja še danes, kljub številnim novim točkovnim lestvicam (SAPS – *Simplified Acute Physiology Score*, APACHE III, SAPS III, MPM II – *Mortality Prediction Models*) (3–6). Za oceno delovanja organov je najprimernejši točkovni sistem SOFA (*Sepsis related Organ Failure Assessment*) (7,8).

Ko se govori o kritično bolnem gastroenterološkem bolniku (KBGEB), mora le-ta izpolnjevati merila za oceno resnosti bolezni, kot je na primer zbir točk več kot 15 po točkovni lestvici APACHE II. Samo na takšen način je mogoče govoriti o kritično bolnih in jih med seboj primerjati. Pri tem ni pomembno, katera bolezen je vzrok za tako hudo življenjsko ogroženost bolnika.

Zdravljenje KBGEB s krvnimi pripravki je izziv, saj se kri in krvni pripravki prav pri tej skupini bolnikov nesmiselno, neupravičeno in nepravilno uporabljajo zaradi nasprotujočih si podatkov iz literature.

Indikacija za sprejem GEB v EIT

Gastroenterološki bolniki (GEB) so najpogosteje sprejeti v EIT po kirurško oskrbljeni krvavitvi, zato največkrat transfuzija krvi ni več potrebna. V literaturi se kot vzrok sprejema v EIT najpogosteje navaja huda krvavitev iz zgornjih prebavil. Spoznanja in praksa na tem področju pa kažejo drugače. Vzrok za sprejem bolnika v EIT je nestabilnost krvnega obtoka, ki lahko pripelje do večorganskega popuščanja in/ali odpovedi organov. Najpogostejši vzroki za sprejem so:

- stanja po večjih operativnih posegih trebušnih organov;
- akutno vnetje trebušne slinavke;
- stanje po odstranitvi večjega dela jeter (izjemoma);
- zapleti po večjih operativnih posegih (peritonitis, krvavitev);
- spremljajoče bolezni (sladkorna bolezen, bolezni srca, KOPB, ciroza jeter ...);
- politravma s prevladujočo poškodbo trebušnih organov;
- neobvladljiva krvavitev.

Izjemoma se v EIT sprejme bolnik z akutno krvavitvijo, ker izhajamo iz spoznanja, da je večino akutnih krvavitev možno zaustaviti ali z operativnim posegom in/ali z gastroduodenoskopijo in sklerozacijo, zato se intenzivno zdravljenje izvaja med operativnim posegom, ki se nato lahko nadaljuje v EIT.

Druga skupina KBGEB pa so drugi bolniki v EIT (9), pri katerih pride med zdravljenjem osnovne bolezni do akutne ali kronične krvavitve iz prebavne cevi, ki je lahko posledica napredovanja ali/in poslabšanja osnovne bolezni ali zaradi stresa (stresna krvavitev).

Nadomeščanje krvi in krvnih pripravkov se izvaja pri GEB pred sprejemom v EIT v sprejemnem bloku, med diagnostičnimi posegi in/ali med operacijo. V EIT se izvaja nadomeščanje krvi in krvnih pripravkov pri bolnikih zaradi:

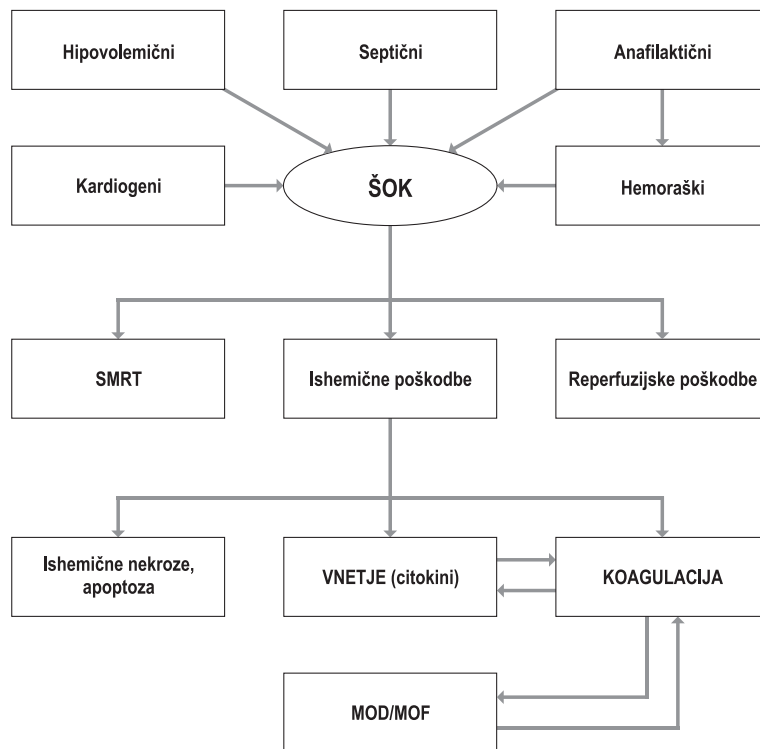
- neustreznega nadomeščanja izgube krvi in krvnih sestavin po diagnostično–terapevtskih ukrepih in/ali operativnem posegu;
- krvavitev, ki nastanejo neposredno po operativnem/diagnostično–terapevtskem postopku;
- krvavitev, ki je kirurško ni bilo mogoče zaustaviti (tamponada);
- motenj strjevanja krvi po masivni transfuziji;
- stresnih krvavitev kritično bolnih GEB in drugih kritično bolnih, ki ležijo v EIT;
- motenj strjevanja krvi zaradi sepse v sklopu večorganskega popuščanja in/ali večorganske odpovedi;
- motenj strjevanja krvi, ki so odgovor na velik operativni poseg, politravmo ali so povezane z organom, ki je bil operiran (delna odstranitev jeter);
- motenj strjevanja krvi zaradi osnovne bolezni (ciroza jeter, anemija, hemofilija ...);
- hipoproteinemije, hipoalbuminemije ...

Posebnosti KBGEB

Prebavna cev ima poleg prebave in izločanja hrane tudi zelo pomembno vlogo v presnovi in imunski odpornosti. Posebnost GEB je začasno in/ali trajno moteno delovanje prebavne cevi in s tem okrnjenost njene osnovne funkcije. Pri bolnikih prihaja do prehoda bakterij in bakterijskih produktov iz črevesne svetline preko lamine proprie do področnih mezenteričnih limfnih vozličev in od tam po vsem telesu. Prehod bakterij iz črevesne svetline je eden od osnovnih elementov v patogenezi sepse in hude sepse, ker sproži kaskado vnetne verige ter s tem povezane motnje v strjevanju krvi (10–12).

Charles TE s sod. že leta 1999 v reviji *Haematologica* (13) objavi članek z naslovom “*Vnetje, sepsa in koagulacija*”, ki pomeni novo obdobje v raziskovanju zdravljenja sepse zaradi povezave med vnetjem in motnjami strjevanja. Prav v to skupino se lahko uvrsti večina KBGEB v EIT in manj zaradi akutne krvavitve.

Ni dvoma o molekularni povezavi vnetja in koagulacije (Slika 1). Prav GEB so zaradi translokacije bakterij iz črevesne sluznice izpostavljeni tem posebnim pogojem. Vnetje sproži koagulacijo z aktivacijo znotrajžilnega tkivnega faktorja, izvablja levkocitne adhezijske molekule na znotrajžilno celično površino in upočasnitvijo fibrinolitične poti in antikoagulantne poti proteina C. Nasprotno lahko trombin pospeši vnetni odgovor. To tvori ciklus, ki vodi v okvaro žilne stene pri septičnem šoku. Protein C deluje kot obrambni mehanizem proti trombozi (naravni antikoagulant) in se od drugih antikoagulantov razlikuje po svoji odzivnosti na zahtevo koagulacije. Vzrok je v stimulaciji trombomodulina vzdolž žilne površine, da veže trombin, kar sproži aktivacijo proteina C (14). Proteina C je premalo za nastalo stanje, kar se pokaže v obliki mikrotromboz, ki vodijo do zmanjšane pretoka skozi organe in večorganske odpovedi. Drugi klinični pojavi so zvišani dimeri D, znižana raven proteina C ter vsaj pri polovici bolnikov diseminirana intravaskularna koagulacija. Z dodajanjem rekombinantnega humanega aktiviranega proteina C (15) se je statistično pomembno zmanjšala 28-dnevna umrljivost.



Slika 1. Shema povezanosti med vnetjem in koagulacijo

Razvoj vnetja in posledično motnje strjevanja krvi pa niso odvisne samo od prehoda bakterij in možnega razvoja sepse, ampak tudi od organa, ki je bil izpostavljen operativnemu posegu ali/in travmi, velikosti posega in zaščite črevesne sluznice pred, med in po operaciji (medoperativno hranjenje). Boldt s sod. (16) ugotavlja, da ni sprememb v hemostazi pri kritično bolnih bolnikih s poškodbo, velikim operativnim posegom in bolnikih s poškodbo glave. Pri bolnikih s sepso ugotavlja motnje strjevanja in fibrinolize.

GEB z malignomom so izčrpani, podhranjeni, z nizko koncentracijo beljakovin in albuminov v serumu, po travmi (operativni poseg, obsevanje) in potrebujejo podporo s krvnimi pripravki.

Postavljajo se vprašanja kdaj, koliko in kako.

Nadomeščanje trombocitov (T)

V zadnjem desetletju se je uporaba trombocitov (T) in trombocitnih pripravkov (TP) zelo razširila. V bolnišnicah v Angliji je povprečen porast v letu 2001 2,3 % (17,18). K temu je pripomoglo zdravljenje bolezni, ki zavzemajo največji del porabe, kot so: hematološke in nehematološke maligne bolezni, presaditev kostnega mozga, srčna kirurgija, kirurgija jeter. S pridobivanjem, shranjevanjem in dokumentiranjem pa se je dosegla večja učinkovitost ob zmanjšanju neželenih učinkov, kot so: bakterijska kontaminacija, aloimunizacija, febrilna nehemolitična reakcija in okvara pljuč (*Transfusion Related Lung Injury* -TRALI).

Trombocitni pripravki

1. Trombociti so lahko pripravljene s separacijo iz enote polne krvi ali z aferezo enega samega dajalca. V prvem primeru 4 do 6 trombocitnih koncentratov iz polne krvi vsebuje $55\text{--}75 \times 10^9$ trombocitov in predstavlja standardni terapevtski odmerek. V Evropi je koncentrat združen v eno vrečko ob ustreznih dodatkih.
2. Trombociti, pripravljene z aferezo enega samega dajalca, vsebujejo najmanj 200×10^9 trombocitov. Standard v Evropi je $300 \times 10^9/\text{L}$.
3. Študije (EBM: *Grade A, level 1*) so pokazale, da ni razlike med trombociti ene in druge skupine v potransfuzijskem okrevanju, preživetju trombocitov in hemostatskem učinku.

Normalna vrednost

Število trombocitov je od $140\text{--}300 \times 10^9/\text{L}$.

KDAJ ?

1. V klinični praksi velja splošno prepričanje, da pri številu $T > 50 \times 10^9/\text{L}$ krvavitev zaradi T z največjo verjetnostjo ni možna.
2. Pri številu od 10 do $50 \times 10^9/\text{L}$ je krvavitev zaradi T možna le ob poškodbi, invazivnih posegih in razjedah.
3. Visoka verjetnost krvavitve zaradi T je pri številu T od 5 do $10 \times 10^9/\text{L}$, še večja pa je pri številu $T < 5 \times 10^9/\text{L}$.

Pri transfuziji T je potrebno upoštevati: vzrok trombocitopenije, število trombocitov, pridružene bolezni in zdravila, funkcijo trombocitov, kirurgijo.

Vzroki trombocitopenije pri KBGEB

1. Trombocitopenija zaradi zmanjšane produkcije:

- po kemoterapiji pri zdravljenju hematoloških in nehematoloških malignih bolezni,
- aplazija kostnega mozga,
- mielodisplazija in presaditev kostnega mozga.

2. Trombocitopenija zaradi povečane porabe:

- imunska trombocitopenija pri bolnikih s povečano vranico (ciroza) – dane T takoj uničijo protitelesa prejemnika;
- trombotična trombocitopenična purpura – T so kontraindicirani možen trombogenični učinek transfuzije);
- DIK – kontraindikacija, razen če gra za zdravljenje vzroka.

3. Trombocitopenija zaradi motene funkcije trombocitov:

- motena funkcija T je lahko prirojena ali/in pridobljena,
- prirojena je pri Glanzmanovi trombasteniji in Bernard-Soulierjevem sindromu.

Kirurgija:

- Bolniki s trombocitopenijo, ki potrebujejo invazivni diagnostični in/ali terapevtski poseg s številom trombocitov med $40\text{--}50 \times 10^9/\text{L}$ ne potrebujejo transfuzije trombocitov (16).
- Dokazano je, da je pri bolnikih s številom trombocitov $20 \times 10^9/\text{L}$ možno varno izpeljati aspiracijo kosti ali opraviti lumbalno punkcijo (17).
- Ne glede na število T je lahko transfuzija T potrebna, če se bolnik "zdravi" z inhibitorji trombocitne membrane – glikoproteinon in bo operiran.

Splošna indikacija:

Prirojena ali pridobljena okvara T pri bolnikih, ki bodo operirani ali/in aktivno krvavijo.

Kirurška indikacija:

- Število T $> 50.000 \times 10^9/\text{L}$ je sprejemljivo za večino kirurških posegov in vaginalni porod.
- Število T med $50.000\text{--}100.000 \times 10^9/\text{L}$ je zaželeno za operacije v nevrokirurgiji, srčni kirurgiji, ORL (nekateri posegi) in operacijah oči.

Medicinska indikacija:

- $< 10.000 \times 10^9/\text{L}$ pri bolnikih z aplazijo kostnega mozga (po kemoterapiji pri hematoloških in nehematoloških malignih boleznih), če so stabilni in nimajo znakov krvavitve;
- $< 20.000 \times 10^9/\text{L}$ pri bolnikih s trombocitopenijo zaradi aplazije kostnega mozga in enega od naslednjih znakov: krvavitve, nenaden padec števila T, vročina, okužba, povečana vranica, uporaba protitrombocitnih ali anti-koagulantnih zdravil.

Kontraindikacije:

- pri bolnikih s trombocitopenijo zaradi povečane porabe (imunska trombocitopenija, trombotična trombocitopenična purpura, DIK);
- kot profilaksa pred uporabo zunajtelesnega krvnega obtoka;
- kot profilaksa krvavitve pri številu T $10.000 \times 10^9/\text{L}$, ko je bolnik stabilen in ni nobenih zapletov;
- s heparinom povzročena trombocitopenija.

Stranski učinki so bakterijska kontaminacija, aloimunizacija trombocitov, aloimunizacija eritrocitov, ki pa ne izražajo ABO antigena na svoji membrani. Shranjujejo se v krvni banki pri temperaturi $22 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ ob rahlem tresenju, da ne pride do agregacije. Temperatura ne sme pasti pod $20 \text{ }^\circ\text{C}$. Zaradi izgube svoje aktivnosti morajo biti infundirani tik pred začetkom operativnega posega, da ohranijo največjo hemostatsko aktivnost, in ne dan prej. Trajanje transfuzije ne sme presegati 20 do 30 minut. Bolnika je potrebno opazovati zaradi neželenih učinkov (alergija, hipertermija, sepsa, TRALI).

KOLIKO ?

Za oceno učinkovitosti transfuzije trombocitnega koncentrata se uporabljata dva obrazca:

Odgovor na zdravljenje s trombocitnimi koncentratami

$$CCI = PI \times BSA \times PD^{-1}$$

CCI = (Post-transfusion corrected count increment)

PI = Število trombocitov ($10^9/L$) po transfuziji – Število trombocitov pred transfuzijo ($10^9/L$)

PD^{-1} = Število transfundiranih trombocitov ($10^9/L$)

BSA = površina telesa (m^2)

PR (Platelet recovery)

$$R (\%) = PI \times BV \times PD^{-1} \times 100$$

BV = volumen krvi (L)

Priporočilne študije EBM

- Biopsija in aspiracija kostnega mozga se lahko izvede brez trombocitne transfuzije (C/IV).
- Za lumbalno punkcijo, epiduralno anestezijo, gastroskopijo, transbronhialno biopsijo, vstavev žilnih katetrov, jetrno biopsijo, laparatomijo naj bo št. trombocitov $> 50.000 \times 10^9/L$ (B/III).
- Število trombocitov pri operacijah na možganih, očeh naj bo $> 100.000 \times 10^9/L$ (C/IV).
- Pri bolnikih po masivni transfuziji naj število trombocitov ne pade pod $50.000 \times 10^9/L$ (C/IV).
- Pri multipli travmi, poškodbah CŽS naj bo število trombocitov vsaj $100.000 \times 10^9/L$ (C/IV).
- DIK – ni popolnoma jasno stališče, a smiselno je imeti število trombocitov $> 50.000 \times 10^9/L$ (C/IV).
- Pri srčno-žilnem obvodu morajo biti trombociti vedno na razpolago (C/IV).
- Transfuzijo trombocitov naj dobijo tisti bolniki, pri katerih gre za čezmerno krvavitev in je kirurška krvavitev izključena (A/Ib).
- Odločitev klinika je odločilna pri transfuziji trombocitov, če gre za mikrovaskularno krvavitev (C/IV).

Priporočila za smiselno uporabo trombocitnih koncentratov pri KBGEB

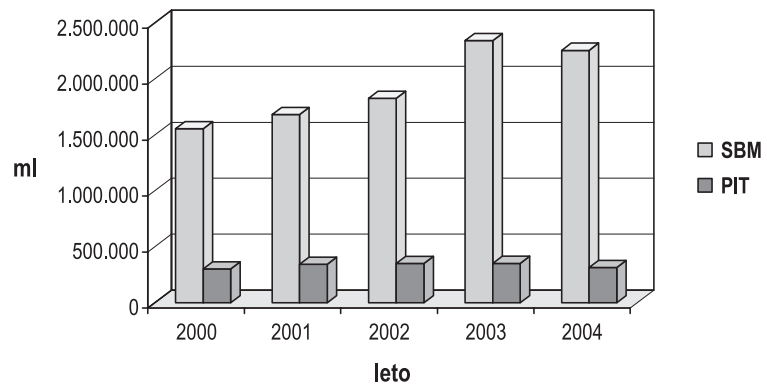
- Znižanje praga za transfuzijo trombocitov v skladu z EBM ($20.000-10.000-5.000 \times 10^9/L$ za preprečevanje).
- Lokalni nadzor za uporabo trombocitnih pripravkov.
- Uporaba traneksamične kisline zmanjšuje potrebo po trombocitnih pripravkih v času konsolidacije zdravljenja akutne levkemije.
- Pri trombocitopeniji po kemoterapiji ima prihodnost uporaba citokin-skega rastnega faktorja.
- Zdravljenje spremljajoče koagulopatije pri krvavečih trombocitopeničnih bolnikih.
- Predopertivna ukinitvev aspirina in drugih protitrombocitnih zdravil.

- Izogibanje profilaktičnega zdravljenja bolnikov pri srčnih operacijah z uporabo EKC.
- Medoperativno spremljanje števila trombocitov in TEG.
- Medoperativna uporaba aprotinina in transeksamične kisline.
- Hitra vrnitev v operacijsko dvorano v primeru kirurške krvavitve.

Kliniki morajo nadzorovati in upoštevati vse elemente, ki bi lahko negativno vplivali na učinkovitost transfuzije trombocitne plazme.
 Priporoča se multidisciplinarni pristop, ko kliniki skupaj s specialisti transfuzijske medicine izoblikujejo merila za najbolj primeren način zdravljenja trombocitopenije.

Nadomeščanje sveže zmrznjene plazme (SZP)

Poraba SZP se neupravičeno povečuje tako v kirurgiji kot drugih medicinskih vejah, kar je razvidno tudi iz *Slike 2* (21).



Slika 2. Poraba SZP v ml v SBM in PIT (perioperativna intenzivna terapija) od leta 2000–2004

Eagleton s sod. (20) ugotavlja, da je bilo v Veliki Britaniji 34 % indikacij zunaj smernic. Iz istega vira se ugotavlja porast uporabe SZP za 20 % v petih letih, predvsem zaradi razširjenih indikacij pri zdravljenju kritično bolnih v EIT. Vzrokov za to je več: nepoznavanje indikacij in kontraindikacij, nesposobnost upoštevanja “novih” smernic, “stare” recepture, mnenje, da je SZP “poceni”, “ne more škoditi, zato je bolje, do jo dam”, pri krvavitvah se ne čaka na izvide testov strjevanja krvi.

Odmerek SZP je 10–15 ml na kg telesne teže in se lahko prekorači pri masivnih krvavitvah (21).

Indikacije za SZP (19):

- krvavitev ob vrednosti INR več kot 1,4;
- antidot kumarinskim učinkom v akutnih primerih ob ogrožajoči krvavitvi kot dodatek vitaminu K;
- dokumentirana koagulopatija pri bolnikih, predvidenih za operativni ali drug invazivni poseg;
- nadomeščanje pomanjkanja enega od faktorjev strjevanja, če koncentrat le-tega ni na razpolago;
- krvavitve in posebno hudo izražena motnja strjevanja krvi po večjih operacijah na srcu, jetrih ...;

- pomanjkanje več faktorjev strjevanja, povezanih z diseminirano intravaskularno koagulopatijo (DIK), če je prisotna krvavitev;
- trombotična trombocitopenična purpura (EBM: *grade A, level 1b*).

Kontraindikacije za dajanje SZP:

- za nadomeščanje volumna – hipovolemija;
- kot podpora parenteralni prehrani;
- pri masivnih transfuzijah, če koagulacija ni dokumentirana (EBM: *grade B, level IIb*);
- pri postopkih zamenjave plazme, če ni predviden operativni poseg;
- uporaba SZP, kjer je alternativa vitamin K (EBM; *grade B, level IIa*);
- za zdravljenje imunske pomanjkljivosti.

Nepravilnosti:

- Receptura: pri masivnih krvavitvah se na 3 enote KE doda ena enota SZP (200–300 ml).
- Presega se odmerek 10 ml/kg/TT in začetni 15 ml/kg/TT.
- Koagulacija največkrat ni dokumentirana.
- Še vedno se daje pri znižani vrednosti beljakovin kot podpora pri podhranjenosti.
- Za “boljše” celjenje ran.
- Za “boljšo” odpornost.

Naštete nepravilnosti so najpogostejše indikacije za nepotrebno dajanje SZP.

Priporočilne študije EBM:

- SZP naj se ne uporablja kot antidot warfarinu, če bolnik ne krvavi (*grade B, level IIa*).
- Bolniki v EIT naj rutinsko dobijo trikrat na teden vitamin K (*grade B, level IIa*).
- Bolniki z jetrno boleznijo in protrombinskim časom več kot 4 s ne bodo imeli koristi od SZP (*grade C, level IV*).

Nadomeščanje albuminov, beljakovin

- Poraba albumina ne upada, ima celo težnjo rasti, predvsem v SBM.
- Je v obliki 5- in 20-odstotne raztopine.
- Je nosilna beljakovina za telesu lastne snovi in zdravila.
- Odgovoren za 2/3 koloidno-osmotskega tlaka plazme.
- Pod 3 g/dcl nastanejo edemi.
- Dodajajo se, ko je koncentracija pod 4,5 do 5 g/dcl.

Indikacije za dajanje albuminov

5-odstotna raztopina

- Nadomestilo volumna, ko so doseženi skrajni dovoljeni odmerki koloidov.
- Če je potreben, počasen plasmaekspander.

20-odstotna raztopina – indikacije so relativne, uporaba le redko utemeljena:

- Ob veliki izgubi krvi?
- Ob poškodbi kapilar (septični šok)?
- Obsežne opekline?
- Hude poškodbe?
- Velike operacije?

Kontraindikacije za dajanje albuminov:

- pri podhranjenosti,
- pri kronični izgubi beljakovin (nefroze, enteropatije, ponavljajoče se punkcije ascitesa).

Kdaj in kako nadomeščati:

- pri konc. albuminov pod 25 in upoštevanju kontraindikacij;
- indicirano pri bolnikih po operaciji z uporabo zunajtelesnega krvnega obtoka.

Metaanaliza uporabe albuminov:

- Cochrane Injury Group Albumin Reviewers: Human Albumin administration in critically ill patients: Systematic review of randomised controlled trials, BMJ 1998 (22):

Umrljivost bolnikov, ki so prejeli albumin, je bistveno večja.
Albumin nima nobene prednosti pred polysintetičnimi koloidnimi raztopinami.

- Vincent JL s sod. v Critical Care Medicine leta 2004 (23) objavi rezultate pri bolnikih, ki so dobivali albumin z meta analizo randomiziranih nadzorovanih študij, v kater je bilo vključenih 3.782 bolnikov:

Albumin zmanjša obolevnost akutno bolnih v EIT.

- V New England Journal of Medicine leta 2004 (24) objavi skupina raziskovalcev rezultate študije, kjer so primerjali albumin in fiziološko raztopino pri tekočinskem oživljanju bolnikov v EIT. Študija je zajela 6.997 bolnikov:

Ni statistično pomembne razlike med skupinami bolnikov, ki so dobili albumin ali fiziološko raztopino, v ležalni dobi, v času trajanja dialize, številu prizadetih organov in umrljivosti.

Ob tej zmedi v rezultatih študij je težko postaviti pravo indikacijo za dajanje albuminov. Albumini imajo pomembno vlogo, ki se ne sme kar tako zavreči. Njihova uporaba je koristna. Predvsem študija Vincent JL (23) je bila deležna številnih kritik (25) in za prakso nima večje vrednosti. To pa mora oceniti kliničnik, ki bolnika obravnava. Vrednost albuminov v serumu naj ne bi bila nižja od 25 g /L.

Najpogostejša indikacija (26) je hipotenzija in hemodializa, nato nadomeščanje volumna, hipoalbuminemija, ki ji sledi plazmafereza, in uporaba pri operaciji srca z uporabo zunajtelesnega krvnega obtoka.

Neobvladljiva krvavitev (rFVII^a NovoSeven – aktivirani rekombinantni faktor VII)

Faktor VIIa deluje tako, da veže sproščeni tkivni faktor in stimulira začetek koagulacije. Zaradi velike količine faktorja VIIa je koagulacija intenzivnejša in premaga vse okvare v hemostazi.

Indikacije

Pri registraciji zdravila v Sloveniji obstaja za uporabo aktiviranega faktorja VII samo ena indikacija, in sicer zdravljenje krvavitev pri hemofilikih z inhibitorji za F VIII ali F IX. Vendar se izredno učinkovito uporablja pri hudih in neobvladljivih krvavitvah po težkih poškodbah s hemostatskimi motnjami ali brez njih in kjer standardno transfuzijsko zdravljenje in uporaba lokalnih hemostiptikov ni učinkovita (27).

Kontraindikacije

- Kirurška krvavitev.
- Ni korekcije motenj hemostaze.
- Brez doslednega "standardnega" transfuzijskega zdravljenja, ki vključuje tako KE, SZP, koncentrirane trombocite.

Nadomeščanje ATIII

Rezultati zdravljenja z ATIII pokažejo, da nadomestno zdravljenje zmanjšuje smrtnost pri bolnikih s sepso oziroma septičnim šokom. Bolniki so dobivali 5 dni v povprečju 24.000 I:E. pri začetni vrednosti ATIII < 70 % (28)

Indikacije:

- Različne glede na stopnjo aktivnosti ATIII (*Tabela 1*).
- Praviloma se nadomešča pri aktivnosti, ki je manjša od polovice. V literaturi se priporoča nadomeščanje pri aktivnosti < 70 %.
- O nadomeščanju ATIII v PIT odloča izključno nadzorni zdravnik in še to po posvetu s transfuziologom (klinična slika, diagnoza, napoved izida).
- Do nepravilne uporabe praviloma ne sme priti pri takšni organizaciji dela, kot je v SBM.

Tabela 1. Ocena tveganja za trombozo v odvisnosti od aktivnosti ATIII.

Aktivnost	Klinična slika
Več kot 125 %	Ni klinično pomembno
75 – 125 %	Normalno področje
40 – 75 %	Znižan, povečano tveganje za trombozo
Manj kot 40 %	Znižan, povečano tveganje za vensko tromboembolijo

Antitrombin III - kontraindikacije:

- Nadomeščanje ATIII na osnovi domneve, da je zmanjšan.
- Pri masivni krvavitvi.
- Brez nadzora terapevtskega učinka.

Nadomeščanje fibrinogena - krioprecipitat

Je edini pripravek za nadomeščanje fibrinogena. Pripravljajo se iz plazme in vsebuje fibrinogen, von Willebrandov faktor, faktor VIII, faktor XIII in fibronektin.

Uporablja se pri krvavitvi ali neposredno pred invazivnim postopkom pri bolnikih z pomembno znižanim fibrinogenom. Učinek se ugotovi na osnovi koncentracije fibrinogena (6 enot vsebuje 2.100 mg fibrinogena). Uporaba pri odraslih bolnikih brez hematološke bolezni je izredno redka.

Zaključek

Kritično bolan gastroenterološki bolnik se ne razlikuje od drugih kritično bolnih v EIT. Primarna indikacija za sprejem je le redkokdaj akutna krvavitev, ampak izjemoma neobvladljiva krvavitev. Gastroenterološki bolnik je bolj kot drugi bolniki izpostavljen sekundarnim motnjam strjevanja krvi kot posledica interakcije vnetja in koagulacije, kot je to pri sepsi in posledično pri večorganski odpovedi. Po drugi strani so bolniki z večorgansko odpovedjo tudi gastroenterološki bolniki, saj prebavna cev pri teh bolnikih najprej pokaže znake popuščanja. Nadomeščanje bioloških zdravil – pripravkov iz krvi poteka po načelu zdravljenja bolnika v intenzivni terapiji in temelji na rezultatih testov strjevanja, posvetu s specialistom za transfuzijsko medicino in rezultatih najnovejših študij.

LITERATURA

1. Cullen DJ, Civetta JM, Briggs BA, et al. Therapeutic intervention scoring system: a method for quantitative comparison of patient care. *Crit Care Med*, 1974; 2: 57–60.
2. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP et al. APACHE- acute physiology chronic health evaluation: a physiology based classification system. *Crit Care Med*, 1981; 9: 591–7.
3. Le Gall JR, Loirat P, Alperovitch A, et al. A simplified acute physiology score for ICU patients. *Crit Care Med*, 1984; 12: 975–7.
4. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, et al. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest*, 1991; 100: 1619–36.
5. Le Gall, Lameshow S, Saulnier F. A new Simplified acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*, 1992; 260: 2957–63.
6. Lameshow S, Teres D, Klar J, et al. Morality Probability Models (MPM II) based on an international cohort of intensive care unit patients. *JAMA*, 1993; 270: 2478–86.
7. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on »sepsis related problems« of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med*, 1998; 26: 1793–800.
8. Vincent JL, Moreno r, takala J, et al. The SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment) On behalf of the Working group on Sepsis-Related problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*, 1996; 22: 707–10.
9. Gendler SI, Faisal MA, Holt PR. Evaluation of primary and secondary gastrointestinal bleeders. *Ach Intern. Med.* 1989; 149: 1634–89.
10. Woodcock NP, Robertson J, Morgan DR, et al. Bacterial translocation and immunohistochemical measurement of gut immune function. *J Clin Pathol*, 2001; 54: 619–23.
11. MacFie J. Current status of bacterial translocation as a cause of surgical sepsis. *British Medical Bulletin*, 2004; 71: 1–11.
12. Carlet J. clinical expert round table discussion at the Margaux Conference on Critical Illness: Sepsis: Inflammation disorder, coagulation disorder, or both? A challenge for clinicians. *Crit Care Med*, 2001; 29(Suppl): S107–8.
13. Aird WC. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood*, 2003; 10: 3765–77.
14. Charles TE, Fukudome K, Mather T, et al. Inflammation, sepsis and coagulation. *Haematologica*, 1999; 84: 254–9.
15. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*, 2001; 344: 699–709.
16. Boldt J, Papsdorf M, rothe a, et al. Changes of the hemostatic network in critically ill patients – is there a difference between sepsis, trauma and neurosurgery patients? *Crit care Med*, 2000; 28(2): 445–50.
17. British Committee for Standards in Haematology: Guidelines for the use of platelet transfusions. *British Journal of Haematology*, 2003; 122: 10–23.
18. National Institute of Health. Consensus Conference : Platelet transfusion therapy. *Transfus Med Rev.* 1987; 1: 195–200
19. British Committee for Standards in Haematology: Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *The British Society for Haematology.* 2004; 126: 11–28
20. Eagleton H, Benjamin S, Murphy MF. Audits of appropriate use of FFP. *Blood Matters*, 2000; 4: 5–8
21. Hellstern P, Haubelt H. Indications for plasma in massive transfusion. *Trombosis Research*. 2002; 107(Suppl): S19–S22
22. Cochrane Injury Group Albumin Reviewers: Human Albumin administration in critically ill patients: Systematic review of randomised controlled trials, *BMJ* 1998; 317: 235–40
23. Vincent JL, Navickis RJ, Wilkes MM. Morbidity in hospitalized patients receiving human albumin: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Crit Care Med*, 2004; 32(10): 2029–38
24. SAFE Study Investigators: A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med*, 2004; 350: 2247–56
25. Regtien JG, Stienstra Y, Ligtenberg JM, et al. Morbidity in Hospitalized Patients Receiving Human Albumin: A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Crit Care Med*, 2005; 33: 915
26. Fan C, Philips K, Selin S. Serum albumin: New thoughts on an old treatment. *BC Medical Journal*, 2005; 47: 438–44
27. Rott H, Trobisch H, Kretzdchmar E. Use of recombinant factor VIIa, Novo seven, in the management of acute haemorrhage. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 2004; 17(2): 159–63
28. Baudo F, Caimi TM, de Cataldo F, et al.. Antithrombin III (ATIII) replacement therapy in patients with sepsis and/or postsurgical complications: a controlled double-blind, randomized, multicenter study. *Intensive Care Med.* 1998 Apr; 24(4): 336–42

MOTNJE V NASTAJANJU IN STRJEVANJU KRVI PRI JETRNIH BOLEZNIH

Srečko Štepec

Ključne besede: jetrne bolezni, anemija, trombocitopenija, strjevanje krvi

Izvleček. Jetra imajo važno vlogo v hemopoezi in sintezi faktorjev koagulacije, zato so jetrne bolezni povezane s številnimi hematološkimi spremembami. Anemijo ugotavljamo pri 75 % bolnikov s kronično jetrno boleznijo. Spremembe levkocitov zajemajo ves spekter od nevtrofilije do nevtropenije in limfopenije. Trombocitopenija in funkcionalna okvara trombocitov je posledica same jetrne bolezni, imunskih mehanizmov in splenomegalije. Motnje v hemostazi vključujejo moteno sintezo beljakovin, potrebnih za strjevanje krvi, sintezo nenormalnih faktorjev strjevanja, kvantitativne in kvalitativne nepravilnosti trombocitov in povečano fibrinolitično aktivnost.

Key words: liver disease, anaemia, thrombocytopenia, haemostasis

Abstract. The liver plays an important role in haemopoiesis and synthesis of coagulation proteins: liver disease is associated with a broad range of haematological abnormalities. Anaemia occurs in up to 75 % of patients with chronic liver disease. Leucocyte abnormalities range from neutrophilia to neutropenia and lymphopenia. Defects of platelet number and function arise due to the effects of liver disease, immune mechanisms and splenomegalia. Haemostatic abnormalities include impaired synthesis of clotting proteins, synthesis of abnormal clotting proteins, quantitative and qualitative platelet defects and enhanced fibrinolytic activity.

Uvod

Jetra in krvotvorno tkivo sta tako pri zdravem človeku kot v bolezni med seboj tesno strukturno in funkcionalno povezana. Od šestega fetalnega tedna pa do drugega meseca po rojstvu so jetra pomemben krvotvorni organ. Kasneje v normalnih fizioloških okoliščinah nimajo te vloge, vendar pa pri odraslem človeku lahko ponovno postanejo mesto ekstramedularne hemopoeze pri nekaterih krvnih boleznih (mielofibroza). Tudi predhodnike granulocitov in megakariocitov najdemo v jetrih ploda. Jetra in ne ledvica so pri plodu pomemben izvor eritropoetina, medtem ko so pri odraslem človeku odgovorna le za njegovo razgradnjo (1). Pri odraslem človeku lahko ponovno tvorijo eritropoetin pri uremičnem bolniku kot odgovor na hipoksijo in hemolizo ali ob regeneraciji hepatocitov. Raven eritropoetina je pogosto povišana pri bolnikih s primarnim jetrnoceličnim rakom (HCC). Jetra so tudi pomemben izvor trombopoetina, ki je primarni regulator nastanka trombocitov v kostnem mozgu (2). Pomembno vlogo imajo v metabolizmu železa, vitamina B12, folatov in odstranitvi vnetnih citokinov (TNF, interleukin-1). Jetrne bolezni pri odraslem človeku sicer niso neposreden vzrok motene hemopoeze, so pa važna za normalno delovanje kostnega mozga, kar se kaže v nezadostnem odgovoru kostnega mozga v primeru

anemije in trombocitopenije pri bolnikih z jetrnimi boleznimi. Sintetizirajo tudi večino faktorjev strjevanja krvi in inhibitorjev koagulacije kot tudi nekatere beljakovine fibrinolitičnega sistema. Prav tako so odgovorna za odstranjevanje aktiviranih encimov strjevanja in fibrinolize iz krvi. Motnje v hemostazi so značilnost jetrnih bolezni in razen pri holestazi so podobne ne glede na vzrok bolezni in odvisne predvsem od stopnje jetrne okvare.

Anemija pri jetrnih boleznih

Zmerna anemija je pri kroničnih jetrnih boleznih prisotna v 75 %. Lahko je normokromna, normocitna ali makrocitna. Anemija je posledica hemodilucije, skrajšane življenjske dobe eritrocitov in nezadostnega odgovora kostnega mozga, ki je posledica sorazmerno nižje ravni eritropoetina, zmanjšane odzivnosti predhodnikov eritrocitov na eritropoetin in povišane ravni vnetnih citokinov, ki zaviralno delujejo na kostni mozeg.

Cirozo jeter pogosto spremlja splenomegalija in hipersplenizem. Pri teh bolnikih je izražena blaga do zmerna pancitopenija s prizadetostjo vseh treh vrst krvnih celic. Granulocitopenija in trombocitopenija nista nikoli tako izraziti, da bi bolnik postal simptomatski. Granulocitopenija ni vzrok povečane občutljivosti za okužbo pri jetrni cirozi. Število trombocitov redko pade pod $50.000/\text{mm}^3$. Kinetične raziskave so pokazale izrazito kopičenje trombocitov v vranici, medtem ko njihova življenjska doba ni pomembno zmanjšana (3). V nasprotju s trombociti pa eritrociti stazo v vranici veliko slabše tolerirajo. Njihova življenjska doba je skrajšana za 1/4–1/2. To povečano razgradnjo kostni mozeg kompenzira in bolnik z blagim do zmernim hipersplenizmom je v kompenziranem hemolitičnem stanju s hematokritom $> 35\%$. Pri hujši anemiji pa moramo biti pozorni na možnost drugega hkrati potekajočega defekta v delovanju kostnega mozga (vnetje, pomanjkanje železa in folatov, poškodba kostnega mozga...). Podobno sta tudi izrazita granulocitopenija in trombocitopenija $< 50.000/\text{mm}^3$ nenavadni pri jetrni cirozi in zahteva kompletno hematološko obdelavo v iskanju vzroka. Bolniki z jetrno cirozo imajo povečan volumen plazme, ki je pri njih tudi pomemben dejavnik v razvoju anemije (4).

Pri jetrni cirozi pogosto ugotovimo znižano ali normalno koncentracijo železa v serumu ob znižanem ali normalnem TIBC, podobno kot pri anemiji pri kroničnih boleznih vnetne ali maligne narave (5). Najpogostejši vzrok nizke koncentracije železa v serumu pri jetrni cirozi so kljub vsemu krvavitve (varice požiralnika, ezofagitis, peptične razjede ...). Ocena zaloga železa v telesu je pri jetrni cirozi problematična, saj ob vnetju jeter in nekrozi jetrnih celic dobimo povišano vrednost feritina v serumu. Povišan serumski feritin tako ne predstavlja nujno preobremenitve telesa z železom, normalna vrednost pa ne izključuje pomanjkanje železa. Običajno povišana vrednost MCV, ki je pogosta pri jetrni cirozi in alkoholizmu, prikrije pomanjkanje železa v telesu. Serumsko železo je vezano na beljakovino transferin, ki nastaja v jetrih. Vrednost TIBC je v glavnem odvisna od koncentracije transferina, zato visok TIBC v glavnem kaže na pomanjkanje železa. Pri bolnikih z jetrno cirozo je TIBC pogosto znižan zaradi zmanjšane sinteze transferina v jetrih. Dodatno informacijo nam posreduje indeks nasičenosti transferina. Nizka vrednost kaže na pomanjkanje železa, povišana vrednost pa je zgodnji kazalec preobremenitve z železom in pomeni presejalni test za hemokromatozo.

Zaloge vitamina B12 in folne kisline so v jetrih, kjer je vskladiščeno 5–10 mg vitamina B12, kar je 50–90 % vseh zalogo vitamina B12 v telesu. Bolniki s kronično jetrno boleznijo imajo znižano zalogo vitamina B12 v jetrih. To še zlasti opazimo pri napredovali jetrni cirozi ob kroničnem alkoholizmu, kjer je zni-

žana zaloga vitamina B12 posledica tudi slabše prehrane, malabsorpcije zaradi gastritisa in motnje v celičnem transportu, ki je posledica alkohola (6). Nenaden padec zaloga vitamina B12 lahko ugotovimo tudi pri bolnikih z akutno jetrnocelično nekrozo (7). Zaloge folne kisline v jetrih so samo za 3–4 mesece. Pomanjkanje folne kisline ugotavljamo pri velikem številu bolnikov z alkoholno jetrno boleznijo.

Pri bolnikih z jetrno cirozo je življenjska doba eritrocitov znižana za okoli 50 % (8). Mesto razgradnje eritrocitov je vranica. Retikulocitoza, tako pogosta pri kroničnih jetrnih boleznih, je odraz poskusa kostnega mozga, da bi kompenziral to skrajšano preživetje eritrocitov, vendar je tvorba običajno nezadostna, zato nastane anemija. Vzroke hemolitične anemije na široko razdelimo v ekstrakorporske in intrakorporske. Glavna ekstrakorporska vzroka sta hipersplenizem in motnja v presnovi lipidov. Oba povzročata spremenjeno obliko eritrocitov. Makrocitozo ugotovimo pri 2/3 bolnikov s kronično jetrno boleznijo in pri 90 % alkoholikov (9). Natančen mehanizem makrocitoze pri jetrnih bolnikih ni znan. Vsekakor je pomembna povišana vsebnost holesterola in fosfolipidov v membrani eritrocitov. Druge mehanizme pa predstavljajo še retikulocitoza, povezana s hemolizo in/ali krvavitvijo, motnje v metabolizmu vitamina B12 in folne kisline.

Tarčaste celice vidimo pri večini bolnikov s kronično jetrno boleznijo. Njihove membrane vsebujejo več holesterola in fosfolipidov. Poleg tarčastih celic pa pri bolnikih z jetrno cirozo redko dobimo ehinocite, akantocite z bizarno obliko.

Intrakorporski defekti kot vzrok hemolize so pri jetrnih boleznih redki.

Eritrocitoza se pojavi pri 3–12 % bolnikov s primarnim jetrnoceličnim rakom. Glavni mehanizem je paraneoplastična tvorba eritropoetina (10).

Bela krvna slika pri jetrnih boleznih

Spremembe levkocitov so lahko posledica same jetrne bolezni ali njenega zdravljenja. Zajemajo ves spekter od nevtrofilije do nevtropenije in limfopenije (11).

Trombociti pri jetrnih boleznih

Pri jetrnih boleznih so motnje v funkciji in številu trombocitov dobro poznane. Pomembno prispevajo k motnjam v hemostazi, še posebno pri alkoholni bolezni jeter, kjer gre za dodatni toksični učinek alkohola na tvorbo in funkcijo trombocitov. Trombocitopenijo najdemo pri 30–64 % bolnikov z jetrno cirozo (12). Število trombocitov redko pade pod 30.000–40.000/mm³. Spontane krvavitve so redke. Glavni vzroki trombocitopenije so povečan razpad trombocitov v vranici, motena tvorba v kostnem mozgu in povečan razpad zaradi imunskih mehanizmov. Splenomegalija je glavni vzrok trombocitopenije pri jetrni cirozi. Pri bolnikih z jetrno cirozo in trombocitopenijo je raven trombopoetina, citokina, ki je odgovoren za zorenje megakariocitov in nastanek trombocitov, znižana (13). Pri presaditvi jeter trombopoetin hitro naraste in v naslednjih dneh že ugotovimo postopno naraščanje števila trombocitov (14). Povečan razpad trombocitov je posledica tudi imunskih mehanizmov, saj dobimo povišane imunoglobuline G in imunске komplekse, povezane s trombociti, pri akutnih in kroničnih jetrnih boleznih (15). Imunska trombocitopenija je pogosta pri kronični okužbi s HCV in redkejša pri kronični okužbi s HBV. Alkohol, pomanjkanje folatov in zdravila prispevajo k nastanku trombocitopenije z neposrednim zaviralnim učinkom na trombocitopoezo v kostnem mozgu.

Motnje v strjevanju krvi pri jetrnih boleznih

Motnje v strjevanju krvi pri jetrnih boleznih vključujejo:

- moteno sintezo beljakovin, potrebnih za strjevanje krvi,
- sintezo nenormalnih faktorjev strjevanja,
- kvantitativne in kvalitativne nepravilnosti trombocitov,
- povečano fibrinolitično aktivnost zaradi nezadostne odstranitve aktivatorjev fibrinolize.

Motena sinteza beljakovin, potrebnih za strjevanje krvi

Faktor VII je zaradi svoje kratke razpolovne dobe najprej znižan pri jetrnih obolenjih. Sledita mu faktorja F II in F X. F IX je običajno prizadet zadnji. V zgodnji fazi jetrne bolezni so najpogosteje znižane vrednosti faktorjev II, VII, IX in X. Znižani so lahko, še preden se pojavijo drugi znaki jetrne bolezni (16). Za svojo sintezo potrebujejo vitamin K. Vitamin K je potreben tudi za sintezo inhibitorjev koagulacije proteinov C in S. Zmanjšano sintezo teh beljakovin dobimo pri zaporni zlatenici in bilijarni cirozi. Motnje so običajno blage, razen če gre za kompletno mehanično zaporo žolčnih izvodil. Pri jetrnih obolenjih je opisana tudi motnja v karboksilaciji protrombina, za katero je potreben vitamin K. Pri zdravem človeku je karboksilacija v jetrih učinkovita. V plazmi ne dobimo nenormalnega protrombina (17). Nedekarboksiliran protrombin najdemo pri bolnikih z različnimi jetrnimi boleznimi, kot so ciroza, hepatitis, vendar je raven nižja kot pri bolnikih s pomanjkanjem vitamina K ali pri bolnikih na peroralnem antikoagulantnem zdravljenju. Nedekarboksiliran protrombin je prisoten v plazmi pri več kot 90 % bolnikov z jetrno boleznijo. Njegova raven se v tem primeru ob dajanju vitamina K ne spreminja.

Faktor V prav tako nastaja v jetrih, vendar brez vitamina K. Zato znižana raven FV skupaj z znižanimi F II, VII, IX in X pomeni zmanjšano delovanje jeter in ga lahko ločimo od pomanjkanja vitamina K. Do znižanja F V pride pri jetrnih boleznih kasneje.

Tvorba fibrinogena ni okrnjena pri blago do zmerno potekajočih jetrnih boleznih. Do njegovega znižanja pride šele pri težko potekajoči bolezni.

Blago je znižana tudi sinteza F XI, F XII, prekalikreina in kininogena z veliko molekularno maso (HMWK). Znižanje F XIII je premosorazmerno stopnji jetrne okvare.

Znižana je tudi raven inhibitorjev koagulacije, kot so antitrombin III, protein C in protein S. Znižanje antitrombina III običajno ni zelo izrazito in je vzporedno s F V. Pomanjkanje proteina C je vzporedno z pomanjkanjem drugih od K vitamina odvisnih faktorjev strjevanja. Raven proteina S pa ostaja sorazmerno višja zaradi zunajjetrne sinteze proteina S, ki ga sintetizirajo tudi endoteljske celice. Čeprav je pri jetrnih obolenjih znižan nivo naravnih inhibitorjev koagulacije pa klinično redko opazamo trombembolizme. Vzrok je verjetno v tem, da je znižana sinteza tako inhibitorjev kot prokoagulantov II, VII, XI in X v približno enaki meri.

Za razliko od drugih faktorjev pa je raven F VIII običajno povišana tako pri akutnih kot pri kroničnih jetrnih boleznih ne glede na etiologijo. Vzrok je v zunajjetrni sintezi ob zmanjšani razgradnji v jetrih.

Sinteza nenormalnih faktorjev strjevanja krvi

Disfibrinogenemija pomeni funkcijsko motnjo molekule fibrinogena. Najpogosteje je prirojena. Pridobljene disfibrinogenemije pa so najpogosteje povezane z jetrnimi boleznimi. Dobimo jih pri jetrnoceličnem raku in napredovali jetrni cirozi in ima slab iztek (18). Funkcionalna motnja ni povezana z molekularno ali strukturno spremembo polipeptidne verige, pač pa gre za odloženo polimerizacijo fibrinogen monomera, ki je posledica nepravilne glikozilacije molekule fibrinogena. Posledica je počasno nastajanje strdka.

Nenormalni protrombin imenovan des- γ -karboksiprotrombin (DCP) je pomembno zvišan v plazmi 90 % bolnikov z HCC (19). DCP, ki ga ugotovimo v plazmi izvira iz tumorskih celic. Koncentracija, višja od 100 ng/ml naj bi bila bolj specifična kot alfa fetoprotein v diagnozi HCC (20). DCP ne ugotovimo pri solitarnih tumorjih manjših od 2 cm, pri srednje velikih in velikih tumorjih pa njegova koncentracija korelira z velikostjo tumorja.

Fibrinoliza

Pri bolnikih z napredovalo jetrno boleznijo pogosto najdemo povečano fibrinolizo. Ugotovimo jo s skrajšanim časom lize evglobulinov, povišano vrednostjo D-dimera, fibrina in produktov razgradnje fibrinogena (FDP). Povečano fibrinolitično aktivnost si razlagamo z zmanjšano sintezo inhibitorjev α_2 -antiplazmina in inhibitorja plazminogen aktivatorja v jetrih kot tudi z zmanjšano razgradnjo tkivnega aktivatorja plazminogena v jetrih (21). Hiperfibrinolizo ugotovimo pri bolnikih z napredovalo kronično jetrno boleznijo, ne pa pri bolnikih z akutnim jetrnim obolenjem (22). Ugotovimo jo pri 93 % bolnikov z jetrno cirozo in ascitesom (23). Povišana raven D-dimer in FDP skupaj z nizko ravnijo fibrinogena in plazminogena najdemo v ascitesu pri bolnikih s cirozo, kar kaže na hiperfibrinolitično aktivnost ascitesa. Verjetno reabsorpcija ascitesa v sistemski obtok prispeva k fibrinolitičnemu stanju pri bolnikih s cirozo. Klinični pomen hiperfibrinolize je v povečani nagnjenosti h krvavitvam iz sluznic in povečani incidenci usodnih krvavitev (24). Hiperfibrinoliza je pomemben znanilec prve krvavitve iz varic pri bolnikih s cirozo in portalno hipertenzijo (25).

LITERATURA

1. Zanjani ED, Oster J, Burlington H, Mann LI, Wasserman LR. Liver as the primary site of erythropoietin formation in the fetus. *J Lab Clin Med* 1977; 89: 640–4.
2. Kaushansky K. Trombopoietin: the primary regulator of platelet production. *Blood* 1995; 86: 419–31.
3. Kutti J, Weinfeld W, Westin J. The relationship between splenic platelet pool and spleen size. *Scand J Haematol* 1972; 9: 351.
4. Sheehy TW, Berman A. The anaemia of cirrhosis. *J Lab Clin Med* 1960; 56: 72–82.
5. Means RT, Krantz S. Progress in understanding the pathogenesis of the anaemia of chronic disease. *Blood* 1992; 80: 1639–47.
6. Lindenbaum J, Lieber CS. Effects of chronic ethanol administration on intestinal absorption in man in the absence of nutritional deficiency. *Ann NY Acad Sci* 1975; 252: 228.
7. Oostergaard Kristensen HP. The blood vitamin B12 level in liver disease: its significance for prognosis and differential diagnosis. *Acta Med Scand* 1959; 163: 515–23.
8. Jandl JH. The anaemia of liver disease: observations on its mechanism. *Journal of Clinical Investigation* 1955; 34: 390–403.
9. Morgan MY, Camilo ME, Luck W, Shelock S, Hoffbrand AV. Macrocytosis in alcohol-related liver disease: its value for screening. *Clin Lab Haematol* 1981; 3: 35–44.
10. Jacobson RJ, Lowenthal MN, Kew MC. Erythrocytosis in hepatocellular cancer. *S Afr Med J* 1978; 53: 658–60.
11. Berman L, Axlerod AR, Horan TX. The blood and bone marrow in patients with cirrhosis of the liver. *Blood* 1949; 4: 511–33.
12. Leschner K, Niessner H, Thaler E. Coagulation abnormalities in liver disease. *Sem Tromb Hemost* 1977; 4: 40–56.
13. Kawasaki T, Tackehita A, Sonda K, et al. Serum trombopoietin levels in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1918–22.
14. Peck-Radosavljević M, Wiehlas M, Zacherl J, et al. Trombopoietin induces rapid resolution of thrombocytopenia after orthotopic liver transplantation through increased platelet production. *Blood* 2000; 95: 795–801.
15. Samuel H, Nardi M, Karpathin M, et al. Differentiation of autoimmune thrombocytopenia from thrombocytopenia associated with immune complex disease: systemic lupus erythematosus, hepatitis-cirrhosis, and HIV-1 infection by platelet and serum immunological measurements. *Br J Haematol* 1999; 105: 1086–91.
16. Mammen EF. Coagulation abnormalities in liver disease. Perplexing thrombotic and haemorrhagic disorders. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6: 1247–57.
17. Blanchard RA, Furie BC, Jorgensen M, et al. Acquired vitamin K-dependent carboxylation deficiency in liver disease. *N Engl J Med* 1981; 305: 242–8.
18. Gralnick HR, Givelbar H, Abrams E. Dysfibrinogenemia associated with hepatoma. *N Engl J Med* 1978; 299: 221–6.
19. Liebman HA. Des- γ -carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1984; 310: 1427–31.
20. Nakao A, Virji A, Karr B, et al. Abnormal prothrombin (des- γ -carboxy prothrombin) in hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1991; 38: 450–3.
21. Violi F, Ferro D, Basili S, et al. Hyperfibrinolysis resulting from clotting activation in patients with different degree of cirrhosis. *Hepatology* 1993; 17: 78–83.
22. Hu KQ, Yu AS, Tiyygura L, et al. Hyperfibrinolytic activity in hospitalized cirrhosis patients in a referral unit. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1581–6.
23. Agarwal S, Joyner KA, Swain MW. Ascites as a possible origin for hyperfibrinolysis in advanced liver disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3218–24.
24. Francis RB, Feinstein DI. Clinical significance of accelerated fibrinolysis in liver diseases. *Haemostasis* 1984; 14: 460–5.
25. Violi F, Basili S, Ferro D, et al. Association between high values of D-dimer and tissue-plasminogen activator activity and first gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients. *Thromb Hemost* 1996; 76: 177–83.

IMUNOHEMATOLOŠKE PREISKAVE PRI PRESADITVI JETER IN PRIPOROČILA ZA KRVNE SKUPINE AB0 TRANSFUNDIRANIH KOMONENT

Marjeta Maček

Ključne besede: krvne skupine AB0, AB0 identična presaditev, AB0 skladna presaditev, imunska hemoliza po AB0 skladni presaditvi jeter, AB0 neskladna presaditev

Izvleček. Sistem histokrvnih skupin AB0 je najpomembnejši transplantacijski antigenski sistem pri presaditvah čvrstih organov. Pomen antigenov AB0 izvira iz dejstev, da so izraženi na večini celic v telesu in da imamo posamezniki v serumu protitelesa, usmerjena proti odsotnim antigenom AB0, ki lahko povzročijo hiperakutno zavrnitev presadkov z izraženimi tujimi antigeni A/B in hemolizo neskladnih eritrocitov.

Presaditve jeter so lahko glede na krvno skupino AB0 prejemnika in dajalca: AB0 identične, AB0 skladne ali AB0 neskladne. Večina dosedanjih presaditev jeter v Sloveniji je bila AB0 identičnih, ostale pa so bile AB0 skladne.

Po presaditvah AB0 skladnih jeter se lahko v nekaj dneh pojavijo neskladna protitelesa anti-AB0 v serumu prejemnika, ki lahko povzročijo imunsko hemolizo eritrocitov. Ta protitelesa izvirajo iz dajalčevih limfocitov, prenešenih s presajenim organom. Prejemnikom in dajalcem jeter moramo določiti krvno skupino AB0, RhD in indirektni antiglobulinski (Coombsov) test, s katerim ugotavljamo prisotnost nepričakovanih eritrocitnih protiteles zunaj sistema AB0. Za operativni poseg izvedemo navzkrižni preizkus z naročenim številom enot koncentriranih eritrocitov prejemnikove krvne skupine AB0 ali krvne skupine AB0, ki je skladna z njegovim serumom. Da bi preprečili oziroma omejili možno hemolitično anemijo po presaditvi AB0 skladnih jeter, smejo prejemniki prejemati le koncentrirane eritrocite, ki so AB0 skladni s serumom prejemnika in tudi dajalca jeter, vse dokler neskladna protitelesa ne izginejo. Določamo jim tudi titre neskladnih protiteles anti-AB0 in direktni antiglobulinski (Coombsov) test.

Key words: AB0 blood groups, AB0-identical transplantation, AB0-compatible transplantation, immune haemolysis following AB0-compatible liver transplantation, AB0-incompatible transplantation

Abstract. Antigens of AB0 histoblood group system are the most important transplantation antigens in solid organ transplantations. The reason for their importance is two-fold: AB0 antigens are expressed on almost all cells in the body and in the serum we have antibodies against AB0 antigens that are absent in the individual's own tissues, which can induce a hyperacute rejection of grafts expressing foreign A/B antigens and haemolysis of incompatible red blood cells.

Regarding the AB0 blood group of the recipient and the donor, the liver transplantations can be AB0-identical, AB0-compatible or AB0-incompatible. In Slovenia the majority of liver transplanted so far have been AB0-identical and the rest have been AB0-compatible.

In some days following the AB0-compatible liver transplantation the incompatible antibodies anti-AB0 can occur in the serum of the recipient, which can cause immune haemolysis of the red blood cells. These AB0-antibodies originate from donor lymphocytes, which are transferred with the transplanted organ.

For the recipient and the liver donor AB0, RhD blood group and indirect antiglobulin (Coombs) test, for detection of irregular erythrocyte antibodies other than AB0, must be determined. For the operation the ordered number of RBC units, with AB0 blood group of the recipient or AB0 compatible with his serum, are crossmatched. In order to prevent possible haemolytic anemia following AB0-compatible liver transplantation, the recipients must be transfused with RBC units, that are AB0-compatible with the sera of the recipient and the donor, until the anti-AB0 incompatible antibodies disappear. Antibodies titers and direct antiglobulin (Coombs) test are also determined in such recipients.

Uvod

Histokrvne skupine AB0 so najmočnejši transplantacijski antigeni (Ag) pri presaditvah jeter in drugih čvrstih organov. Njihov pomen je posledica dveh dejstev: Ag AB0 so izraženi na eritrocitih pa tudi na endotelijskih celicah in v telesnih tekočinah; v serumu vsakega posameznika so naravno prisotna protitelesa (Pt) anti-AB0, ki so usmerjena proti manjkajočim Ag AB0 (Tabela 1). Ta protitelesa povzročajo hiperakutne zavrnitve presajenih organov z neskladnimi Ag A/B in akutno hemolizo neskladnih eritrocitov. V jetrih so z imunohistokemičnimi dokazali Ag AB0 na hepatici arteriji, portalni veni, kapilarah, sinusoidalnih celicah in na epitelu žolčnih vodov (1).

Tabela 1. Sistem histokrvnih skupin AB0

Krvna skupina osebe	Antigeni na eritrocitih, endotelijskih celicah in v telesnih tekočinah	Protitelesa v serumu
A	A	anti-B
B	B	anti-A
AB	A, B	/
0	/	anti-A, anti-B

Glede na krvni skupini (KS) AB0 dajalca in prejemnika jeter so lahko presaditve AB0 identične, AB0 skladne ali AB0 neskladne (Tabela 2). Pri tej razdelitvi upoštevamo t. i. **major skladje**, ki pomeni skladnost seruma prejemnika z antigeni dajalca, kar je odločilno za preživetje prejemnika ter preživetje in delovanje presadka. Upoštevanje t. i. **minor skladja**, skladnosti seruma dajalca z antigeni prejemnika, ima pri izbiri organa manjši pomen.

Tabela 2. Vrste presaditev glede na KS AB0 prejemnika in dajalca jeter

Presaditve jeter	Vrsta AB0 neskladja	Opis	Možnosti KS
AB0 identične	–	Dajalec in prejemnik imata isto KS AB0.	–
AB0 skladne	Minor AB0 neskladje	Serum prejemnika ne vsebuje Pt proti Ag AB0 dajalca, serum dajalca vsebuje Pt proti Ag AB0 prejemnika	Dajalec 0- prejemnik A, B ali AB; dajalec A oz. B - prejemnik AB
AB0 neskladne	Major AB0 neskladje	Serum prejemnika vsebuje Pt proti Ag AB0 dajalca	Dajalec A, B ali AB - prejemnik 0
	Major in minor AB0 neskladje	Serum prejemnika vsebuje Pt proti Ag AB0 dajalca, serum dajalca vsebuje Pt proti Ag AB0 prejemnika	Dajalec A - prejemnik B oz. obratno

Najboljši uspeh imajo AB0 identične presaditve jeter, sledijo jim AB0 skladne presaditve. Pri AB0 neskladnih presaditvah lahko pride do hiperakutnih zavrnitev jeter, ki so v primerjavi z ledvicami redke. Take presaditve jeter zaenkrat avtorji priporočajo le v nujnih primerih, ko ni na voljo AB0 skladnih organov ter pri malih otrocih ter (1–6).

Večina dosedanjih presaditev jeter v Sloveniji (pribl. 94 %) je bila AB0 identičnih. Pri taki presaditvi ne more priti do zapletov zaradi AB0 neskladja. Opisani pa so redki primeri odložene imunske hemolize, kadar je bil dajalec jeter senzibiliziran na eritrocitne antigene zunaj sistema AB0 in je obstajalo med njim in prejemnikom neskladje v teh antigenih.

Preostale presaditve jeter v Sloveniji so bile AB0 skladne z minor neskladjem. Zaradi minor AB0 neskladja se lahko pri prejemniku v prvih tednih po presaditvi razvije sindrom potujočih limfocitov (passenger lymphocyte syndrome) in pojavijo neskladna protitelesa anti-AB0 (izohemaglutininov) v krvi bolnika, ki lahko povzročijo hemolizo eritrocitov. Taka protitelesa so ugotovili pri 40–56 %, hemolizo pa v 29–56 % primerov minor AB0 neskladnih presaditev jeter. Neskladna protitelesa anti-AB0 izvirajo iz maloštevilnih dajalčevih limfocitov, ki se prenesejo z organom, in jih ugotovimo v krvi prejemnika po nekaj dneh, prisotna pa so 3–50 dni. (7).

Imunohematološke preiskave pri prejemnikih in dajalcih jeter

Pri presaditvi jeter so za zagotovitev varne in učinkovite transfuzije potrebni nekateri podatki in določene imunohematološke preiskave pri prejemniku (*Tabela 3*) in dajalcu organa (*Tabela 4*). Dokumentacija in vzorci krvi za preiskave (epruvete z antikoagulantom) se pošljejo v Laboratorij za zunanje preiskave na Zavodu RS za transfuzijsko medicino.

Tabela 3. Potrebni podatki in imunohematološke preiskave pri bolniku – prejemniku jeter

BOLNIK, PREJEMNIK JETER					
Pred presaditvijo	Dokumentacija: <ul style="list-style-type: none"> – obvestilo o uvrstitvi bolnika na čakalni seznam za presaditev jeter – transfuzijska naročilnica za preiskave z obveznimi podatki: ime, priimek, rojstni datum, diagnoza, transfuzijska anamneza, zdravljenje Imunohematološke preiskave: <ul style="list-style-type: none"> – KS AB0, RhD (iz dveh vzorcev krvi, odvzetih ob različnem času) – indirektni Coombsov test (ICT) 				
Predoperativna priprava in presaditev	Dokumentacija: <ul style="list-style-type: none"> – transfuzijska naročilnica za preiskave in krvne komponente Imunohematološke preiskave: <ul style="list-style-type: none"> – ICT – navzkrižni preizkus (NP) za enote KE – titer protiteles anti-A/anti-B prejemnika le pri AB0 neskladnih presaditvah 				
Po presaditvi	Dokumentacija: <ul style="list-style-type: none"> – transfuzijske naročilnice za preiskave in krvne komponente Imunohematološke preiskave: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <u>AB0 identičnost</u> <ul style="list-style-type: none"> – NP – ICT </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <u>AB0 neskladje</u> <ul style="list-style-type: none"> – NP – ICT </td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <u>AB0 skladje z minor neskladjem</u> <ul style="list-style-type: none"> – NP – ICT – titri neskladnih protiteles anti-A/anti-B – direktni Coombsov test (DCT) </td> <td style="vertical-align: top;"> <u>AB0 neskladje z minor neskladjem</u> <ul style="list-style-type: none"> – NP – ICT – titri neskladnih protiteles anti-A/anti-B – direktni Coombsov test (DCT) </td> </tr> </table>	<u>AB0 identičnost</u> <ul style="list-style-type: none"> – NP – ICT 	<u>AB0 neskladje</u> <ul style="list-style-type: none"> – NP – ICT 	<u>AB0 skladje z minor neskladjem</u> <ul style="list-style-type: none"> – NP – ICT – titri neskladnih protiteles anti-A/anti-B – direktni Coombsov test (DCT) 	<u>AB0 neskladje z minor neskladjem</u> <ul style="list-style-type: none"> – NP – ICT – titri neskladnih protiteles anti-A/anti-B – direktni Coombsov test (DCT)
<u>AB0 identičnost</u> <ul style="list-style-type: none"> – NP – ICT 	<u>AB0 neskladje</u> <ul style="list-style-type: none"> – NP – ICT 				
<u>AB0 skladje z minor neskladjem</u> <ul style="list-style-type: none"> – NP – ICT – titri neskladnih protiteles anti-A/anti-B – direktni Coombsov test (DCT) 	<u>AB0 neskladje z minor neskladjem</u> <ul style="list-style-type: none"> – NP – ICT – titri neskladnih protiteles anti-A/anti-B – direktni Coombsov test (DCT) 				

Tabela 4. Potrebni podatki in imunohematološke preiskave pri dajalcu jeter

DAJALEC	
Ob presaditvi	Dokumentacija: <ul style="list-style-type: none">– transfuzijska naročilnica za preiskave z obveznimi podatki: ime, priimek, rojstni datum ali druga identifikacijska oznaka dajalca, KS AB0, RhD iz spremne dokumentacije, orientacijska KS AB0 določena pred presaditvijo Imunohematološke preiskave: <ul style="list-style-type: none">– KS AB0, RhD– indirektni Coombsov test (ICT)

Podatke o dajalcu v pisni obliki z vzorcem krvi potrebujemo čimprej, ker to vpliva na izbor KS AB0 koncentriranih eritrocitov za nadaljnje transfuzije bolniku!

V *Tabeli 3* in *4* so našteje rutinske imunohematološke preiskave, ki jih priporočamo pri prejemnikih in dajalcih jeter. Zaradi varnosti določamo KS AB0, RhD prejemnikom jeter iz dveh vzorcev krvi, odvzetih ob različnem času. S presejalno preiskavo ICT ugotavljamo v serumu prisotnost nepričakovanih eritrocitnih protiteles zunaj sistema AB0. Z navzkrižnimi preizkusi izbiramo skladne enote koncentriranih eritrocitov. Pri vseh presaditvah z minor AB0 neskladjem ugotavljamo prisotnost neskladnih protiteles anti-A/anti-B, spremljamo njihove titre ter določamo DCT, s katerim ugotovimo prisotnost protiteles, vezanih na eritrocite. Prvič jih določamo 3–5 dni po presaditvi, nato pa po potrebi, dokler protitelesa ne izzvenijo, oziroma vsaj 3–4 tedne.

Priporočila za izbor komponent krvi ustrezne krvne skupine AB0 za transfuzijo

Izbor koncentriranih eritrocitov (KE)

Običajno transfundiramo KE, ki imajo enako KS AB0 kot bolnik, lahko pa uporabimo KE, ki so AB0 skladni s serumom bolnika (ponavadi eritrociti KS 0).

Izjema pri tem pravilu so presaditve z **minor AB0 neskladjem**, pri katerih se lahko pri bolniku pojavijo neskladna protitelesa anti-A/anti-B, ki včasih povzročijo hemolizo bolnikovih eritrocitov. Da bi preprečili hemolizo, priporočamo čim prej transfundirati eritrocite dajalčeve KS AB0 oziroma KS 0. Takih eritrocitov neskladna protitelesa anti-A/anti-B ne hemolizirajo. Transfundirajo se vse, dokler ne izginejo dajalčeva protitelesa oziroma vsaj 3–4 tedne. Nato lahko bolniku ponovno transfundiramo eritrocite njegove izvirne KS AB0 (glej *Tabeli 5* in *6*).

Tabela 5. Izbor eritrocitnih komponent (KE) ustrezne KS AB0 za transfuzije pri presaditvi jeter

KS	Bolnik, prejemnik jeter			
	0	A	B	AB
Dajalec jeter	0	² A → 0 → → → A	² B → 0 → → → B	² AB → 0 → → → AB
	A	³ 0	¹ A	⁴ B → 0 → → → B
	B	³ 0	⁴ A → 0 → → → A	¹ B
	AB	³ 0	³ A	³ B

Legenda: ¹ **AB0 identičnost** – KS AB0 dajalca in prejemnika jeter sta enaki

² **AB0 skladje z minor neskladjem** – KS AB0 dajalca je skladna s serumom prejemnika in KS AB0 prejemnika je neskladna s serumom dajalca

³ **AB0 neskladje** – KS AB0 dajalca je neskladna s serumom prejemnika jeter

⁴ **AB0 neskladje z minor neskladjem**

Razlaga: ¹ Pri **AB0 identičnih** presaditvah jeter se KS AB0 transfundiranih KE med in po presaditvi jeter ne spreminja.

² Pri **AB0 skladju z minor neskladjem** začnemo transfundirati eritrocite z bolnikovo KS AB0. Po presaditvi (priporočeno že v zadnji tretjini operacije) transfundiramo eritrocite dajalčeve KS AB0 ali eritrocite KS 0. Ko izohemaglutinini dajalca izginejo oziroma se niti ne pojavijo po nekaj (3–4) tednih, lahko za transfuzijo ponovno uporabimo eritrocite KS AB0 bolnika.

³ Pri **AB0 neskladju** vedno uporabljamo za transfuzijo eritrocite bolnikove KS AB0.

⁴ Pri **AB0 neskladju z minor neskladjem** začnemo transfundirati eritrocite KS bolnika. Po presaditvi (priporočeno že v zadnji tretjini operacije) transfundiramo eritrocite KS 0. Ko izohemaglutinini dajalca izginejo oziroma če se niti ne pojavijo po nekaj (3–4) tednih, lahko za transfuzijo spet uporabimo eritrocite bolnikove KS AB0.

Ob pomanjkanju eritrocitov (KE) določene KS AB0 lahko namesto njih uporabimo tudi AB0 skladne eritrocite na način, prikazan v *Tabeli 6*.

Tabela 6. Možne zamenjave KS AB0 za transfuzije KE

KS AB0	KE			
	0	A	B	AB
Skladni KE	–	0	0	A, B, 0*

* Pri KS AB so našteje skladne KS AB0 za transfuzije KE po vrstnem redu izbora.

Izbor sveže zmrznjene plazme (SZP) in koncentriranih trombocitov (KT)

Komponente plazme (SZP) in trombocitov (KT) vsebujejo večje količine izohemaglutininov anti-A/anti-B, ki lahko okvarijo presajeni organ ali hemolizirajo eritrocite bolnika. Pri AB0 identičnih in AB0 skladnih presaditvah (npr. bolnik A/B, dajalec 0) je najprimerneje transfundirati SZP in KT bolnikove KS AB0. Pri major AB0 neskladju (npr. bolnik 0, dajalec A/B) je za ti komponenti najprimernejša dajalčeva KS AB0. Pri hkratnem major in minor AB0 neskladju je treba transfundirati SZP in KT krvne skupine AB, ker te komponente ne vsebujejo izohemaglutininov anti-A/anti-B. SZP in KT s priporočenimi KS AB0 lahko transfundiramo že pred presaditvijo, sicer pa med operacijo ali pa po njej (*Tabela 7*).

Tabela 7. Izbor plazme (SZP) in trombocitov (KT) ustrezne KS AB0 za transfuzije pri presaditvi jeter

KS	Bolnik, prejemnik jeter				
	0	A	B	AB	
Dajalec jeter	0	¹ 0	² A	² B	² AB
	A	³ A	¹ A	⁴ AB	² AB
	B	³ B	⁴ AB	¹ B	² AB
	AB	³ AB	³ AB	³ AB	¹ AB

Legenda: ¹ **AB0 identičnost** – KS AB0 dajalca in prejemnika jeter sta enaki

² **AB0 skladje z minor neskladjem** – KS AB0 dajalca je skladna s serumom prejemnika in KS AB0 prejemnika je neskladna s serumom dajalca

³ **AB0 neskladje** – KS AB0 dajalca je neskladna s serumom prejemnika jeter

⁴ **AB0 neskladje z minor neskladjem**

Razlaga: Pri ¹AB0 identičnih presaditvah in ²AB0 skladnih z minor neskladjem uporabljamo za transfuzijo SZP in KT bolnikove KS AB0.

Pri ³AB0 neskladju je najprimernejša dajalčeva KS AB0.

Pri ⁴AB0 neskladju z minor neskladjem uporabljamo SZP in KT krvne skupine AB.

Ob pomanjkanju SZP in KT določene KS AB0 lahko uporabimo komponente skladnih KS AB0 po načinu, opisanem v *Tabeli 8*. Pri tem upoštevamo tudi vrstni red izbora.

Tabela 8. Možne zamenjave KS AB0 za transfuzije SZP in KT

KS AB0	SZP in KT			
	0	A	B	AB
1. izbira: skladna SZP in KT	A, B, AB*	AB	AB	–
2. izbira: minor neskladna SZP in KT		B, 0*	A, 0*	A, B, 0*

Razlaga: Če ni na voljo AB0 identičnih plazemskih in trombocitnih komponent, uporabimo AB0 skladne, ki so *naštete po vrstnem redu izbora. Minor neskladni pripravki pridejo v poštev le izjemoma, če primanjkuje skladnih pripravkov!

LITERATURA

- Rydberg L. ABO-incompatibility in solid organ transplantation. *Transfus Med* 2001; 11(4): 325–42.
- Shimada M, Fujii M, Morine Y, Imura S, Ikemoto T, Ishibashi H. Living-donor liver transplantation: present status and future perspective. *J Med Invest* 2005; 52(1–2): 22–32.
- Egawa H, Oike F, Buhler L, Shapiro AM, Minamiguchi S, Haga H et al. Impact of recipient age on outcome of ABO-incompatible living-donor liver transplantation. *Transplantation* 2004; 77(3): 403–11.
- Haberal M, Dalgic A. New concepts in organ transplantation. *Transplant Proc* 2004; 36(5): 1219–24.
- Hashimoto T, Kondo S, Suzuki T, Nakamura T, Shimizu Y, Nakamura Y et al. Strategy for ABO-incompatible living-related liver transplantation. *Transplant Proc* 2000; 32(7): 2104–6.
- Stegall M. ABO-incompatible liver transplant: is it justifiable? *Liver Transpl* 2003; 9(1): 31.
- Petz LD, Garratty G. *Immune hemolytic anemias*. 2nd ed. Churchill Livingstone, 2004: 500–4.

PREPREČEVANJE PONOVNE OKUŽBE S HBV PRI BOLNIKI PO PRESADITVI JETER Z UPORABO HEPATITIS B IMUNOGLOBULINA

Urška Rahne Potokar

Ključne besede: Hepatitis B imunoglobulin, transplantacija jeter, hepatitis B

Izvleček. Pri bolnikih z jetrno boleznijo zaradi kroničnega hepatitisa B je uspeh presaditve jeter odvisen od preprečevanja ponovne okužbe presadka. Dolgotrajna profilaksa s hepatitis B imunoglobulinom (HBIG) je dramatično zmanjšala tveganje za ponovno okužbo presadka in izboljšala preživetje bolnikov. Pri bolnikih z jeterno cirozo in aktivnim pomnoževanjem HBV je zdravljenje z lamivudinom pred presaditvijo in kombinacija lamivudina in HBIG trenutno najbolj učinkoviti način za preprečevanje okužbe presadka. Z nadaljnjimi raziskavami pa bo potrebno ugotoviti učinkovitost profilakse z nižjimi odmerki HBIG, danega bodisi intravensko ali intramuskularno, samega ali v kombinaciji s protivirusnimi zdravili.

Key words: Hepatitis B Immunoglobulin, Liver transplantation, Hepatitis B

Abstract. Outcome of orthotopic liver transplantation in patients with hepatitis B virus related chronic liver disease depends on prevention of allograft infection. Long-term prophylaxis with hepatitis B immunoglobulin has dramatically lowered the rate of reinfection and increased patient survival. Lamivudin treatment before transplantation and combination prophylaxis with lamivudin and HBIG post transplantation is currently the most effective strategy to prevent recurrence of HBV infection in HBV replicative patients with cirrosis. Future research should test new protocols using lower HBIG doses given intravenous or intramuscular alone or in combination with antiviral agents.

Uvod

Ocenjujejo, da je danes v svetu 360 milijonov ljudi okuženih z virusom hepatitisa B (HBV). Pri 25 do 33 odstotkih okuženih bo prišlo do razvoja jetrne ciroze ali hepatocelularnega karcinoma (HCC). Petinosemdeset odstotkov bolnikov s kompenzirano jeterno cirozo preživi pet let, po enem samem zapletu jetrne bolezni pa se preživetje zmanjša na 14 odstotkov. Letna zboleznost za HCC se pri kronično okuženih giblje med 0,2 do 0,6 odstotki in doseže dva odstotka pri bolnikih s cirozo (1).

Z razvojem imunosupresivnega zdravljenja in kirurških tehnik v zadnjih 20 letih je presaditev jeter postala preverjen in uspešen način zdravljenja bolnikov v napredovali fazi kroničnih jetrnih bolezni ali pa pri nenadni odpovedi poprej zdravih jeter (2).

Pred uvedbo učinkovite profilakse proti okužbi presadka s HBV so bili uspehi presaditve jeter majhni. V 80. letih je pri 80 % transplantiranih bolnikov prišlo do ponovitve bolezni v presadku in le polovica jih je preživela 2 leti (1). Zato je v začetku 90. let bila v mnogih centrih okužba s HBV relativna ali celo absolutna kontraindikacija za presaditev jeter (2).

Naravni potek hepatitisa B v presajenem organu je namreč značilno napadalnejši kot v jetrih imunsko zadostnega organizma. Ponovitev okužbe v presadku je odvisna od plazemske viremije pred presaditvijo ter od variant virusa. Pogostejša je pri bolnikih z aktivnim virusnim pomnoževanjem pred presaditvijo jeter.

Z uvedbo pasivne imunizacije s poliklonskimi hiperimunimi hepatitis B imunoglobulini (HBIG) so zmanjšali tveganje za ponovno okužbo presadka. Dodatno izboljšanje preživetja bolnikov pa so dosegli s kombinirano uporabo HBIG in lamivudina, ki je zmanjšala tveganje za ponovno okužbo presadka pod 10 %. Po uvedbi strategij za učinkovito preprečevanje ponovitve okužbe s HBV v presadku konec 80. let je bil uspeh presaditve jeter pri bolnikih s cirozo po hepatitisu B skoraj enak uspehu transplantacije jeter zaradi drugih bolezni, ki niso povezane z okužbo s HBV (1).

Enoletno in petletno preživetje bolnikov po presaditvi jeter sta 90–95 % in 65–80 % (2). V Združenih državah Amerike in Evropi presadijo jetra v 5–10 % pri bolnikih s kronično ali fulminantno HBV okužbo.

Mehanizem ponovne okužbe s HBV po presaditvi jeter

Do ponovne okužbe presadka s HBV pride zaradi takojšnje okužbe z virusnimi delci iz krvnega obtoka ali z virusnimi delci iz ekstrahepatičnih mest. Pri bolnikih, ki prejemajo HBIG, je ponovna okužba presadka posledica velikega sproščanja virusa iz ekstrahepatičnih mest, prenizkega titra zaščitnih protiteles proti plaščnemu antigenu (anti-HBs protiteles) ali pojava mutirane oblike virusa z mutacijo na mestu "a" determinante na plaščnem antigenu HBsAg (angl. *escape mutation*) (3). Ponovna okužba pri bolnikih, ki prejemajo HBIG in lamivudin pa je posledica kombinirane mutacije "a" determinante in mutacije na področju virusnega polimeraznega gena, imenovana YMMD, ki je odgovorna za odpornost virusa na zdravljenje z lamivudinom (4,5).

Preprečevanje ponovne okužbe s HBV Hepatitis B Imunoglobulin

Mehanizmi, s katerimi HBIG prepreči ponovno okužbo presadka, niso popolnoma poznani. Vezava nevtralizirajočih protiteles anti-HBs na virusne delce v serumu in tvorba imunskih kompleksov prepreči vstop virusa v presadek in nadzira horizontalno širjenje virusa znotraj jeter (6). Ena od hipotez predpostavlja, da HBIG zaščiti jetrne celice pred virusnimi delci, ki se sproščajo iz ekstrahepatičnih mest z blokado domnevnega receptorja za HBV. Ne glede na vpleteni mehanizem pa je dokazano, da je zaščita bolnikov pred ponovno okužbo presadka odvisna od odmerka HBIG (4). Z dokazom virusnega genoma HBV DNA v jetrih, plazmi in perifernih mononuklearnih celicah pri bolnikih na HBIG zaščiti brez prisotnega HBsAg pa so ugotovili, da s HBIG ne moremo doseči izkoreninjenja HBV (6).

Začetni poskusi uporabe HBIG med operacijo in v zgodnjem obdobju po presaditvi jeter niso bili uspešni, ker se je po prekinitvi HBIG zaščite pri večini bolnikov razvila ponovna okužba. Stopnja ponovitve okužbe se je značilno znižala z uporabo odmerkov HBIG, s katerimi so v krvi vzdrževali koncentracijo anti-HBs >100 IU/L vsaj 6 mesecev po presaditvi jeter.

V večini evropskih transplantacijskih centrov bolniki prejmejo 10.000 IU HBIG v anhepatični fazi in nato 10.000 IU HBIG dnevno šest zaporednih dni po opera-

ciji. Nato doživljensko prejemajo odmerke HBIG, s katerimi v krvi vzdržujejo koncentracijo anti-HBs >100 IU/L (4).

V Evropski multicentrični študiji so raziskovalci ugotovili, da dolgotrajna uporaba HBIG značilno zniža stopnjo ponovne okužbe s 75 % pri bolnikih brez profilakse ali s kratkotrajno profilakso na 33 % pri bolnikih s dolgotrajno profilakso. Ponovitev HBV okužbe je bila pogostejša pri cirozi zaradi HBV, kot pri cirozi zaradi dvojne okužbe s HBV in hepatitis D virusom (HDV) in fulminantni okužbi s HBV. Ponovitev okužbe je bila pogostejša tudi pri bolnikih z aktivnim pomnoževanjem virusa pred presaditvijo jeter in s prisotnostjo hepatitisa B e antigena (HBeAg) in HBV DNA v serumu (dokazane z molekularnimi metodami, ki ne temeljijo na verižni reakciji s polimerazo, občutljivost 10^5 kopij/ml). V obsežni raziskavi 284 HBsAg pozitivnih bolnikov, ki so jih spremljali 10 let, je prišlo do ponovitve HBV okužbe v 25,4 %, in sicer pri 56,5 % bolnikov s presajenimi jetri zaradi ciroze po hepatitisu B, pri 37,5 % transplantiranih zaradi fulminantne okužbe B delta, pri 15,5 % transplantiranih zaradi HDV ciroze in pri 0 % bolnikov, ki so potrebovali presaditev jeter zaradi fulminantne okužbe s HBV (4).

Pri bolnikih z aktivnim pomnoževanjem virusa v jetrih pred operacijo se je ponovna okužba s HBV razvila redkeje, če so prejemali večje odmerke HBIG, s katerimi so v krvi vzdrževali koncentracijo protiteles anti-HBs > 500 IU/L (4). V vrsti raziskav, v katerih so uporabljali visoke odmerke HBIG, poročajo o stopnji ponovitve okužbe v 16 do 35 %, vključno pri bolnikih, ki so imeli zaznavno HBV DNA pred presaditvijo jeter. Zaradi različne farmakokinetike med bolniki in pri bolniku priporočajo spremljanje koncentracije protiteles anti-HBs. Večina raziskav podpira intravensko uporabo HBIG.

Novije izkušnje s kombiniranimi protivirusnimi zdravili pa so ponovno usmerili pozornost na uporabo intramuskularnega HBIG. Raziskave so potrdile, da cenovno ugodna kombinacija zelo majhnih intramuskularnih odmerkov HBIG (400–1.560 IU mesečno) in lamivudinom (100–150 mg dnevno) učinkovito prepreči okužbo presadka pri bolnikih, ki so pred presaditvijo imeli zaznavno HBV DNA v krvi (1).

Varnost

Stranski učinki intravenske uporabe HBIG so redki in večinoma blagi. Opisani so primeri imunske reakcije. Stranski učinki se lahko preprečijo z infuzijo kortikosteroidov, antihistaminiki in počasno infuzijo HBIG. Slaba stran dolgotrajne uporabe HBIG so visoka cena zdravila, potreba po intravenski dajanju, potreba po spremljanju koncentracije anti-HBs protiteles in pojavljanje mutirane oblike virusa z mutacijo "a" determinante HBsAg, ki povzroči razvoj odpornosti virusa proti HBIG (4).

Protivirusna zdravila

Odkritje nukleozidnih analogov je še dodatno izboljšalo preprečevanje ponovne okužbe presadka. Lamivudin, oralni nukleozidni analog purina, ki močno zavira HBV polimerazo, ima odličen kratkotrajni učinek, saj v štirih tednih zavre pomnoževanje HBV DNA pri 62 do 100 % bolnikov. Njegovo učinkovitost pa omejuje pojav mutacije na področju HBV polimeraznega gena, imenovane YMMD, ki je odgovorna za odpornost virusa na zdravljenje z lamivudinom. Pri bolnikih se mutacije virusa pojavijo v prvem letu zdravljenja pri 20 odstot-

kih, po petih letih pa že pri 70 odstotkih zdravljenih. Ob uporabi lamivudina pred in po presaditvi jeter je bila stopnja ponovitve okužbe presadka po treh letih zdravljenja 40 % (4).

Villeneuve s sodelavci je spremljal 35 bolnikov z dekompenzirano jetrno cirozo in aktivnim pomnoževanjem virusa HBV, ki so dnevno prejeli 100–150 mg lamivudina. Stopnja razvoja odpornosti na lamivudin je bila 10 % po 1 letu zdravljenja in 25 % po 2 letih zdravljenja. Navedena raziskava in druge študije so potrdile, da uporaba lamivudina izboljša delovanje jeter pri bolnikih z dekompenzirano jetrno cirozo, pri 6 do 45 odstotkih pa pride celo do izginotja HBsAg (1,4). Čas uvedbe lamivudina pa ni popolnoma razjasnjen. Odvisen mora biti od bolnikovega kliničnega stanja. Bolniki z aktivnim pomnoževanjem virusa, ki so predvideni za presaditev jeter, naj prejmejo lamivudin 2–3 mesece pred presaditvijo. Vendar pa je težko predvideti čas operacije, razen v primeru živega dajalca organov. Navedeno trajanje zdravljenja zadošča, da dosežemo odsotnost HBV DNA in preprečimo razvoj odpornosti na lamivudin. Slabšanje jetrne funkcije in razvoj dekompenzacije narekujeta čimprejšnjo uvedbo lamivudina.

Novejši nukleotidni analog je adefovir dipivoksil, usmerjen proti virusnemu encimu reverzni transkriptazi, ki je učinkovit proti divjemu tipu virusa in YMMD mutanti. Značilno zmanjša koncentracijo serumske HBV DNA doseže klinično in laboratorijsko izboljšanje hepatitisa ter izboljša preživetje bolnikov, okuženih s proti lamivudinu odporno mutanto, bodisi pred transplantacijo bodisi po njej. Odpornost v drugem letu jemanja zdravila je dveodstotna. Trenutno je adefovir kot monoterapija ali v kombinaciji z lamivudinom in HBIG zadnja možnost za bolnike, okužene z virusom odpornim proti lamivudinu.

Kombinirana uporaba lamivudina in HBIG

Zaradi pojavljanja odpornih sevov HBV tako na monoterapijo s HBIG kot na lamivudin je trenutno najučinkovitejša profilaksa okužbe presadka kombinacija obeh. (1,8)

Njuno delovanje je videti sinergistično, saj lamivudin zavira pomnoževanje HBV DNA, zmanjšuje nastajanje HBs antigena in s tem zmanjšuje potrebo po HBIG. Po drugi strani pa vnašanje nevtralizacijskih HBIG zmanjšuje možnost za nastajanje mutant, odpornih proti lamivudinu. (1,8)

Bolniki, ki so predvideni za presaditev jeter in nimajo zaznavne HBV DNA v serumu, morajo prejeti HBIG v odmerku 10.000 IU dnevno 7 dni, vključno z anhepatičnim obdobjem, in nato ustrezne odmerke vsakih 6–8 tednov, da vzdržujemo koncentracijo anti-HBs protiteles v krvi > 100–150 IU/L. Pri tej skupini bolnikov ni dokazov za učinkovitost protivirusnega zdravljenja pred presaditvijo.

Bolniki z aktivnim pomnoževanjem virusa morajo pričeti zdravljenje z lamivudinom vsaj 4 tedne pred presaditvijo (razen v nujnih primerih). Pri bolnikih, ki razvijejo odpornost na lamivudin, je možno, da bodo odgovorili na zdravljenje z adefovinom. Izvedba presaditve jeter se priporoča, ko je koncentracija HBV DNA < 10⁵ kopij/ml in ni prisotne odpornosti zaradi mutacij virusa. Po presaditvi morajo bolniki prejeti HBIG v odmerku 10.000 IU dnevno 7 dni in nato ustrezne odmerke vsake 4 tedne, da vzdržujemo koncentracijo anti-HBs protiteles v krvi > 500 IU/L skupaj s protivirusnimi zdravili (lamivudin ali adefovir). Profilaksa s HBIG naj bo doživljenska, vendar po prvih letih lahko znižamo odmerke HBIG, da vzdržujemo koncentracijo anti-HBs protiteles v krvi 100 IU/L (3,5).

Novejši pristop k preprečevanju okužbe presadka s HBV v določenih skupinah je aktivna imunizacija po koncu profilaktične pasivne imunizacije s HBIG. Z njo so dosegli 40-mesečno zaščitno imunost s koncentracijo protiteles anti-HBs nad 10 IU/L pri 63 % cepljenih. V drugi raziskavi so s komercialnim cepivom ob dodatku adjuvansov dosegli koncentracijo protiteles nad 500 IU/L pri 88 % cepljenih. Aktivna imunizacija pa je bila opravljena le pri bolnikih, pri katerih je od presaditve preteklo več kot dve leti, z malo oslajbljenim imunskim odzivom in brez plazemske viremije pred transplantacijo (1,8).

Zaključek

V zadnjih 15 letih je bil dosežen velik napredek pri obravnavi bolnikov pred in po presaditvi jeter zaradi okužbe s HBV. Uspeh presaditve jeter pri bolnikih z dekompenzirano HBV jetrno cirozo je odvisen od preprečevanja ponovne okužbe presadka.

Hepatitis B imunoglobulin ima osredjo vlogo pri preprečevanju ponovne okužbe presadka. Dolgotrajna monoterapija s HBIG v visokih odmerkih učinkovito prepreči ponovno okužbo presadka pri bolnikih, ki nimajo prisotnega pomnoževanja virusa pred presaditvijo. Pri bolnikih z jetrno cirozo in aktivnim HBV pomnoževanjem je trenutno najučinkovitejša uporaba lamivudina pred in kombinacija lamivudina in HBIG po presaditvi jeter. Z nadaljnjimi raziskavami pa bo potrebno ugotoviti učinkovitost profilakse z nižjimi odmerki HBIG, da nega bodisi intravensko ali intramuskularno, samega ali v kombinaciji s protivirusnimi zdravili.

LITERATURA

1. Matičič M. Virusni hepatitis pri bolnikih po transplantaciji. In: Beovič B, Strle F, Čížman M, editors. Infektološki simpozij 2005 Okužbe pri transplantirancih Novosti v infektologiji Zbornik predavanj. Sekcija za kemoterapijo SZD. Ljubljana 2005: 139–50.
2. Berenguer M, Wright TL. Treatment of recurrence of hepatitis B in transplant patients. *J Hepatol* 2003; 39: S190–3.
3. Roche B, Samuel D. Liver transplantation for hepatitis B virus related liver disease: Indications, prevention of recurrence and results. *J Hepatol* 2003; 39: S181–9.
4. Samuel D. Management of Hepatitis B Liver Transplantation Patients. *Semin Liver Dis.* 2004; 24 Suppl 1: S55–62.
5. Roche B, Samuel D. Evolving strategies to prevent HBV recurrence. *Liver Transpl.* 2004; 10 Suppl 2: S74–85.
6. Terrault NA, Vyas G. Hepatitis B immune globulin preparations and use in liver transplantation. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 537–50.
7. Štepec S. Liver transplantation in patients with chronic viral hepatitis from clinical viewpoint. In: Ferlan-Marolt V, Luzar B, editors. Viral hepatitis Zbornik predavanj. XXXV Memorial meeting to professor Janez Plečnik. University of Ljubljana, Faculty of medicine, Institute of pathology. Ljubljana 2004: 268–73.
8. Markovič S. Disease recurrence after liver transplantation due to viral hepatitis. In: Ferlan-Marolt V, Luzar B, editors. Viral hepatitis Zbornik predavanj. XXXV Memorial meeting to professor Janez Plečnik. University of Ljubljana, Faculty of medicine, Institute of pathology. Ljubljana 2004: 284–9.

UPORABA HUMANIH ALBUMINOV V HEPATOLOGIJI

Matjaž Hafner

Izveček. Nastanek ascitesa in motenj delovanja ledvic pri bolniku s cirozo je končna posledica cirkulacijske odpovedi. Nimamo dokazov, ki bi potrjevali vlogo hipoalbuminemije in znižanega onkotskega tlaka pri njihovem nastanku. Klinični podatki zdravljenja ascitesa in ledvične odpovedi z infuzijami albuminov ne opravičujejo. Pač pa so infuzije albuminov učinkovite pri preprečevanju poslabšanja delovanja ledvic po obilni razbremenilni punkciji ascitesa in pri spontanem bakterijskem peritonitisu. Zdravljenje hepatorealnega sindroma s sočasnim dajanjem albuminov in vazokonstriktorskih zdravil skoraj povsem normalizira obtok in izboljša ledvično delovanje.

Abstract. The renal functional abnormalities and ascites formation in cirrhosis are the final consequence of circulatory dysfunction. There is no evidence to support a role of reduced vascular oncotic pressure due to hypoalbuminemia in their pathogenesis. The available clinical evidence does not support the use of albumin infusions for such indications. In contrast, albumin infusions are very effective in preventing the deterioration in renal function associated with large volume paracentesis or spontaneous bacterial peritonitis. Concomitant administration of albumin and vasoconstrictor drugs normalises almost completely circulatory function and improves renal function in patients with hepatorenal syndrome.

Uvod

Pri bolnikih z napredovalo jetrno boleznijo se pogosto srečamo z motnjami homeostaze telesnih tekočin. Kažejo se z nabiranjem zunajcelične tekočine v peritonealni votlini in intersticijskem tkivu. Že v prvi polovici 20. stoletja so nastanek ascitesa in edemov pripisali neravnovesju Starlingovih sil v sistemskih in v splahnihčnih kapilarah – povečanemu hidrostatskemu tlaku zaradi portalne hipertenzije in zmanjšanemu onkotskemu tlaku zaradi znižane koncentracije albuminov v serumu bolnikov z jetrno cirozo. Posledično pride do bega tekočine iz ožilja v intersticijski prostor (1). Kasnejše raziskave so pokazale, da imajo bolniki z jetrno cirozo in ascitesom pomembne motnje v obtoku, ki se kažejo z zmanjšanim sistemskim žilnim uporom in znižanjem arterijskega tlaka, nenormalno razporeditvijo krvnega volumna z zmanjšanim krožečim volumenom krvi ter s spodbujenimi vazokonstriktorskimi in antinatriuretičnimi mehanizmi (sistem renin-angiotenzin-aldosteron in simpatični živčni sistem) (2,3). Pri nekaterih jetrnih bolnikih so motnje v obtoku tako izrazite, da privedejo do resno okrnjene funkcije ledvic, kar označujemo kot hepatorealni sindrom (3,4). Že v preteklosti so bolnike z napredovalo jetrno cirozo in ascitesom zdravili z infuzijami albuminov (5). V zadnjem desetletju so raziskave potrdile varnost zdravljenja obilnega ascitesa s popolno paracentezo in nadomestitvijo albuminov (6). Visoki stroški in omejena dostopnost zahtevajo razmislek o smotrnosti in mestu tovrstnega nadomestnega zdravljenja (7).

Patogeneza ascitesa in ledvične odpovedi pri bolniku s cirozo: vloga motene hemodinamike

Poleg zadrževanja soli, ki je glavni dejavnik nastanka ascitesa pri bolnikih z jetrno cirozo, imajo tovrstni bolniki tudi zmanjšano sposobnost izločanja vode, kar vodi do dilucijske hiponatremije in vazokonstrikcije v ledvicah. Izrazita ledvična vazokonstrikcija pripelje do nastanka akutne ledvične odpovedi, t. i. hepatorenalnega sindroma (4). Raziskave zadnjih dveh desetletij so pokazale, da so pri bolnikih s cirozo vzrok nabiranju ascitesa in nastanku ledvične odpovedi motnje v hemodinamiki (8–10). Kažejo se z zmanjšanim sistemskim žilnim uporom, arterijsko hipotenzijo in povečanim minutnim volumnom srca. Skupni volumen krvi pri cirotikih v primerjavi z zdravimi ni zmanjšan, kot so menili pred desetletji, ampak je močno zvečan. Zmanjšanje skupnega sistema žilnega upora je posledica izrazite vazodilatacije v področju splahnika, medtem ko je žilni upor v področju ledvic, mišic in celo možganov povečan (8–10). Natančni mehanizmi, ki vodijo do nastanka splahnčne vazodilatacije, niso povsem pojasnjeni. Kaže, da se v pogojih portalne hipertenzije v področju splahnčnega žilja poveča lokalno izločanje vazodilatacijskih snovi, npr. dušikovega oksida in vazodilatacijskih peptidov (11,12). Zaradi splahnčne vazodilatacije pride do nenormalne razporeditve volumna krvi z zmanjšanim pretokom skozi srce, pljuča in osrednje arterije. To zaznajo arterijski baroreceptorji, ki sprožijo povečano izločanje vazokonstriktorskih in antinatriuretičnih snovi (npr. renina in vazopresina – antidiuretskega hormona), kar vodi po eni strani v zadrževanje soli, po drugi pa v zadrževanje vode v telesu (10). Tekočina se nabira predvsem v peritonealni votlini, ker je zaradi portalne hipertenzije filtracijska razlika tlakov v tem področju največja (13). Tudi hepatorenalni sindrom je patogenetsko povezan s sistemskimi motnjami obtoka – neozmotsko povečano izločanje vazopresina – antidiuretskega hormona povzroči konstrikcijo ledvičnega ožilja in zmanjšan pretok skozi ledvici. Ledvična odpoved v sklopu jetrne ciroze je zelo nevarna, ker močno poslabša napoved izida kronične jetrne bolezni (4).

Vloga albuminov pri zdravljenju ascitesa in ledvične odpovedi

Infuzije albuminov uporabljamo z dvojnimi namenoma: zmanjšati tvorbo ascitesa in edemov s tem, ko zvečamo onkotski tlak v mikrocirkulaciji, in izboljšati delovanje obtoka in ledvic s tem, ko povečamo krožeči volumen krvi (5). V patofizioloških raziskavah z večdnevnimi infuzijami albuminov kljub povečanju koncentracije albuminov v serumu in normaliziranju onkotskega tlaka niso uspeli zaustaviti tvorbe ascitesa (14). S tem so dokazali, da znižan onkotski tlak v obtoku ni odločilni dejavnik nastanka ascitesa pri bolnikih z jetrno cirozo.

Z raziskavami so proučevali tudi, kako uspešna so različna sredstva pri povečanju krožečega volumna krvi in s tem pri izboljšanju delovanja ledvic bolnikov z jetrno cirozo. V klinični praksi največ uporabljamo albumine, ker imajo večji onkotski potencial in daljši razpolovni čas kot sintetični nadomestki plazme (15). Ugotovili so, da z infuzijo albuminov res povečamo volumen krvi in zmanjšamo dejavnost sistemskih vazokonstriktorskih in antinatriuretičnih sistemov, kar ugodno vpliva na pretok skozi ledvice in na glomerulno filtracijo. Vendar se ugodni učinek omejuje le na tiste jetrne bolnike, ki imajo še ohranjeno ali le blago zmanjšano ledvično funkcijo, medtem ko pri bolnikih z ledvično odpovedjo težje stopnje pravega učinka ni (16–18). Kaže sicer, da z infuzijami albuminov zavremo antinatriuretični učinek sistema renin-angiotenzin-aldosteron, kar nekoliko poveča natriuretični učinek diuretikov (19). Vendar je ugodni učinek klinično premalo izražen, da bi opravičeval tovrstno kombinirano zdravljenje.

Rezultati kliničnih raziskav torej kažejo, da samo z albumini pri bolnikih z jetrno cirozo ne uspemo pozdraviti obtočnih motenj in izboljšati ledvičnega delovanja. Menili so, da je morda vzrok v naglem prehodu albuminov iz žilnega prostora v intersticijsko tkivo, kar naj bi preprečilo izdatnejše povečanje celotnega plazminega volumna (20). Vendar se zdi ta razlaga netočna, ker tudi s trajno infuzijo albuminov ne pride do izboljšanja motene hemodinamike (16). Kaže, da so hemodinamske motnje predvsem posledica izjemne vazodilatacije v splahnličnem obtoku in da samo z dodatnim volumnom plazme ne moremo povečati krožečega volumna krvi (21). Temu v prid govori dejstvo, da nam v zadnjem času uspe izboljšati hemodinamiko in ledvično delovanje s kombiniranim zdravljenjem z vazokonstriktorskimi zdravili in albumini (22).

Vloga albuminov pri preprečevanju hemodinamskih zapletov in ledvične odpovedi pri jetrnih bolnikih z ascitesom

Spremembe v hemodinamiki, ki vplivajo na zmanjšanje krožečega volumna krvi in s tem na ledvično delovanje pri cirotičnih bolnikih z ascitesom, niso nespremenljiva motnja. Na njihovo poslabšanje najbolj vplivata dve okoliščini: razbremenilna paracenteza velike količine ascitesa in spontani bakterijski peritonitis, ki je pogost infektivni zaplet pri bolnikih z ascitesom.

Po odstranitvi velike količine tekočine pri ascitesu pride do spodbude sistemskih vazokonstriktorskih in antinatriuretičnih mehanizmov, kar se odrazi v zmanjšanem pretoku skozi ledvica in zadrževanju vode v telesu s posledično ledvično odpovedjo in dilucijsko hiponatremijo (6,23,24). Oba zapleta, ki sta povezana z veliko smrtnostjo, uspešno preprečimo z infuzijo albuminov, s katero povečamo volumen plazme. Ob obilnejši paracentezi z odstranitvijo več kot 5 L ascitesa vedno dodamo **8 g albuminov na vsak liter odstranjenega ascitesa** (6,23,24).

Drugi zaplet, ki močno poslabša že sicer moten obtok pri bolniku z jetrno cirozo in ascitesom, je spontani bakterijski peritonitis. To je spontana okužba ascitesa z intestinalnimi bakterijami, ki s translokacijo preidejo črevesno steno (25). Ob okužbi se v ascitesu in plazmi poveča količina vazodilatacijskih citokinov. Antibiotično zdravljenje okužbe ne vpliva na hemodinamske motnje, zato je smrtnost bolnikov kljub tovrstnemu zdravljenju velika (26,27). Kaže, da infuzija albuminov (**1,5 g/kg telesne teže ob postavitvi diagnoze spontani bakterijski peritonitis in 1 g/kg po dveh dneh**) v kombinaciji z običajnim antibiotičnim zdravljenjem prepreči nastanek hemodinamskih zapletov in ledvične odpovedi ter izboljša napoved izida zapleta (28).

Vloga albuminov pri zdravljenju hepatorenalnega sindroma

Hepatorenalni sindrom je skrajni izraz hemodinamskih motenj pri bolniku z jetrno cirozo in ascitesom (4,9,10). Za ta zaplet so značilni znižan srednji arterijski tlak, izrazito povečana dejavnost vazokonstriktorskih mehanizmov (renin-angiotenzin in simpatični živčni sistem, antidiuretski hormon in endotelin) ter vazokonstrikcija v vseh delih telesa, razen v področju prebavil. Vazokonstrikcija v ledvicah povzroči oligurično ledvično odpoved. S povečanjem volumna plazme z albumini je sicer mogoče doseči izboljšanje hemodinamskih kazalcev, toda povečanje ledvičnega pretoka in glomerulne filtracije je klinično nepomembno (4,29). Podobno nezadovoljiv je učinek, če hepatorenalni sindrom zdravimo samo z vazokonstriktorskimi zdravili (ornipresin, midodrin, terlipresin) (4,29–31). Klinične raziskave zadnjih let pa so pokazale, da s kombinacijo vazokonstrikcije z vazopresinskimi analogi in povečanja volumna plazme z albumini dosežemo dolgotrajno izboljšanje hemodinamike in s tem ledvičnega

delovanja. **Prvi dan uporabimo albumin v odmerku 1 g/kg telesne teže, v naslednjih dneh pa 20–50 g dnevno;** istočasno bolnik prejema enega od vazokonstriktorskih zdravil (22,32).

Sklep

Čeprav je zdravljenje zapletov napredovale jetrne bolezni z infuzijami albuminov precej razširjeno, je klinični učinek tovrstnega zdravljenja nepomemben in se omejuje na bolnike, pri katerih je uspešno tudi običajno konvencionalno zdravljenje. Indikacije za zdravljenje z albumini je zato potrebno zožiti in zdraviti le tiste skupine bolnikov, pri katerih je po rezultatih kliničnih raziskav tovrstno zdravljenje nedvomno učinkovito. Sedaj so to bolniki z razbremenilno punkcijo velikega volumna ascitesa in bolnikov s spontanim bakterijskim peritonitisom. Z infuzijo albuminov pri obeh skupinah bolnikov preprečimo nastanek hemodinamskih motenj in odpovedi ledvic. Ko pa hemodinamske motnje nastopijo, jih samo z albumini ne moremo več pozdraviti. V takem primeru učinkovito normaliziramo hemodinamiko in izboljšamo ledvično delovanje s hkratnim zdravljenjem z albumini in vazokonstriktorskimi zdravili.

LITERATURA

1. Witte MH, Witte CL, Dumont AE. Progress in liver disease: physiological factors involved in the causation of cirrhotic ascites. *Gastroenterology* 1971; 61: 742–50.
2. Abelman WH. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: A historical perspective. *Hepatology* 1994; 20: 1356–8.
3. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23: 164–76.
4. Gines P, Guevara M, Arroyo V, Rodes J. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003; 362: 1819–27.
5. Runyon BA. Historical aspects of treatment of patients with cirrhosis and ascites. *Semin Liver Dis* 1997; 17: 163–75.
6. Arroyo V, Sort P, Gines P, Planas R. Treatment of ascites by paracentesis. In: Arroyo V, Gines P, Rodes J, Schrier RW, eds. *Ascites and Renal Dysfunction in Liver Disease*. Malden: Blackwell Publishing, 2005; 463–79.
7. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998; 317: 235–40.
8. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, et al. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8: 1151–7.
9. Schrier RW, Neiderberger M, Weigert A, Gines P. Peripheral arterial vasodilation: determinant of functional spectrum of cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1994; 14: 14–22.
10. Gines P, Schrier RW. The arterial vasodilation hypothesis of ascites formation. In: Arroyo V, Gines P, Rodes J, Schrier RW, eds. *Ascites and Renal Dysfunction in Liver Disease*. Malden: Blackwell Publishing, 2005; 411–30.
11. Martin PY, Gines P, Schrier RW. Nitric oxide as a mediator of haemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med* 1998; 339: 533–41.
12. Bosch J, Garcia-Pagan JC. The splanchnic circulation in cirrhosis. In: Arroyo V, Gines P, Rodes J, Schrier RW, eds. *Ascites and Renal Dysfunction in Liver Disease*. Malden: Blackwell Publishing, 2005; 330–50.
13. Harris NR, Granger N. Alterations of hepatic and splanchnic microvascular exchange in cirrhosis: local factors in the formation of ascites. In: Arroyo V, Gines P, Rodes J, Schrier RW, eds. *Ascites and Renal Dysfunction in Liver Disease*. Malden: Blackwell Publishing, 2005; 351–64.
14. Wilkinson P, Sherlock S. The effect of repeated albumin infusions in patients with cirrhosis. *Lancet* 1962; ii: 1125–9.
15. Roberts JS, Bratton SL. Colloid volume expanders. Problems, pitfalls and possibilities. *Drugs* 1998; 55: 621–30.
16. McCloy RM, Baldus WP, Maher FT, Summerskill WHJ. Effects of changing plasma volume, serum albumin concentration, and plasma osmolality on renal function in cirrhosis. *Gastroenterology* 1967; 53: 229–39.
17. Wong PY, Carroll RE, Lipinsky TL, Capone RR. Studies on renin-angiotensin-aldosterone system in patients with cirrhosis and ascites: effect of saline and albumin infusion. *Gastroenterology* 1979; 77: 1171–6.
18. Angeli P, Albino G, Carraro P, et al. Cirrhosis and muscle cramps: evidence of a causal relationship. *Hepatology* 1996; 23: 264–73.
19. Gentilini P, Cassini-Raggi V, DiFiori G, et al. Albumin improves the response to diuretics in patients with cirrhosis and ascites: results of a randomized controlled trial. *J Hepatol* 1999; 30: 639–45.
20. Henriksen JH, Winkeir K. Transvascular escape rate of albumin in cirrhosis, and its possible role in the formation of ascites. *Scand J Gastroenterol* 1977; 12: 877–84.
21. Moller S, Bendtsen F, Henriksen JH. Effect of volume expansion on systemic hemodynamics and central and arterial blood volume in cirrhosis. *Gastroenterology* 1995; 109: 1917–25.
22. Uriz J, Gines P, Carenas A, et al. Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2000; 33: 43–8.
23. Gines P, Tito LI, Arroyo V, et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988; 84: 1492–502.
24. Gines A, Fernandez-Esparrach G, Monescillo A, et al. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 1996; 111: 1002–10.
25. Navasa M, Rimola A, Rodes J. Bacterial infections in liver disease. *Semin Liver Dis* 1997; 17: 323–33.
26. Follo A, Llovet JM, Navasa M, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994; 20: 1495–501.
27. Navasa M, Follo A, Filella X, et al. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis: relationship with the development of renal impairment and mortality. *Hepatology* 1998; 20: 819–20.
28. Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; 341: 403–9.
29. Arroyo V, Bataller R, Guevara M. Treatment of hepatorenal syndrome. In: Arroyo V, Gines P, Rodes J, Schrier RW, eds. *Ascites and Renal Dysfunction in Liver Disease*. Malden: Blackwell Publishing, 2005; 492–510.

30. Moreau R, Durand F, Poynard T, et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2002; 122: 923–30.
31. Angeli P, Volpin R, Piovani D, et al. Acute effects of the oral administration of midodrine, an alpha-adrenergic agonist, on renal hemodynamics and renal function in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1998; 28: 937–43.
32. Ortega R, Gines P, Uriz J, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective nonrandomized study. *Hepatology* 2002; 36: 941–8.

ZAKONSKE OSNOVE HEMOVIGILANCE

Irena Bricl

Uvod

Hemovigilanca obsega zaznavo, pridobivanje in analizo informacij o neželenih in nepričakovanih učinkih transfuzije. Lahko nam da uporabne podatke o obolevnosti, povezani s transfuzijo, in nam poda smernice in potrebne ukrepe za preprečevanje posameznih incidentov.

Čeprav je večina sistemov hemovigilance naravnana na opazovanje neželenih učinkov pri prejemniku transfuzije, moramo upoštevati, da obseg hemovigilance pokriva celoten proces zdravljenja s krvjo – od izbire dajalca do prejemnika transfuzije. Neželeni učinki se lahko pojavijo na kateri koli stopnji transfuzije.

Pogoji za vzpostavitev sistema hemovigilance so opredeljeni s strani odgovornih struktur oblasti. Sistem mora zajeti vse povezave med bolnišnicami, transfuzijsko službo in odgovornimi strukturami oblasti. Sledenje komponent krvi zagotavljamo tako, da je vedno možno prepoznati določenega bolnika, ki je komponento prejel, in obratno, da je možno identificirati vse dajalce, udeležene pri transfuziji komponent.

Poročilo o neželenih učinkih zdravljenja s transfuzijo mora biti enotno v vseh pogojih in v vseh ustanovah, ki so povezane v sistemu hemovigilance. Enovitost ne zajema le enotnega obrazca za sporočanje, temveč tudi skupni izobraževalni program. Vsa poročila je potrebno skrbno analizirati. Poročila natančno definirajo tudi odpoklic potencialno okuženih odvzemov.

Pregled uradnih aktov, ki opredeljujejo in urejajo sistem hemovigilance

Naziv dokumenta	Datum objave	Naslov elektronske povezave
Zakon o preskrbi s krvjo (ZPKrv)	UL RS 52/2000, 13. junija 2000	http://www.uradni-list.si/1/objava.jsp?urlid=200052&stevilka=2449
Pravilnik o veljavnosti Priporočila o pripravi, uporabi in zagotavljanju kakovosti komponent krvi	UL RS 64/2002, 19. julija 2002	http://www.uradni-list.si/1/objava.jsp?urlid=200264&stevilka=3078
DIREKTIVA 2002/98/ES EVROPSKEGA PARLAMENTA IN SVETA o določitvi standardov kakovosti in varnosti za zbiranje, preskušanje, predelavo, shranjevanje in razdeljevanje človeške krvi in komponent krvi ter o spremembi Direktive 2001/83/ES	8. februarja 2003	http://europa.eu.int/eur-lex/lex/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32002L0098:EN:HTML http://europa.eu.int/eur-lex/sl/dd/docs/2002/32002L0098-SL.doc
DIREKTIVA KOMISIJE 2005/61/ES o izvajanju Direktive Evropskega parlamenta in Sveta 2002/98/ES glede zahtev po sledljivosti in obveščanju o hudih neželenih reakcijah in dogodkih	30. septembra 2005	http://europa.eu.int/eur-lex/lex/LexUriServ/site/sl/oj/2005/l_256/l_25620051001sl00320040.pdf

Zakonske osnove hemovigilance v Sloveniji in EU

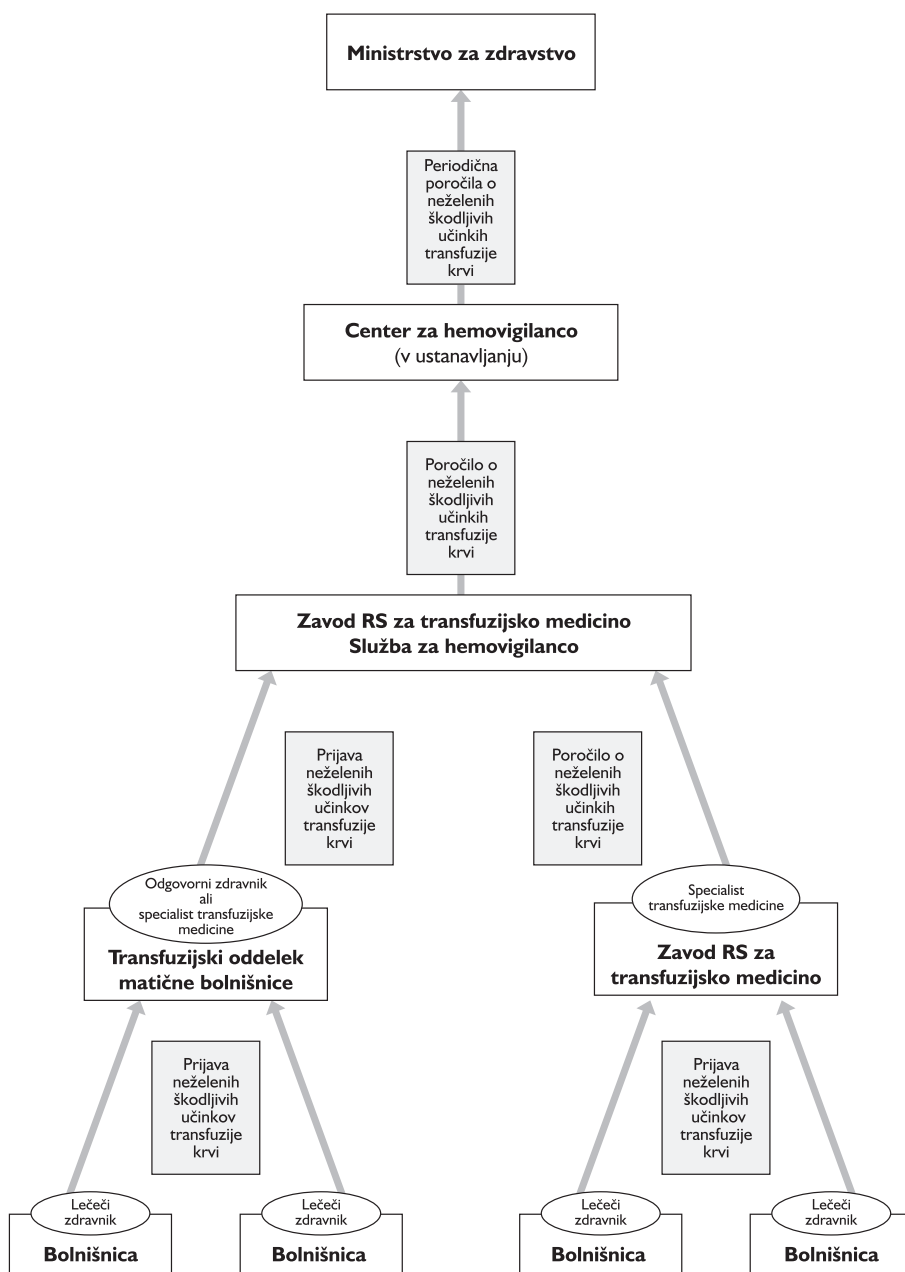
Prvi je hemovigilanco uradno opredelil Zakon o preskrbi s krvjo iz leta 2000, in sicer v 36. členu, ki govori o obveščanju v primeru neželenih škodljivih učinkov transfuzije in o podatkih, ki jih mora obvestilo vsebovati.

Hemovigilanca bolj natančno opredeljuje Direktiva 2002/98/ES iz leta 2003, ki je obvezna za vse države članice Evropske unije. Opredeljuje pojma "hud neželeni dogodek" in "huda neželena reakcija". Podrobno opredeljuje hemovigilanco v svojem 14. členu (*Sledljivost*) in 15. členu (*Obvestilo o hudih neželenih reakcijah in dogodkih*). Posebno natančno Direktiva opredeljuje sledljivost krvi od dajalca do prejemnika. Pomembna je zahteva, da mora biti za vso kri, ki je morada uvožena iz tretjih držav (zunaj EU), zagotovljena enaka raven sledljivosti. Sledi zahteva po enotnem sistemu označevanja krvi in komponent krvi, ki je natančno opredeljen. Podatke je potrebno v skladu z Direktivo hraniti najmanj 30 let. Naslednji člen se nanaša predvsem na obveščanje o hudih neželenih dogodkih in hudih neželenih reakcijah in o nujnosti izdelanih postopkov o umiku iz razdeljevanja tiste krvi ali komponent krvi, na katere se nanaša obvestilo o reakciji oz. učinku. Vse hude neželene dogodke in reakcije je treba priglasiti v skladu s postopkom in predpisanim obrazcem za prijavo.

Direktiva 2005/61/ES o izvajanju Direktive Evropskega parlamenta in Sveta 2002/98/ES glede zahtev po sledljivosti in obveščanju o hudih neželenih reakcijah in dogodkih (t. i. "hčerinska direktiva") je bila objavljena 30. septembra 2005, vsaka od držav članic EU pa jo je dolžna najkasneje do 31. avgusta 2006 prenesti v svojo nacionalno zakonodajo. Od vseh do sedaj objavljenih pravnih aktov ravno ta Direktiva najbolj natančno ureja področje sledljivosti krvi in obveščanje o hudih neželenih reakcijah in dogodkih. Predpisuje tudi obrazec za zapisovanje podatkov o sledljivosti, obrazec za hitro obveščanje o sumu na hude neželene reakcije ali dogodke in potrjevanje hudih neželenih reakcij ali dogodkov ter stopnjo povezanosti med transfuzijo krvi oz. komponente krvi in neželena reakcijo ali dogodkom. Prav tako predpisuje tudi obrazec za letno poročanje o hudih neželenih reakcijah in dogodkih pri zdravljenju s krvjo. Novost je predvsem sledljivost, ki pomeni možnost (in tudi dolžnost) izslediti vsako posamezno enoto ali komponento krvi, in sicer od krvodajalca do končnega uporabnika oz. prejemnika. Te podatke je potrebno v skladu s to Direktivo hraniti 30 let. Države članice EU morajo zagotoviti, da imajo ustanove, kjer poteka transfuzija, postopke za hranjenje podatkov o transfuzijah in da nemudoma obveščajo transfuzijske ustanove o kakršnih koli hudih neželenih reakcijah, ki jih opazijo pri prejemniku med transfuzijo krvi ali po njej. Prav tako je potrebno zagotoviti, da imajo transfuzijske ustanove in bolnišnične krvne banke vzpostavljene postopke, po katerih hranijo zapise o hudih neželenih dogodkih, ki lahko vplivajo na kakovost ali varnost krvi in komponent krvi.

Države članice morajo do 30. junija vsakega naslednjega leta Komisiji predložiti letno poročilo za preteklo leto. Zagotoviti so dolžne tudi to, da pristojni organi v državah članicah posredujejo drug drugemu informacije in zagotovijo, da se kri in komponente krvi, za katere je znano ali se sumi, da niso ustrezne, umaknejo iz uporabe in odstranijo.

Prikaz predpisanih poti obveščanja o neželenih škodljivih učinkih transfuzije



Predpisani obrazci za poročanje o neželenih reakcijah ali dogodkih ob transfuziji krvi in komponent krvi

L 256/36

SL

Uradni list Evropske unije

1.10.2005

PRILOGA II

OBVEŠČANJE O HUDIH NEŽELENIH REAKCIJAH

DEL A

Obrazec za hitro obveščanje o sumu na hude neželene reakcije

Ustanova, ki poroča

Identifikacija poročila

Datum poročanja (leto, mesec, dan)

Datum transfuzije (leto, mesec, dan)

Starost in spol prejemnika

Datum hude neželene reakcije (leto, mesec, dan)

Huda neželena reakcija je povezana:

- S polno krvjo
- Z eritrociti
- S trombociti
- S plazmo
- Drugo (navedite).

Vrsta hudih neželenih reakcij:

- Imunska hemoliza zaradi neskladja v krvnih skupinah ABO
- Imunska hemoliza zaradi drugih aloprotiteles
- Neimunska hemoliza
- S transfuzijo prenešana bakterijska okužba
- Anafilaksija / Preobčutljivost
- S transfuzijo povezana akutna okvara pljuč
- S transfuzijo prenešana okužba s HBV
- S transfuzijo prenešana okužba s HCV
- S transfuzijo prenešana okužba s HIV-1/2
- S transfuzijo prenešana virusna okužba, drugo (navedite)
- S transfuzijo prenešana okužba s parazitom malarije
- S transfuzijo prenešana okužba s parazitom, drugo (navedite)
- Posttransfuzijska purpura
- Bolezen presadka proti gostitelju
- Druge hude reakcije (navedite).

Stopnja povezanosti med transfuzijo in neželenimi reakcijami (NO, 0-3)

DEL B

Hude neželene reakcije – stopnja povezanosti med transfuzijo in neželenimi reakcijami

Ocenjevanje stopnje povezanosti med transfuzijo in hudimi neželenimi reakcijami

Stopnja		Obrazložitev
NO	Ni ocenljivo	Kadar obstaja premalo podatkov za oceno povezanosti med transfuzijo in hudimi neželenimi reakcijami.
0	Izključeno	Kadar obstaja prepričljiv, nedvomen dokaz o tem, da je mogoče pripisati neželene reakcije drugim vzrokom.
	Malo verjetno	Kadar obstaja jasen dokaz o tem, da je neželena reakcijo mogoče pripisati drugim vzrokom, ne krvi ali komponentam krvi.
1	Možno	Kadar je dokaz o pripisovanju neželene reakcije krvi ali komponentam krvi ali drugim vzrokom nejasen.
2	Verjetno	Kadar obstaja jasen dokaz o tem, da je neželena reakcijo mogoče pripisati krvi ali komponentam krvi.
3	Nedvomno	Kadar obstaja prepričljiv, nedvomen dokaz o tem, da je neželena reakcija posledica transfuzije krvi ali komponente krvi.

DEL C

Obrazec za potrjevanje hudih neželenih reakcij

Ustanova, ki poroča

Identifikacija poročila

Datum potrditve (leto, mesec, dan)

Datum hude neželene reakcije (leto, mesec, dan)

Potrditev hude neželene reakcije (da/ne)

Stopnja povezanosti med transfuzijo in neželenimi reakcijami (NO, 0-3)

Sprememba vrste hude neželene reakcije (da/ne)

Če je odgovor da, obrazložite

Klinični izid (če je znan):

- Popolna ozdravitev
- Manjše posledice
- Hude posledice
- Smrt.

DEL D

Obrazec za letno obveščanje o hudih neželenih reakcijah

Ustanova za poročanje

Obdobje poročanja

Ta tabela se nanaša na:		Število izdanih enot (skupno število izdanih enot z danim številom komponent krvi)					
<input type="checkbox"/> polno kri <input type="checkbox"/> eritrociti <input type="checkbox"/> trombociti <input type="checkbox"/> plazmo <input type="checkbox"/> drugo (za vsako komponento uporabite drugo tabelo).		Število prejemnikov transfuzije (skupno število prejemnikov s številom prejetih komponent krvi) (če obstajajo podatki)					
		Število transfundiranih enot (skupno število komponent krvi (enot), uporabljenih za transfuzijo v obdobju poročanja) (če obstajajo podatki)					
		Skupno število poročil	Število hudih neželenih reakcij po potrditvi s stopnjo povezanosti od 0 do 3 (glej Prilogo IIA)				
		Število smrtnih primerov	Ni mogoče oceniti	Stopnja 0	Stopnja 1	Stopnja 2	Stopnja 3
Imunska hemoliza	Zaradi neskladja v krvnih skupinah ABO	Skupaj					
		Smrti					
	Zaradi drugih aloprotiteles	Skupaj					
		Smrti					
Neimunska hemoliza		Skupaj					
		Smrti					
S transfuzijo prenešana bakterijska okužba		Skupaj					
		Smrti					
Anafilaksija/Preobčutljivost		Skupaj					
		Smrti					
S transfuzijo povezana akutna okvara pljuč		Skupaj					
		Smrti					
S transfuzijo prenešana virusna okužba	HBV	Skupaj					
		Smrti					
	HCV	Skupaj					
		Smrti					
	HIV-1/2	Skupaj					
		Smrti					
	Drugo (navedite)	Skupaj					
		Smrti					
S transfuzijo prenešana okužba s parazitom	Malaria	Skupaj					
		Smrti					
	Drugo (navedite)	Skupaj					
		Smrti					

Posttransfuzijska purpura	Skupaj					
	Smrti					
Bolezen presadka proti gostitelju	Skupaj					
	Smrti					
Druge hude reakcije (<i>navedite</i>)	Skupaj					
	Smrti					

PRILOGA III

OBVEŠČANJE O HUDIH NEŽELENIH DOGODKIH

DEL A

Obrazec za hitro obveščanje o hudih neželenih dogodkih

Ustanova, ki poroča				
Identifikacija poročila				
Datum poročanja (leto, mesec, dan)				
Datum hudega neželenega dogodka (leto, mesec, dan)				
Hudi neželen dogodek, ki lahko vpliva na kakovost in varnost komponente krvi zaradi nepravilnosti pri:	Specifikacija			
	Napaka izdelka	Napaka v opremi	Človeška napaka	Drugo (navedite)
zbiranjju polne krvi				
aferezi				
testiranjju dajalcev				
predelavi				
skladiščenjju				
razdeljevanjju				
materialih				
drugo (navedite)				

DEL B

Obrazec za potrjevanje resnih neželenih dogodkov

Ustanova, ki poroča	
Identifikacija poročila	
Datum potrditve (leto, mesec, dan)	
Datum hudega neželenega dogodka (leto, mesec, dan)	
Analiza izvirnega vzroka (podrobnosti)	
Sprejeti korektivni ukrepi (podrobnosti)	

DEL C

Obrazec za letno obveščanje o resnih neželenih dogodkih

Ustanova, ki poroča				
Obdobje poročanja		od 1. januarja do 31. decembra (leto)		
Skupno število enot predelane krvi in komponent krvi:				
Hud neželen dogodek, ki je vplival na kakovost in varnost komponente krvi zaradi nepravilnosti pri:	Skupno število	Specifikacija		
		Napaka izdelka	Napaka v opremi	Človeška napaka
zbiranjju polne krvi				
aferezi				
testiranjju dajalcev				
predelavi				
skladiščenjju				
razdeljevanjju				
materialih				
drugo (navedite)				

LITERATURA

1. Zakon o preskrbi s krvjo (ZPKrv). UL RS 52/2000, 13. 6. 2000
2. Pravilnik o veljavnosti Priporočila o pripravi, uporabi in zagotavljanju kakovosti komponent krvi. UL RS 64/2002, 19. 7. 2002
3. DIREKTIVA 2002/98/ES EVROPSKEGA PARLAMENTA IN SVETA o določitvi standardov kakovosti in varnosti za zbiranje, preskušanje, predelavo, shranjevanje in razdeljevanje človeške krvi in komponent krvi ter o spremembi Direktive 2001/83/ES. Uradni list Evropske unije, 8. 2. 2003
4. DIREKTIVA KOMISIJE 2005/61/ES o izvajanju Direktive Evropskega parlamenta in Sveta 2002/98/ES glede zahtev po sledljivosti in obveščanju o hudih neželenih reakcijah in dogodkih. Uradni list Evropske unije, 30. 9. 2005

HEMOVIGILANCA PRI NAS

Marjeta Potočnik

Ključne besede: transfuzija krvi, neželeni učinki transfuzije, hemovigilanca, varnost transfuzije

Izvleček – Izhodišča: Do konca leta 2002 smo v Sloveniji vzpostavili osnovne pogoje za zbiranje podatkov o neželenih učinkih transfuzije v sistemu hemovigilance.

Metode. Zbrali smo podatke o prijavljenih neželenih učinkih transfuzije v letih 2002–2004.

Rezultati. Med 306 zbranimi poročili o neželenih učinkih transfuzije prevladujejo alergične in nehemolitične vročinske reakcije. Poročila o nekaterih manj pogostih reakcijah (hemoliza, pljučni edem, anafilaktične reakcije) so bila poslana, za nekatere pa jih ni (PTP, TRALI).

Zaključki. Sistem hemovigilance v Sloveniji še dograjujemo. Od dobrega delovanja bolnišničnih transfuzijskih odborov in sodelovanja med kliniki in transfuziologi pričakujemo tudi izboljšanje delovanja sistema hemovigilance, to je poročanje o neželenih učinkih transfuzije, napačnih transfuzijah in skorajšnjih napakah in o uvedbi ukrepov, ki bodo prispevali k večji varnosti transfuzije.

Key words: blood transfusion, adverse transfusion events, haemovigilance, transfusion safety

Abstract – Background. Some basic requirements for the implementation of data collection in the haemovigilance system in Slovenia were put in place before the end of 2002.

Methods. Reports on transfusion adverse events were collected in the years 2002–2004.

Results. There were 306 reports on transfusion adverse events collected and allergic and nonhaemolytic fever reactions prevailed. There were reports on less frequent reactions too (haemolysis, pulmonary oedema, anaphylactic reactions), but reports of some categories of reactions were missing (PTP, TRALI).

Conclusions. We are building up the haemovigilance system in Slovenia. Good work of hospital transfusion committees and cooperation of clinicians and transfusiologists is expected to improve functioning of the haemovigilance system, reporting transfusion adverse events, incorrect blood transfusions and near miss events and promote implementation of measures for better safety of blood transfusion.

Uvod

Uporaba vsakega zdravila je povezana s tveganjem neželenih učinkov in transfuzija krvi prav tako. V zadnjih desetletjih je bilo za varnost transfuzije veliko narejenega (izbira krvodajalcev, predelava krvi, laboratorijsko testiranje, uvajanje sistema kakovosti ...), ob tem pa se še vedno sprašujemo, kako varna je transfuzija krvi, kolikšno je tveganje, da pride do neželenega učinka transfuzije (NUT), in kako to tveganje še zmanjšati z uvedbo dodatnih ukrepov. Pri iskanju odgovora nam nudi oporo sistem hemovigilance. Prvi so ga začeli vzpostavljati v Franciji in Veliki Britaniji (1), priporoča ga Svet Evrope (2), Evropska skupnost (ES) pa ga je predpisala vsem svojim članicam (3). Za Slovenijo je postalo obvezno poročanje o neželenih učinkih transfuzije po sprejemu Zakona o preskrbi s krvjo (4).

V prispevku so prikazani podatki o sporočenih NUT v letih 2002–2004, s poudarkom na letu 2004. V prihodnosti jih bomo dopolnili s podatki o napačnih transfuzijah, skorajšnjih napakah in senzibilizacijah po transfuziji krvi. Podatke o neželenih učinkih zdravil iz krvi obravnava farmakovigilanca.

Metode

Na podlagi slovenskega Zakona o preskrbi s krvjo in Priporočil Evropskega sveta smo postavili osnove za delovanje sistema hemovigilance: določene vrste podatkov o neželenih učinkih transfuzije, ki jih zbiramo v sistemu hemovigilance, obrazci za standardizirano poročanje, poti poročanja, bolnišnični transfuzijski odbori.

1. Podatki o vrstah neželenih učinkov transfuzije, ki jih zbiramo v sistemu hemovigilance.

Zbiramo lahko podatke o vseh neželenih učinkih, katerih nastanek je kakor koli povezan s transfuzijsko dejavnostjo. Podatki, ki se nanašajo na prejemnika krvi in krvni pripravek, so: takojšnja reakcija med transfuzijo (hemoliza, nehemolitična vročinska reakcija, izpuščaj, urtikarija, anafilaktični šok, bakterijska okužba, akutna okvara pljuč), odloženi neželeni učinki transfuzije (hemoliza, akutna reakcija presadka proti gostitelju, potransfuzijska purpura, zvišanje ALT, hemokromatoza itn.), prenos virusov ali napačno dana komponenta krvi.

V sistemu hemovigilance moramo imeti tudi pravila za hitro sporočanje, če gre za dogodke, ki so vezani na več posameznikov, in za hujša tveganja, npr. prenos virusov ali bakterij ali nevarnost transfuzije ABO neskladnega krvnega pripravka (2).

2. Obrazci za standardizirano poročanje

Obrazec za prijavljanje NUT, pripravljen v sklopu novih naročilnic za kri in laboratorijske preiskave je obenem naročilnica za preiskave ob NUT. Navedeni so podatki, ki jih zahteva obrazec za poročanje o NUT. Glavna razlika je v tem, da je v prijavi prejemnik transfuzije naveden z vsemi podatki za identifikacijo, v obrazcu poročila pa je anonimen, navedene so le začetnice in datum rojstva. Obrazec je pripravljen po vzorcu obrazca, ki ga uporabljajo druge države Evropske skupnosti in je bil objavljen v Pravilniku (5,6). Le s takim načinom poročanja lahko zberemo podatke, ki so primerljivi tako v državi kot med državami.

3. Poti poročanja

Ob pojavu NUT zdravnik, ki je NUT zaznal, v obrazcu za prijavo označi ustrezna polja in ga pošlje transfuzijski službi: Zavodu RS za transfuzijsko medicino (ZTM), transfuzijskemu oddelku v bolnišnici oz. laboratoriju, ki je opravil predtransfuzijsko testiranje. Odgovorni zdravnik na navedenih mestih presodi o nadaljnjem postopanju ali je potrebno opraviti transfuziološke ali druge preiskave, ali obstoji nevarnost, da bi prišlo do NUT pri še kakšnem bolniku, in ali so potrebni še kakšni drugi ukrepi. Glede na klinično stanje in problematiko sodeluje pri nadaljnjem zdravljenju. V najkrajšem času pripravi poročilo o NUT in ga pošlje Službi za svetovanje uporabnikom komponent krvi na ZTM. Služba za svetovanje uporabnikom komponent krvi na ZTM zbira poročila iz cele države in jih posreduje ustrezni službi na Ministrstvu za zdravje (Center za hemovigilanco v ustanavljanju), ki bo zbirna poročila pošiljala določenemu organu pri ES (7).

4. Naloga ustanovljenih bolnišničnih transfuzijskih odborov in delovne skupine za hemovigilanco je med drugim obravnava in pregled poročil, njihova analiza in na osnovi ugotovitev predlaganje korektivnih ukrepov ali ukrepov za povečanje varnosti krvi.

Rezultati

Z zbiranjem podatkov o NUT na opisani način smo začeli leta 2003. Zbrali pa smo tudi podatke za nazaj, za leto 2002, ko smo dobivali prijave NUT, ne da bi imeli pripravljene obrazce in določene poti poročanja. Pri zbiranju podatkov so sodelovale vse bolnišnice v Sloveniji. Število prijav NUT od leta 2002 do 2004 se je povečalo od 86 prijav v letu 2002 na 106 v letu 2003 in na 140 v letu 2004 (Tabela 1).

Tabela 1. Število prijavljenih neželenih učinkov transfuzije v Sloveniji v letih 2002–2004

Leto	Število prijav
2002	86
2003	106
2004	140
Skupaj	306

Neželeni učinki transfuzije v Sloveniji v letu 2004

Prikazujemo zbrane podatke za leto 2004, ki je bilo drugo leto zbiranja podatkov (8). Število prijavljenih NUT smo primerjali s številom izdanih komponent krvi po posameznih bolnišnicah in dobili številke od 2,1 do 0,3 prijave NUT na 1000 izdanih komponent krvi.

Tabela 2. Število prijavljenih neželenih učinkov transfuzije v slovenskih bolnišnicah v primerjavi s številom izdanih komponent krvi v letu 2004

Bolnišnica št.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Skupaj
I NUT/št.IK	1.145	811	900	810	777	3.315	490	623	907	821	931
Št.NUT/ 1.000 IK	0,8	1,3	1,2	1,3	1,3	0,3	2,1	1,7	1,1	1,3	1,1

IK – izdane komponente krvi

V *Tabeli 3* prikazujemo število in vrste prijavljenih neželenih učinkov transfuzije. Največ, 68 (46,6 %), je bilo nehemolitičnih vročinskih reakcij, 60 (41 %) alergičnih, od tega 6 anafilaktičnih/anafilaktoidnih, po dva primera hemolize in pljučnega edema (1,4 %), v 14 primerih (9,6 %) pa reakcija ni bila opredeljena.

Tabela 3. Število in vrsta prijavljenih neželenih učinkov transfuzije v slovenskih bolnišnicah v letu 2004

Vrsta NUT	Število	Odstotki
Hemoliza	2	1,4
GVHD	0	0
TRALI / pljučni edem	2	1,4
Posttransfuzijska purpura (PTP)	0	0
Alergija / anafilaksija	54/6	41
Nehemolitična vročinska reakcija	68	46,6
Bakterijska / virusna okužba	0	0
Drugo	14	9,6
Skupaj	146	

GVHD – graft versus host disease: reakcija presadka proti gostitelju

TRALI – transfusion related acute lung injury: akutna okvara pljuč po transfuziji

Povezanost NUT in transfuzije je lahko ocenjena kot 0 – kadar ni povezave, 1 – kadar je povezava možna, 2 – kadar je povezava verjetna, in 3 – kadar je povezava zanesljiva. Ob pregledu podatkov je oceno “zanesljiva povezava” dobilo 21 (14,4 %) primerov, “verjetna povezava” 48 (32,8 %), “možna povezava” 74 (50,1 %) in “ni povezave” 3 (2,1 %) primera (*Tabela 4*).

Tabela 4. Prijavljeni neželeni učinki in ocena povezanosti s transfuzijo v Sloveniji v letu 2004

Povezanost	Zanesljiva povezava – 3	Verjetna povezava – 2	Možna povezava – 1	Ni povezave – 0
Vrsta NUT				
Hemoliza	0	1	1	0
GVHD	0	0	0	0
TRALI / pljučni edem	0	1	1	0
Posttransfuzijska purpura (PTP)	0	0	0	0
Alergija / anafilaksija	10	21	29	0
Nehemolitična vročinska reakcija	11	21	36	0
Bakterijska / virusna okužba	0	0	0	0
Drugo	0	4	7	3
Skupaj	21	48	74	3

Pri ocenjevanju stopnje neželenega učinka po transfuziji so rezultati naslednji: v štirih primerih ni bilo znakov neželenega učinka (2,7 %), v 126 (86 %) neželeni učinek transfuzije ni povzročil življenjske ogroženosti, v 16 (11 %) primerih je bilo življenje ogroženo, vendar pri bolniku ni prišlo do dolgotrajne obolenosti zaradi posledic neželenega učinka transfuzije. Prijave dolgotrajne obolenosti ali smrti bolnika zaradi posledic transfuzije ni bilo (*Tabela 5*).

Tabela 5. Prijavljeni neželeni učinki in ocena stopnje reakcije v Sloveniji v letu 2004

Povezanost	0 – ni znakov	1 – brez življ. ogroženosti	2 – življ. ogroženost	3 - dolgotrajna obolelost	4 – smrt bolnika
Vrsta NUT					
Hemoliza	0	2	0	0	0
GVHD	0	0	0	0	0
TRALI / pljučni edem	0	1	1	0	0
Posttransfuzijska purpura (PTP)	0	0	0	0	0
Alergija / anafilaksija	0	53	8	0	0
Nehemolitična vročinska reakcija	1	65	1	0	0
Bakterijska / virusna okužba	0	0	0	0	0
Drugo	3	5	6	0	0
Skupaj	4	126	16	0	0

Prijave NUT po transfuziji posameznih komponent krvi, komponent eritrocitov, trombocitov in sveže zmrznjene plazme so prikazane v *Tabeli 6*. Število sporočenih neželenih učinkov na 1.000 izdanih komponent je 1,42 za eritrocite, 0,47 za trombocite in 0,73 za svežo zmrznjeno plazmo. Če pa vprašamo, na koliko izdanih komponent so zabeležili NUT, je odgovor: 1 primer na 706 enot izdanih eritrocitov, 2.140 trombocitov, 1.374 enot sveže zmrznjene plazme. Število anafilaktičnih/anafilaktoidnih reakcij po transfuziji posameznih komponent pa je 1 na 38.815 izdanih enot eritrocitov in 1 na 8.247 izdanih enot sveže zmrznjene plazme.

Tabela 6. Število in vrsta prijavljenih neželenih učinkov po transfuziji komponent eritrocitov, trombocitov, sveže zmrznjene plazme v Sloveniji v letu 2004

Komponenta krvi	Koncentrirani eritrociti	Koncentrirani trombociti	Sveža zmrznjena plazma	Skupaj
Vrsta reakcije				
Hemoliza	2	0	0	2
GVHD	0	0	0	0
TRALI / pljučni edem	0 / 2	0	0	2
Alergija / anafilaksija	33 / 2	3	18 / 4	60
Nehemolitična vročinska reakcija	62	5	1	68
Bakterijska / virusna okužba	0	0	0	0
Drugo	9	4	1	14
Skupaj	110	12	24	146
Št. IK	77.630	25.680	32.988	136.298
Št. NUT / 1000 IK	1,42	0,47	0,73	1,07
1 NUT / št. IK	1 / 706	1 / 2.140	1 / 1.374	1 / 933
Anafil / št. IK	1 / 38.815	0	1 / 8.247	1 / 22.176

GVHD – graft versus host disease: reakcija presadka proti gostitelju

TRALI – transfusion related acute lung injury: akutna okvara pljuč po transfuziji

IK – izdane komponente krvi

Razpravljanje

Število prijav NUT se je od leta 2002 do 2004 povečalo od 86 prijav v letu 2002 na 106 v letu 2003 (26 %) in na 140 v letu 2004 (32 %), kar kaže na določeno opravljeno delo.

Med posameznimi bolnišnicami se prikazani podatki zelo razlikujejo. Upravičeno lahko trdimo, da so zlasti v nekaterih nepopolni. V nekaterih bolnišnicah so številke blizu tistih, ki jih predstavljajo države z dobro delujočim sistemom hemovigilance, kjer je število prijavljenih neželenih učinkov približno 3 na 1.000 izdanih (transfundiranih) komponent krvi, ker poročajo o vseh neželenih učinkih transfuzije, kot v Franciji in Kanadi (9,10) in ne le o hudih (stopnja 2 – življenjska ogroženost, 3,4) kot v nekaterih drugih državah (11). Velike razlike v prijavljanju med bolnišnicami nakazujejo potrebo po intenzivnejšem informiranju in izobraževanju in večji zavzetosti bolnišničnih transfuzijskih odborov, ki igrajo pri delovanju sistema hemovigilance v bolnišnicah pomembno vlogo.

Pri pregledu poročil o NUT ugotavljamo razmeroma velik odstotek neopredeljenih primerov, kar nakazuje potrebo po boljšem poznavanju definicij NUT. Menimo, da so potrebne izboljšave tudi pri ocenjevanju povezanosti NUT in transfuzije in pri ocenjevanju stopnje reakcije. V ta namen bo potrebno večje angažiranje bolnišničnih transfuzijskih odborov pri organizaciji izobraževanja v bolnišnicah in predstavitev problematike na strokovnih srečanjih strokovnih združenj zdravnikov in medicinskih sester. Na to potrebo opozarja tudi odsotnost podatkov o nekaterih vrstah NUT (GVHD, TRALI, posttransfuzijska purpura), ki se pojavljajo v poročilih drugih držav (9,10,11).

Nehemolitične vročinske reakcije so med prijavljenimi NUT najštevilnejše. V številnih državah ES so že uvedli odstranjevanje levkocitov iz vseh komponent krvi in tako močno zmanjšali pogostost vročinskih reakcij: v Franciji za 41 % (9), kot tudi pogostost pojavljanja TRALI in prenosa CMV s transfuzijo.

Anafilaktične reakcije sicer niso številne, vendar njihovo pojavljanje opozarja na previdnost, še posebno pri uporabi sveže zmrznjene plazme.

Med podatke, ki jih zbiramo v okviru hemovigilance, spada tudi poročanje o napačno dani transfuziji, o napačni komponenti (naročilo, izdaja, napačen prejemnik, napačna komponenta). V nekaterih državah taki podatki predstavljajo največji odstotek primerov (11). V Sloveniji so taka poročila izjema, so pa potrebna, ker opozarjajo na kritična mesta pri pripravi in dajanju transfuzije, zato opozarjamo na poročanje o takih primerih.

Druga vrsta dogodkov, na katere moramo biti pozorni, so t.i. near-miss ali skorajšnje napake. Gre za napake, ki smo jih prepoznali pred transfuzijo in tako preprečili morda usodno, hudo napako pri transfuziji in posledično reakcijo. Med take primere spada napačna kri v epruveti. Poročila o takih dogodkih imamo samo iz nekaterih bolnišnic oz. laboratorijev, potrebno pa jih je zbirati povsod, ugotoviti vzroke napak in jih po možnosti odpraviti.

Poročilo o hemovigilanci v Sloveniji v letu 2004 (9) so dobili vodje bolnišničnih transfuzijskih odborov, kjer jih nimajo, pa strokovni direktorji v vseh sodelujočih slovenskih bolnišnicah. Namen poročila je, da bi obravnavali NUT in transfuzijsko prakso, da bi problematiki posvetili več pozornosti.

Zaključek

V sistem hemovigilance v Sloveniji so vključene vse bolnišnice, v katerih dajejo transfuzijo krvi in ga še dopolnjujemo. Prikazani rezultati dela za leto 2004 na področju prejemnikov transfuzije nam že dajejo nekaj informacij o NUT in nakazuje nekatere ukrepe za večjo varnost transfuzije. Popolnejše podatke bomo lahko zbrali, če bomo izboljšali sodelovanje med kliniki in transfuzijsko službo. Eden najpomembnejših elementov pri tem je dobro delovanje bolnišničnih transfuzijskih odborov. Za večjo varnost transfuzije pa moramo posvetiti več pozornosti tudi podatkom o skorajšnjih napakah in napačnih transfuzijah.

Zbrani podatki so osnova za uvedbo ukrepov, ki bodo prispevali k večji varnosti transfuzije, varnosti bolnika in zaščiti njegovega zdravja.

LITERATURA

1. Faber J.C. Haemovigilance in Europe: the European haemovigilance network. *Transfus Clin Biol* 2001; 8: 285–90
2. Priporočilo o pripravi, uporabi in zagotavljanju kakovosti komponent krvi. 9. izd. Svet Evrope v Strassbourgu, Zavod za transfuzijo krvi, Informacijsko dokumentacijski center Sveta Evrope pri NUK v Ljubljani 2003: 227–34.
3. Ed 2002/ /ES Evropskega parlamenta in Sveta za določitev standardov kakovosti in varnosti za zbiranje oz. odvzem, testiranje, predelavo, shranjevanje in distribucijo človeške krvi in sestavin krvi ter dopolnitev Direktive 2001/83/EC
4. Zakon o preskrbi s krvjo. UL RS, 13. 6. 2000, št. 52; 6943–8
5. Strengers p.F.W.: Haemovigilance _ why? Zbornik 5. podiplomski seminar Zdravljenje s krvjo. Portorož, 12.–14. 12. 2002. Zavod RS za transfuzijsko medicino, Klinični center Ljubljana, ESTM – Evropska šola za transfuzijsko medicino. 102–9
6. Pravilnik o vsebini vodene dokumentacije o uporabi krvi, krvnih pripravkov in zdravil iz krvi, vključno z biotehnoškimi nadomestki za kri. UL RS, 18. 7. 2003, št. 70; 10817–8
7. Potočnik M. Hemovigilanca. Zavod za transfuzijsko medicino, Klinični center Ljubljana, Ljubljana; 2002
8. Potočnik M. Hemovigilanca v Sloveniji v letu 2004. *Isis* 2005; 10: 48–50
9. Andreu G, Morel P, Forestier F, Debeir J, Rebibo D, Janvier G, Herve P. Hemovigilance network in France: organisation and analysis of immediate transfusion incident reports from 1994 to 1998. *Transfusion* 2002; 42: 1356–64
10. Williamson L.M., Love S., Love E. Et al. Serious hazards of transfusion (SHOT) Initiative: analysis of the first two annual reports. *British Medical Journal* 1999; 319: 16–9
11. Robillard P., Nawej K.I., Jochem K. The Quebec hemovigilance System: description and results from the first two years. *Transfusion and Apheresis Science* 2004; 31: 111–22

HEMOVIGILANCA – POTRANSFUZIJSKI HEPATITISI

Snežna Levičnik Stezinar

Ključne besede: s transfuzijo prenosljive okužbe, potransfuzijski hepatitis, hemovigilanca, presejalno testiranje, varnost krvi

Izvleček. Cilj transfuzijske medicine je zagotavljanje varne preskrbe s krvjo. Hemovigilanca pokriva tudi področje zaznavanja in poročanja o prenosu ali sumu prenosa okužb pri zdravljenju s krvjo ali zdravili iz krvi.

V prispevku so opisani pogoji in tveganje za prenos okužb ter ukrepi za zaznavanje tveganja oziroma za zagotavljanje varne krvi.

Da bi zagotovili učinkovito delovanje celostnega sistema hemovigilance, bomo predstavili postopke za zaznavanje potransfuzijskih hepatitisov, poročanje o sumu na okužbo in postopke raziskave o verjetnosti prenosa okužb z dajalca na prejemnika.

Namen predstavitve je doseči tesnejše sodelovanje med naročniki krvi in izvajalci zdravljenja s krvjo ter transfuzijsko službo, saj bomo s pravočasnim in doslednim poročanjem lahko natančneje spremljali varnost zdravljenja s krvjo.

Key words: transfusion-transmitted diseases, posttransfusion hepatitis, haemovigilance, blood screening, blood safety

Abstract. Maintaining of blood safety is the main goal in transfusion medicine. Reports of recognition of transfusion-transmitted diseases are included in haemovigilance.

The conditions and risk for transfusion-transmitted infections are presented as well as measures for risk reduction and provision of safe blood supply.

In order to achieve an effective haemovigilance system we will demonstrate the procedures for recognition of posttransfusion hepatitis, reporting on suspect of transfusion-transmitted infection and the measures taken to resolve the likelihood of transmission by blood.

The purpose is to rich better and more effective co-operation between clinicians, who prescribe blood therapy and blood transfusion services. Only on the bases of consistent and on-time reports we will manage to have a reliable surveillance on blood safety.

Uvod

S transfundiranjem krvnih sestavin in zdravil iz krvi se prenašajo z dajalca na prejemnika tudi okužbe, kadar je v dajalčevi krvi prisoten kužni agens. Da bi preprečili možnost prenosa okužb, izvajamo na več ravneh ukrepe za preprečevanje možnosti prenosa. Ti ukrepi so:

- *Smotrno transfuzijsko zdravljenje.*

Velja, da naj vsak bolnik v procesu zdravljenja s krvjo prejme le tisto sestavino, ki jo resnično potrebuje, in to v količini, koncentraciji in obliki, da bo dosežen najboljši možni učinek.

- *Izbor varnih dajalcev:*
Temelj varne transfuzije je organizacija prostovoljnega, anonimnega in brezplačnega krvodajalstva. Ugotavljanje zdravstvenega stanja krvodajalca z osnovnimi laboratorijskimi preiskavami ter s pravilno in vestno izpolnjenim vprašalnikom pred odvzemom krvi prepreči, da bi odvzem škodoval krvodajalcu in da bi njegova kri škodovala prejemniku. Zdravnik odkloni krvodajalce, ki so pred kratkim preboleli ali imajo znake nalezljivih bolezni, ki se prenašajo s krvjo. Odkloni tudi osebe, ki imajo tesne stike z osebami z omenjenimi nalezljivimi boleznimi, ter vse osebe, ki so s svojim načinom življenja izpostavljene dejavnikom tveganja za okužbe, prenosljive s krvjo.
- *Presejalno testiranje* vsake odvzete enote krvi je najučinkovitejši ukrep za izločanje okuženih komponent krvi in preprečevanje širjenja okužbe na prejemnike.
- *Odstranjevanje in/ali onesposabljanje kužnih agensov* z različnimi fizikalno-kemičnimi metodami, s katerimi sicer prisotne znane in neznane povzročitelje onesposobimo, da bi bili zmožni povzročiti bolezen.
- *Delujoči sistem hemovigilance* pomeni izboljšanje varnosti transfuzije. Hemovigilanca obsega zaznavo, pridobivanje in analizo informacij o neželenem in nepričakovanem prenosu ali sumu prenosa okužbe z dajalca na prejemnika. Ugotovitve lahko služijo kot vir informacij za oblikovanje opozoril in popravkov, ki bi bili potrebni, da se prepreči ponovitev podobnih dogodkov.

Izhodišča

Namen hemovigilance je opozoriti na popravke, ki so potrebni, da se prepreči ponovitev incidentov. Pomemben cilj hemovigilance je opozoriti uporabnike in izvajalce, da ob pravočasni zaznavi neželenega učinka lahko preprečijo še večjo škodo, če je do incidenta že prišlo.

Sistem hemovigilance za področje nadzora nad prenosom okužb s krvjo je začrtan, a imamo le malo podatkov o delovanju in učinkovitosti sistema.

Da bi sistem resnično zaživel, je potrebno poznavanje tveganja potransfuzijskih okužb, predvsem pa diagnosticiranja okužb pri prejemnikih in ugotovitev povezanosti okužbe s transfuzijskim zdravljenjem. Po podatkih redkih zabeleženih potransfuzijskih okužb ocenjujemo, da se veliko okužb prezre oziroma niso spoznane kot potransfuzijske.

Zagotavljanje varne krvi

V zgodovini uporabe krvi za transfuzijo je imela kri in njeno poznavanje znanstvenega in družbenega vidika več vlog. Za obdobje od antičnih časov do začetka 20. stoletja je bila kri le magična tekočina in sorazmerno pozno je spoznane, da je del človekove anatomije. Prva polovica 20. stoletja je obdobje odkrivanja krvnih skupin in koagulacije. V drugi svetovni vojni je v ospredju pomen krvi kot strateške surovine. Po drugi svetovni vojni z uvedbo proizvodnje krvnih komponent in derivatov krvi postane kri komercialna surovina. Porast uporabe in širjenja proizvodnje prekine pojav aidsa v zgodnjih 80. letih in številni škandali, ki so omajali družbeno zaupanje v preskrbo s krvjo. Danes, v postaidsovskem obdobju se soočamo s težnjo, da ujamemo ravnovesje med vedno bolj zahtevnimi izločitvenimi merili in testiranjmi ter vedno večjimi potrebami po krvi in sestavinah.

Kri je izjemno zahtevna surovina. Je nežna, občutljiva, dragocena, draga, je nosilec številnih antigenov, ki lahko izzovejo imunološke zaplete in, nenazadnje, je bogato obdarjena z (neželenimi) organizmi. Upoštevati moramo, da se vsi organizmi, ki se nahajajo v trenutku odvzema v krvi in ki preživijo pogoje hranjenja, prenesejo na prejemnika ter lahko povzročijo okužbo.

Največjo grožnjo predstavljajo virusi. Kritični dejavniki, ki omogočajo prenos virusov, so dolg življenjski cikel virusa, stalna prisotnost virusa v krvnem obtoku, dolgo obdobje od okužbe do pojava bolezenskih znakov, ko večina okuženih niti ne ve, da so nosilci virusa, ter stabilnost virusa in zmožnost preživetja v hranjeni krvi in celo v plazemskih frakcijah.

Zavedati se moramo tudi verjetnosti pasivnega prenosa označevalcev okužb, ki so odraz imunskega odziva na okužbo, prenesejo pa se z dajalca (-ev) na prejemnika. Prenos specifičnih protiteles nima neželenih rezultatov, lahko pa povzroči diagnostično zmedo, ki izzove številne dodatne nepotrebne preiskave ali celo zdravljenje.

Varna transfuzija pomeni, da le-ta pri prejemniku ne povzroči neželenih posledic. Kri za transfuzijo pa predvsem ne sme vsebovati virusov ali bakterij, ki povzročajo aids, zlatenico tipov B in C ter sifilis. To so povzročitelji, za katere iz dolgoletnih izkušenj vemo, da so vir potransfuzijskih okužb in ima njihova vsebnost v krvi praviloma za posledico okužbo pri prejemniku. Lahko se torej prenaša vsak povzročitelj, ki je prisoten v krvi, vendar je epidemiološki in klinični pomen okužb majhen zaradi različnih razlogov: razširjenost povzročitelja le v nekaterih geografskih področjih (n.pr. malarija, Chaga), virulentnost povzročitelja oz. sposobnost preživetja v hranjeni krvi (*Borrelia*), socialno ekonomske okoliščine (predvsem bakterijske okužbe), epidemiološka situacija (SARS, WNV, epidemija s HAV), izjemno nizka prevalenca (vCJD). Kljub temu ne smemo zanemariti kakršne koli možnosti prenosa. Čeprav je verjetnost okužbe zelo malo verjetna ali tudi če govorimo le o "teoretični možnosti", moramo pri okuženem bolniku pomisliti tudi na prenos s krvjo, če je bolnik med svojim zdravljenjem prejel komponente krvi ali zdravila iz krvi. Tovrstna "budnost" je izjemnega pomena, da bo sistem hemovigilance resnično zaživel.

Potransfuzijski hepatitis

Potransfuzijski hepatitis (PTH) je bila najpogosteje spoznana bolezen, ki so jo povezali s transfuzijo. Zgodnjih podatkov je malo in so slabo primerljivi. Obsežne študije, ki jih je v 60. letih prejšnjega stoletja izvedel J. Garrot Allen prikazujejo, da je kar 1,5 % prejemnikov krvi zbolelo za akutnim simptomatskim hepatitisom (1). Študije, ki so se opirale na merjenje jetrne disfunkcije s specifičnimi in občutljivimi testi ter so bile dodatno podkrepljene z epidemiološkim ozadjem vključenih dajalcev, kažejo na še slabši izid transfuzijskega zdravljenja, saj je do 30 % prejemnikov imelo potransfuzijsko jetrno disfunkcijo (2).

Poznani sta bili dve obliki virusne zlatenice, ki so ju po epidemioloških podatkih razvrstili v "serumsko" obliko in "nalezljivo" obliko. Ob odsotnosti seroloških označevalcev okužb so lahko le predpostavljali, da so krvodajalci vir okužbe. Povezava bolezn med dajalci in prejemniki je bila zadosten razlog za uvedbo izločanja dajalcev z anamnezo virusnega hepatitisa, kar se je izkazalo za delno učinkovit ukrep. Število potransfuzijskih okužb je sicer upadlo, vendar so bili prenosi okužb še vedno številni.

V zgodnjih 60. letih so se pojavili predlogi, da bi dajalce testirali na označevalce jetrne disfunkcije. V tistem času so bile testne metode slabo okarakterizi-

rane, obstajali so številni strokovni pomisleki o verodostojnosti in zanesljivosti, zato predlog o testiranju krvodajalcev ni dobil široke strokovne in javne podpore. Z odkritjem "Australia Antigena" (3,4), čemur je kmalu sledilo spoznanje, da gre za povzročitelja ene vrste virusnega hepatitisa, hepatitis B virusa (HBV), so se pričele tudi aktivnosti na področju smernic za izbor dajalcev in presejanje, saj je bilo jasno dokazano, da se virus prenaša z dajalcev na prejemnike (5). Prvi testi za odkrivanje HBsAg so bili uvedeni v poznih 60. letih, široko prevzeti in uporabljeni pa so bili v letih 1970–71.

Začetno olajšanje je kmalu izzvenelo, saj se je izkazalo, da se je z izločanjem HBsAg pozitivnih dajanj zmanjšalo število poročil o PTH le za okoli 20 %.

Tudi odkritje drugega povzročitelja virusne zlatenice, virusa hepatitisa A (HAV), števila PTH ni zmanjšalo, saj niso dokazali povezave med HAV okužbo in PTH.

Virusno vnetje jeter, kjer povzročitelj ni bil dokazljiv, so poimenovali non A non B hepatitis (NANB) in je bil pri večini primerov ugotovljen kot PTH, zdravljenje s krvjo pa je bilo najpogostejši vir okužbe. Več kot petnajstletna prizadevanja niso bila uspešna za identifikacijo povzročitelja. V tem obdobju pa je prišlo do spoznanja, da so dajalci s povišanimi vrednostmi ALT večkrat vključeni v prenos okužbe PTH kot tisti z normalnimi vrednostmi ALT. Ta test se je ponekod uvedel kot surogatni, nespecifični označevalec okužbe in izločitveni test za krvodajalce.

Pomemben mejnik v zagotavljanju večje varnosti transfuzije je bila uvedba presejalnega testa na virus hepatitisa C (HCV). Leta 1989 poročajo o uspešnem kloniranju segmenta HCV genoma (6,7) in leta 1990 je bil na voljo prvi test za ugotavljanje protiteles proti HCV (anti-HCV), ki je kazalec okužbe ali prekuženosti s tem virusom. Kmalu je postalo jasno, da je HCV glavni krivec za preostale primere PTH. Še vedno se je in se še pojavlja nekaj nepojasnjenih primerov PTH, zato se raziskave v smeri odkrivanja novih povzročiteljev nadaljujejo. V zadnjih desetih letih so bili identificirani vsaj trije možni kandidati, vendar noben od njih ni bil spoznan kot signifikanten povzročitelj bolezni, predvsem pa ne kot vir PTH. GBV-C (oz. HGV), TTV in SEN-V so zanesljivo prenosljivi s transfuzijo, so presenetljivo pogosto prisotni v krvi dajalcev, vendar povezanost okužbe s potransfuzijsko boleznijo ni dokazljiva.

Ne dvomimo, da bo moderna tehnologija omogočila odkritje novih virusov in bolezni, sočasno pa se moramo zavedati, da se lahko pojavi nevaren virus, ki se bo tiho in neopazno razvijal v gostitelju in presenetil s svojo patogenostjo in širjenjem.

Ocena tveganja za PTH in možnosti za zmanjševanje tveganja

Tveganje je verjetnost pojava neželenega izida. Opaženo tveganje je pogostost pojavljanja PTH, ko se ta zgodi, kadar so za to izpolnjeni pogoji. O *opaženem/dejanskem* tveganju govorimo po analizi podatkov prijav o potransfuzijskih okužbah oz. podatkov retrogradnih študij.

Ocenjeno/izračunano tveganje za potransfuzijski hepatitis pomeni oceno pogostosti pojava PTH pri prejemniku krvi ali izdelkov iz krvi potem, ko smo izvedli vse znane ali možne ukrepe za preprečitev prenosa. Danes uveljavljeni ukrepi so tako učinkoviti, da so prospektivne študije neumestne, saj bi bile predolgotrajne in predrage, zato se ocena tveganja podaja z izračunom. Obstaja več matematičnih modelov za izračun preostalega tveganja, najpogosteje uporabljen in enostaven je mednarodni model, ki ponuja prikaz izračuna v razmerju incidenčne stopnje in diagnostičnega okna (8). Tveganje izražamo kot koeficient, odstotek ali razmerje.

$$\text{PREOSTALO TVEGANJE} = \frac{\text{incidenčna stopnja}}{\text{diagnostično okno}} = \frac{\frac{\text{število potrjeno pozitivnih}}{\text{število testiranih oseb na leto}}}{\text{diagnostično okno za posamezen označevalec v dnevih}}$$

Slika 1. Formula za izračun preostalega tveganja za PTH (8)

Za pravi izračun in torej verodostojen podatek moramo upoštevati korekcijske dejavnike, ki vplivajo na matematični model. Najpomembnejše merilo je pravilnost in zanesljivost podatkov o prevalenci/incidenci okužb med krvodajalci in v populaciji, pravilnost izračuna diagnostičnega okna, izbor značilnosti dajalcev (novi, redni, trajanje intervala med odvzemi, pogostost dajanja), občutljivost testnih metod, genetske variante povzročiteljev, izbrano obdobje, regionalna načela ter napake pri testiranju.

V slovenskem prostoru nimamo opravljenih izračunov za posamezna tveganja potransfuzijskih okužb, saj se soočamo z izjemno majhnimi številkami, večkrat z ničlo, zato primerljivi matematični izračuni niso možni (npr. 0 odkritih anti-HIV pozitivnih krvodajalcev v 1 letu). Po pogostosti odkritih okužb pri krvodajalcih se uvrščamo v povprečje podatkov, ki veljajo za centralno Evropo, zato je smiselno, da podatke, pridobljene npr. v Nemčiji prevzamemo za slovensko področje.

Pri podajanju podatka o tveganju je potrebno upoštevati stopnjo oz. raven ugotavljanja okužb. Pri hepatitisih tako prikazujemo mejnike tveganja glede na trenutek uveljavitve posamezne generacije testov za presejalno testiranje.

Razpredelnica 1. Tveganje za okužbo s HBV s transfuzijo (v ZDA)

Dr. Dodd R.Y. (podatki CDC, NIH, ARC, AABB) (9)

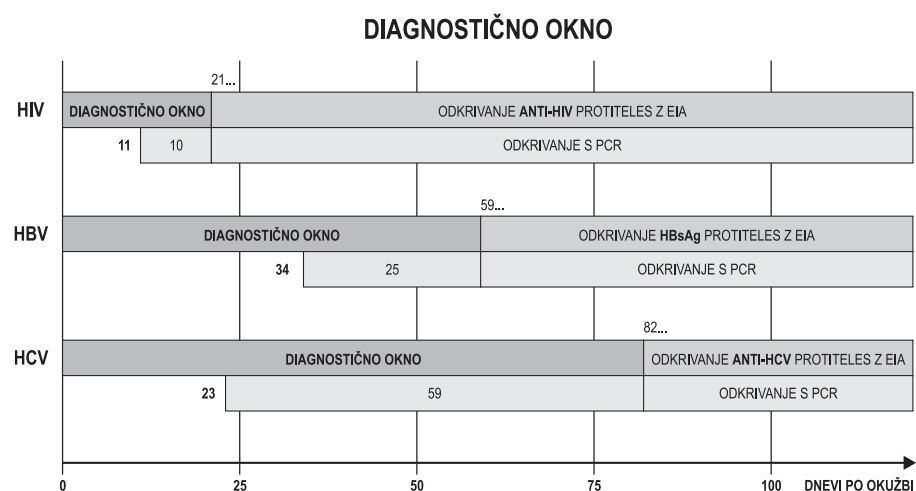
Leto	Tveganje	Vpliv
1970	1:855	podatki, pridobljeni po metodi CEP (5x manj občutljiva od RIA)
1979	1:562	testiranje po RIA
1979	1:2.809	današnja študija
1995	1:250.000	občutljivost testa
1996	1:63.000	diagnostično okno (podatek velja še danes)
1999	1:138.700	podatek, pridobljen iz incidence v letu 1999

Razpredelnica 2. Tveganje za HCV okužbo s transfuzijo (v ZDA)

Dr. Dodd R.Y. (podatki CDC, NIH, ARC, AABB) (9)

Leto	Tveganje	Vpliv
1968	1:14	poročila o PTH NANB
1981	1:36	ALT, izbor dajalca
1992	1:222	pred presejanjem anti-HCV
1992	1:526	po uvedbi anti-HCV
1996	1:103.000	(HCV 2.0)
1999	1:233.000	(HCV 3.0)
2001	1:263.000	(HCV RNA)

Pri današnjih ocenah tveganja za PTH se to prikazuje na dva načina. Prikazuje se ocena ob izvajanju le serološkega testiranja, drug pristop pa je vedno bolj uveljavljena ocena ob izvajanju neposrednega dokazovanja virusa z uporabo metod zaznavanja pomnoženih nukleinskih kislin virusa (Nucleic Acid Techniques = NAT). Z uvedbo in uporabo NAT se tveganje zmanjša, saj tehnike NAT omogočajo zgodnejše odkritje okužbe. Govorimo o skrajšanju diagnostičnega okna, ki je za HBV krajše za 25 dni v primerjavi z odkrivanjem HBsAg z večino reagentov EIA. Za HCV je izkoristek večji, saj okužbo pri krvodajalcu lahko odkrijemo dva meseca pred pojavom protiteles anti-HCV.



Slika 2. Diagnostično okno (10)

V večini razvitih držav je bilo tako v zadnjih petih letih uvedeno odkrivanje s HCV okužene krvi s tehnikami NAT. V transfuzijski medicini se NAT izvaja s testiranjem mini poolov, to je zlivkov več vzorcev krvi (16–96), večino pa 24–48, saj visoka občutljivost metod NAT to dopušča (10). Transfuzijski centri uporabljajo dve vrsti metod NAT, PCR (Polimerase Chain Reaction/ verižna reakcija s polimerazo) in TMA (Transcription Mediated Amplification/ pomnoževanje s pomočjo transkripcije).

Večina držav je že uvedla testiranje NAT tudi na HIV. Nekaj od njih je že, veliko jih to napoveduje za naslednja leta, uvedla testiranje NAT na HBV. Rezultati raziskav so potrdili, da je verjetnost prenosa okužbe s HBV v obdobju diagnostičnega okna ali v obdobju, ko HBsAg ni več zaznaven v obtoku (t.i. okultni oz. skriti B hepatitis), ni zanemarljivo majhno (12–17).

Izplen testiranja NAT za HCV je 0,93/milijon odvzemov rezultatov anti-HCV neg/HCV RNA poz. [Podatki 18 držav, ki so sodelovale v mednarodnem poročilu International forum (11)].

Za HBV imamo manj podatkov. Roth poroča, da so v Nemčiji testirali 12,8 milijonov enot krvi in v 21 primerih dobili rezultat *HBsAg neg/HBV DNA poz*, kar je pogostnost 1:608.000 donacij. Od tega je bila HBV DNA v 13 primerih odkrita v diagnostičnem oknu (1:983.000) in v 8 primerih (1:1.590.000) pri kroničnih okužbah (skriti hepatitis B).

Ugotovitev kombinacije rezultatov *HBsAg neg/HBV DNA poz* v nekaterih drugih državah je:

- v ZDA 1:330.000
- Japonska 1:49.000
- Francija 1:640.000

Razpredelnica 3. Ocena preostalega tveganja za posamezne države za prenos HBV s transfuzijo

	ZDA	Kanada	Francija	Španija	Italija	EPFA	Avstralija
Preostalo tveganje pred uvedbo NAT	14,9–15,8	12,0	2,1	13,5	15,8	/	1,9
Ocenjeno tveganje po uvedbi NAT	4,0–9,1	0,8	1,8	7,8	9,36	/	1,5
Opaženo tveganje po uvedbi NAT							

Opomba: Tveganje, ocenjeno na 10⁶ donacij
EPFA= European Plasma Fractionation Association

Razpredelnica 4. Ocena preostalega tveganja za posamezne države za prenos HCV s transfuzijo

	ZDA	Kanada	Francija	Španija	Italija	EPFA	Avstralija
Preostalo tveganje pred uvedbo NAT	3,6–9,7		1,2	6,7	7,9	4,2	8,5
Ocenjeno tveganje po uvedbi NAT	0,5–1,2	0,3	0,1	0,7	1,3	0,4	0,9
Opaženo tveganje po uvedbi NAT	2,6		0,6	/	/	1,7	1,0

Opomba: Tveganje, ocenjeno na 10⁶ donacij
EPFA= European Plasma Fractionation Association

Po izračunih za Nemčijo (Roth WK) velja, da je preostalo tveganje za prenos okužb s transfuzijo v letu 2005:

- Za HCV 1:27 milijonov transfuzij,
- HIV 1:25 milijonov,
- HBV 1:1 milijon.

K povečanju varnosti, torej zmanjšanju tveganja za PTH, pa lahko prispevamo drugače. Postopki za odstranjevanje/onesposabljanje virusov omogočajo, da tudi kadar je kužni agens prisoten, postane ta neškodljiv in nesposoben povzročiti po-transfuzijsko okužbo (18, 19, 20). Še zlasti je to pomembno v luči onesposabljanja tistih povzročiteljev, ki jih ne poznamo oz. ne iščemo s presejalnimi testi.

Nenazadnje, bi izkoreninjenje bolezni s cepljenjem prebivalstva lahko najbolj prispevalo k doseganju zastavljenega cilja, ki je doseči ničelno tveganje. Tako možnost vidimo v precepljenosti svetovne populacije proti HBV.

Ničelno tveganje je res cilj, vendar je žal nedosegljiv. Diagnostično okno še vedno obstaja, občutljivost metod NAT je res izjemno visoka, vendar imajo tudi te metode svoje omejitve. Prav tako ne moremo uiti zmoti zaradi pojava genetske variante znanega virusa. Pri zagotavljanju preskrbe z varno krvjo smo udeleženi ljudje in naprave in nemogoče se je izogniti napakam v postopkih zbiranja, predelave in testiranja. Je pa zelo pomembno, da morebitne napake zaznamo in jih odpravimo ter preprečimo nastanek še večje škode.

Zaznavanje PTH in poročanje o sumu na PTH

K izboljšanju varnosti transfuzije bomo prispevali z oskrbovanjem zdravstva z zanesljivim virom informacij o neželenih učinkih transfuzije. Za delovanje in učinkovitost sistema hemovigilance je ključnega pomena dobra sledljivost vseh potrebnih podatkov. Tako moramo skrbno voditi dokumentacijo, tako na področju zbiranja, predelave in hranjenja krvi, kot tudi v vseh procesih zdravljenja s krvjo ali krvnimi izdelki.

Le dobro vodena in pregledna dokumentacija nudi ustrezno sledljivost podatkov, ki so vir za ugotavljanje neskladnosti ali nepričakovanih posledic.

Na podlagi pravih in zanesljivih podatkov bomo lahko pridobili ugotovitve in zaključke. Ti zaključki ne bodo le pričakovani cilj raziskave, pač pa bodo služili za oblikovanje opozoril in popravkov, ki bi bili potrebni za preprečitev ponovitve podobnih incidentov.

Ena najpomembnejših dejavnosti je raziskava suma na okužbo, preneseno s transfuzijo. Sum okužbe preiskujemo v smeri prejemnik – krvodajalec, ko po diagnozi nalezljive bolezni pri prejemniku poiščemo vključene krvodajalce in ugotavljamo možni izvor okužbe in preprečimo morebitno nadaljnje širjenje.

Druga smer raziskave je krvodajalec – prejemnik, kadar odkrijemo okužbo pri krvodajalcu, poiščemo prejemnike sestavin krvi prejšnjega odvzema in ugotavljamo verjetnost prenosa okužbe.

Postavitev suma na potransfuzijsko okužbo

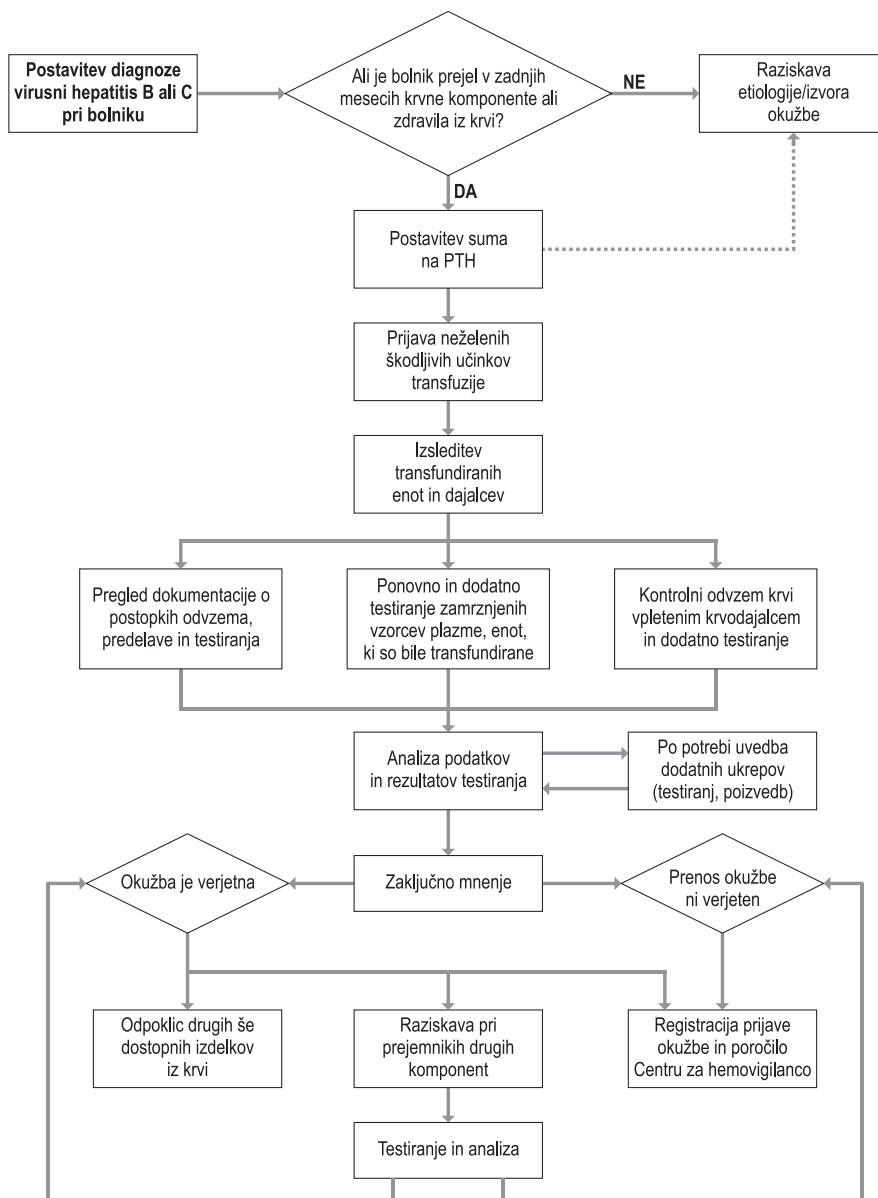
Ob postavitvi diagnoze hepatitisa tipa B ali C pri bolniku, ki je v procesu zdravljenja v zadnjih mesecih prejel transfuzijo krvnih komponent ali zdravil iz krvi, je potrebno vedno pomisliti na PTH. Tudi kadar je postavljen sum na drugačen izvor okužbe, je potrebno verjetnost PTH registrirati in prijaviti transfuzijski službi. Prijavo opustimo le v primeru, da je bila že pred transfuzijo ugotovljena vsebnost označevalcev okužbe z virusom hepatitisa, torej gre za dogodek, kateremu je zdravljenje s krvjo sledilo. Žal podatek o rezultatih presejalnega ali diagnostičnega testiranja bolnikov pred transfuzijo večinoma ni dostopen. V nekaterih državah je že uvedeno, ponekod pa uvajajo obvezno presejalno testiranje bolnikov na okužbe, prenosljive s krvjo. Pristop je različen, od testiranja bolnikov z načrtovanim invazivnim diagnostičnim ali terapevtskim postopkom do sistematičnega testiranja vseh hospitaliziranih bolnikov. Pridobljeni podatki o rezultatih testiranja t.i. *ničelnega vzorca* služijo za razjasnitev neželenih posledic hospitalizacije in zdravljenja oziroma *zabletov*.

Sum na PTH prijavimo transfuzijski službi na obrazcu *Prijava neželenih škodljivih učinkov transfuzije krvi*, ki mu priložimo razširjeni obrazec *Prijava suma na potransfuzijsko okužbo (PTO)*. Transfuzijska služba naredi poizvedbo o dejansko transfundiranih enotah krvi. V prvem koraku se pregleda vsa dokumentacija o postopkih odvzema, predelave, testiranja in izdaje krvi z namenom, da se potrdi pravilnost postopka oz. izključi morebitna napaka. Drugi korak je poseg v arhiv zamrznjenih vzorcev (vzorci hranimo 5 let), da se ponovno izvede presejalno testiranje ter testiranje po drugih metodah.

V primeru, da nismo odkrili enote krvi, ki bi domnevno lahko okužila prejemnika, pokličemo vse vpletene krvodajalce na kontrolni odzem vzorca krvi in skušamo ugotoviti, ali je prišlo po odvzemu krvi, namenjenem za transfuzijo, do pojava okužbe pri dajalcu. To bi potrdilo domnevo, da je bil predhodni odzem opravljen v obdobju diagnostičnega okna, transfundirane enote pa so bile lahko vir PTH.

O ugotovitvah, ki jih registrira in obravnava *Komisija za nadzor nad nalezljivimi boleznimi pri krvodajalcih* (nacionalna komisija s sedežem na Zavodu RS za transfuzijsko medicino Ljubljana), obvestimo Center za hemovigilanco (Ministrstvo za zdravje). Poročamo o povezanosti med neželenimi učinki transfuzije krvi in transfuzijo. Zaključki so ovrednoteni od "0 – ni povezave", do "3 – zanesljiva povezava" in so vodeni v letnih poročilih o hemovigilanci.

Krvodajalec, pri katerem smo ugotovili znake okužbe, ne more več dajati krvi. Vse izdelke iz krvi, pripravljene iz odvzete krvi tega krvodajalca, ki še niso bili transfundirani, umaknemo. Za že transfundirane komponente poiščemo še druge prejemnike in ugotavljamo verjetnost prenosa okužbe oziroma izvajamo serološki nadzor za ugotovitev morebitne serokonverzije.

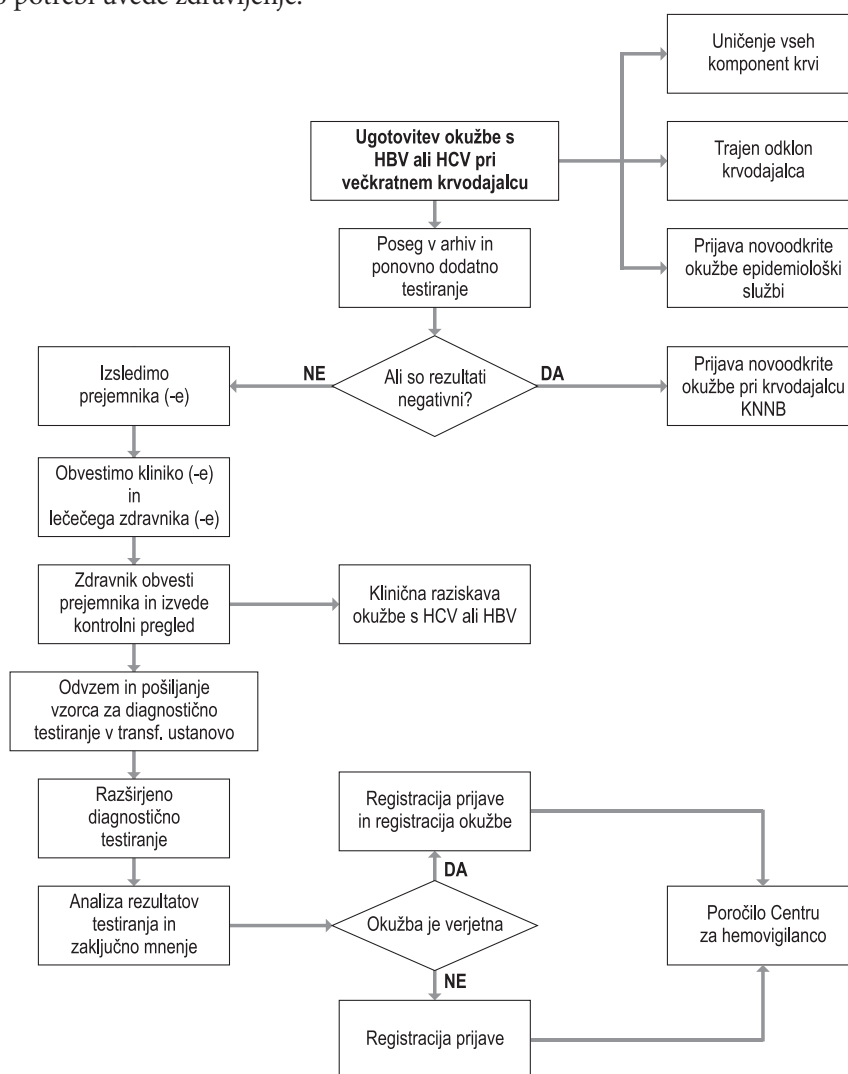


Slika 3. Raziskava suma na okužbo, preneseno s transfuzijo
Smer raziskave: PREJEMNIK – KRVODAJALEC

Raziskava suma na možnost potransfuzijske okužbe

Večino okužb s HBV ali HCV odkrijemo pri novih krvodajalcih, to je osebah, ki prvič dajejo kri. V manj kot 10 % okužbo ugotovimo pri večkratnih dajalcih. Ob odkritju vsebnosti označevalcev okužb s presejalnim testiranjem se vedno vprašamo, kdaj je okužba nastopila in ali je bil morda predhodni odvzem opravljen v obdobju diagnostičnega okna. Vprašamo se ali celo obstaja kakšen drug razlog, da okužbe nismo zaznali ali smo jo zgrešili. Za razjasnitev opravimo komisijski poseg v arhiv zamrznjenih vzorcev in na iskanem vzorcu opravimo dodatno razširjeno diagnostično testiranje. Če so rezultati negativni, izvedemo samo vse rutinske ukrepe za preprečevanje nadaljnje škode (uničenje vseh odvzetih enot, trajen odklon krvodajalca). Ugotovitev okužbe pa prijavimo epidemiološki službi in Komisiji za nadzor nad nalezljivimi boleznimi pri krvodajalcih, ki primer obravnava, ga registrira in o njem poroča Centru za hemovigilanco.

Kadar s testiranjem arhiviranega vzorca ugotovimo prisotnost okužbe, je potrebno izslediti prejemnike vseh komponent, pripravljenih iz te enote krvi. Prejemnike testiramo na označevalce okužb in potrdimo ali ovržemo verjetnost prenosa. Žal se tudi tu srečujemo z oviro, ko nimamo podatka o serološkem statusu pred prejemom transfuzije. O prenosu okužbe poročamo Centru za hemovigilanco. Pri prejemniku pa lečeči zdravnik sproži postopke za klinično diagnostiko in po potrebi uvede zdravljenje.



Slika 4. Raziskava suma na možnost okužbe, prenesene s krvjo
Smer raziskave: KRVODAJALEC – PREJEMNIK

Zaključki

V Sloveniji je sistem hemovigilance za področje nadzora nad prenosom okužb s krvjo načrtan, a imamo le malo podatkov o delovanju in učinkovitosti.

V obdobju 1984–1994 smo na Zavodu za transfuzijsko medicino zabeležili 14 prijav suma na PTH (HBV ali NANB). V takratnem obdobju še nismo hranili vzorcev plazme krvodajalcev, zato so bile retrogradne raziskave neizvedljive. Krvodajalce, ki so bili vključeni v transfuzije, smo le ponovno testirali in tiste, ki so imeli prisotna anti-HBc protitelesa, smo trajno odklonili. Prenosa okužbe nismo mogli ne potrditi ne ovrči.

Z uvedbo arhiviranja vzorcev vsake odvzete enote krvi (na ZTM 12. 12. 1995) se je odprla možnost retrogradnih raziskav. Večjo učinkovitost raziskav so omogočili tudi novi testi, bodisi nove generacije testov, ki so bolj občutljivi, in predvsem uvajanje tehnik NAT.

V raziskavah PTH in za razjasnitev večine prijav pa je pomemben mejnik uvedba testa za ugotavljanje HCV okužbe. V retrogradni študiji, izvedeni na Zavodu za transfuzijsko medicino, smo raziskovali usodo transfundiranih enot krvi 30 anti-HCV pozitivnih krvodajalcev. Izsledili smo 27 prejemnikov predhodnih odvzemov. V 5 primerih (18,5 %) je prišlo do prenosa okužbe. Med 30 anti-HCV pozitivnimi dajalci krvi so bili le trije, ki so dokazano prenesli okužbo s HCV, eden enkrat, druga dva pa v zaporedju dvakrat (21).

Razlog za sorazmerno majhen delež PTH je le ugotovitev prekuženosti s presejalnim testom anti-HCV. S pridobitvijo rezultatov testiranja NAT na HCV RNA (1. marec 2000) ugotavljamo, da je le 60 % krvodajalcev z anti-HCV tudi vironoscev, so torej HCV RNA pozitivni in vir okužbe.

V obdobju 1995–2000 beležimo eno prijavo PTH tipa B. Z raziskavo smo ovrgli možnost prenosa s transfuzijo.

Na Oddelku za transfuziologijo in imunohematologijo SB Maribor so izvedli retrospektivno študijo o prenosu okužbe s hepatitis virusi s transfuzijo. V raziskavi za triletno obdobje 1996–1998 niso odkrili nobenega primera prenosov hepatitisa B in C. Pri pridobivanju pravih podatkov pa so prišli do zaključka, da bi bilo pri bolnikih priporočljivo testiranje na označevalce okužb, saj dostopnost podatka omogoča razreševanje nejasnosti in oblikovanje zaključnega mnenja. Prav tako opozarjajo na problem nezadostnega sodelovanja med kliniki in transfuzijsko službo (22).

V obdobju 2001–junij 2005 smo prejeli 4 prijave o sumu okužbe s HBV s transfuzijo in 1 prijavo za sum potransfuzijskega hepatitisa C. V nobenem primeru nismo potrdili možnosti prenosa. V enem primeru nismo uspeli podati zaključnega mnenja zaradi pomanjkljivosti dokumentacije, saj je bil bolnik zdravljen tudi v tujini in je tam predvidoma prejel kri.

Ugotovili smo, da so raziskave PTH v zadnjih letih veliko bolj učinkovite in uspešne, predvsem zaradi dostopnosti arhiviranih vzorcev in tudi lažjega pridobivanja informacij.

Po ocenah tveganja pričakujemo, da naj bi v Sloveniji bili 1–2 potransfuzijski okužbi s HBV letno in 1 HCV okužba v 10 letih.

Razlogov za slabo učinkovitost poročanja je več. Težko ocenimo, kakšna je pogostost PTH, saj je veliko primerov okužb klinično neizraženih, zlasti okužb s hepatitisom C. Kadar je bolezen diagnosticirana, je vprašljiva ocena prepoznavanja, da gre za okužbo zaradi transfuzije. Ne vemo, koliko so kliniki seznanjeni s postopkom prijave potransfuzijskih okužb in ali je doslednost prijavljanja taka, kot jo pričakujemo. Obstajajo morda problemi ali ovire pri prijavljanju?

S seznanjanjem vseh udeleženi v postopkih zaznavanja in prijave potransfuzijskih okužb, s popolno sledljivostjo dejanske porabe krvi in z aktivno povratno informacijo o neželenih učinkih pri prejemnikih bomo sčasoma dosegli želeno raven nadzora nad prenosom okužb.

LITERATURA

1. Allen JG. The epidemiology of posttransfusion hepatitis. Basic blood and plasma tabulations. Stanford: Commonwealth Fund; 1972: 1–335.
2. Dodd RY. Germs, Gels and Genomes. A personal recollection of 30 years in blood safety testing. In: C. Th. S. Sibinga and R.Y. Dodd Transmissible Diseases and Blood Transfusion. Klawer Academic Publishers, 2002: 3–20.
3. Blumberg BS, Alter HJ, Visnich S. A “new” antigen in leukemia sera. JAMA 1965; 191: 541–6.
4. Blumberg BS, Gerstley BJS, Hungerford DA, London WT, Sutnick AI. A serum antigen (Australia antigen) in Down's syndrome, leukemia and hepatitis. Ann Intern Med 1967; 66: 924.
5. Gocke DJ, Greenberg HB, Kavey NB. Correlation of Australia antigen with posttransfusion hepatitis. JAMA 1970; 212: 877–9.
6. Choo Q-L, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science 1989; 244: 359–62.
7. Kuo G, Choo Q-L, Alter HJ, Gitnick GL, et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. Science 1989; 244: 362–4.
8. Glynn SA, Kleinman SH, Wright JD, Busch MP. International application of the Incidence Rate/Window Period model. Transfusion 2002; 42: 966–72.
9. Dodd RJ. Transmissible Diseases and Blood Transfusion – Blood Safety Aspect. Proceedings of 26th International Symposium on Blood Transfusion. Groningen 2001.
10. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz J. The Risk of transfusion-transmitted viral infections. NEng J Med 1996; 334: 1685–90.
11. Coste J, Reesink HW, Engelfriet CP, Laperchee S. International Forum. Implementation of donor screening for infections agents transmitted by blood by nucleic acid technology: update to 2003. Vox Sanguinis 2005; 88: 289–303.
12. Roth WK et al (2002). NAT for HBV and anti-HBc testing increase blood safety. Transfusion 42(7): 869–75.
13. Matsumoto C, Tadokoro K, Fujimura K et al (2001). Transfusion 41(7): 878–84.
14. Alain JP (2004), Occult hepatitis B virus infection: implications in transfusion. Vox Sanguinis 86(2): 83–91.
15. Kleinman SH, Kuhns MC, Todd DS et al (2003). Frequency of HBV DNA detection in US blood donors testing positive for the presence of anti-HBc: implications for transfusion transmission and donor screening. Transfusion 43(6), 696–704.
16. Sato S, Ohhashi W, Ihara H et al (2001). Comparison of the sensitivity of NAT using pooled donor samples for HBV and that of a serologic HBsAg assay. Transfusion 41(9): 1107–13.
17. Marin I. Metode za določanje virusnega bremena in njihov pomen in njihovo spremljanje poteka in zdravljenje hepatitisa B. Doktorska dizertacija. Ljubljana 2003: 55–7.
18. Bell CE, Botteman MF, Gao X, et al. Cost-effectiveness of transfusion of platelet components prepared with pathogen inactivation treatment in the United States. Clin Ther. 2003; 25(9): 2464–86.
19. Lin L. Inactivation of cytomegalovirus in platelet concentrates using Helinx technology. Semin Hematol. 2001; 38(4 Suppl 11): 27–33.
20. van Rhenen DJ, Vermeij J, Mayaudon V, et al. Functional characteristics of S-59 photochemically treated platelet concentrates derived from buffy coats. Vox Sang. 2000; 79(4): 209–16.
21. Levičnik-Stezinar S, Virus hepatitisa C v transfuziologiji. Specialistična naloga, Ljubljana, maj 1992.
22. Majcen-Vivod B. Spremljanje prenosa hepatitisa A, B in C s krvjo v Splošni bolnišnici Maribor v triletnem obdobju od 1996–1998. Specialistična naloga, 2000.

STOPNJE NUJNOSTI IN KAJ JE POTREBNO OPRAVITI PRI BOLNIKU S KRVAVITVIJO IZ PREBAVIL PRED NAPOTITVIJO H GASTROENTEROLOGU

Borut Štabuc

Krvavitev iz prebavil je vsako leto več zaradi staranja prebivalstva, številnih kroničnih boleznih in zaradi jemanja zdravil, predvsem nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAR). Krvavitve so lahko akutne ali kronične. Glede na količino izgube krvi so lahko obilne, manjše ali prikrite. Iz zgornjih prebavil je 85 % vseh krvavitev. Melena in hematemeza sta skupna značilnost bolnikov z akutno krvavitvijo iz zgornje prebavne cevi, hemohezija ali hematohezija običajno pomeni krvavitev iz spodnje prebavne cevi, hemobilija pomeni krvavitev iz žolčnih vodov.

Najpogostejši izvori krvavitve iz prebavil

Bolezni požiralnika

Ezofagitis, razjede požiralnika, varice v požiralniku, Mallory-Weissov sindrom, poškodbe, maligni in benigni tumorji.

Bolezni želodca in dvanajstnika

Peptična razjeda želodca in dvanajstnika, hemoragično-erozivne spremembe sluznice želodca ali dvanajstnika, želodčne varice, portalna gastropatija, angiodisplazije, razjeda Dieulafoy, poškodbe, maligni in benigni tumorji.

Bolezni tankega črevesa

Angiodisplazije, divertikli (Meckelov divertikel), enteritisi (infekcijski, tuberkulozni), vnetna črevesna bolezen (Crohnova bolezen), ishemični enteritis, vaskulitis, volvulus in intususcepcija tankega črevesa, razjede in erozije zaradi škodljivega učinka NSAR, maligni in benigni tumorji (limfom, leiomom, karcinoid, zasevki).

Bolezni debelega črevesa

Angiodisplazije, divertikli, vnetna črevesna bolezen, kolitisi (bakterijski), ishemični kolitis, vaskulitis, varice, razjede in erozije, predvsem v cekumu zaradi škodljivega učinka NSAR, radiacijski kolitis, polipi, hemoroidi, solitarni rektalni ulkus, analne fisure, maligni in benigni tumorji.

Bolezni zunaj prebavne cevi

Bolezni ustne votline, nosu, farinksa, larinksa, pljuč, bolezni žolčnih izvodil, bolezni trebušne slinavke, aortoenterična fistula.

Bolezni krvotvornih organov in koagulopatije

Sistemske bolezni veziva

Krvavitev iz zgornjih prebavil

Najpogostejši vzroki za krvavitev iz zgornjih prebavil so peptična razjeda želodca in dvanajstnika, hemoragično-erozivne spremembe sluznice želodca ali dvanajstnika, zaradi okužbe z bakterijo *Helikobakter pylori* in zaradi jemanja nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAR). Ciljana anamneza, splošno stanje bolnika in obilnost krvavitve so ključni za nadaljnje ukrepanje. Posebno pozornost namenjamo starejšim bolnikom, bolnikom, ki jemljejo NSAR, salicilate ali anikoagulantna zdravila, bolnikom s srčnim popuščanjem in jetrno cirozo.

POMNI!

- Krvavitev se spontano zaustavi v 24–48 urah pri 80 % bolnikov.
- Diagnostična urgentna gastroskopija ne vpliva na obolevnost ali umrljivost, trajanje hospitalizacije, potrebo po transfuzijah in na morebitno kirurško zdravljenje.
- Pri 20 do 25 % bolnikov s ponavljajočo se ali kontinuirano krvavitvijo je nujna terapevtska gastroskopija. Kirurško zdravljenje je potrebno pri 10 % bolnikov, pri katerih terapevtska gastroskopija ni bila uspešna.
- Nevarnostni dejavniki za ponovno krvavitev oziroma za večjo umrljivost so: obilna krvavitev (hematemeza), hipovolemični šok, znižanje Hb pod 100 ali nenadno znižanje > 15 g/L, krvavitev iz varic, starost večja od 60 let, spremljajoče bolezni (srčno popuščanje, jetrna ciroza), zdravila (NSAR, antikoagulantni) in endoskopski nevarnostni dejavniki.
- Ker so endoskopski nevarnostni dejavniki najpomembnejši za oceno tveganja ponovne krvavitve je pri vseh bolnikih s tveganjem umestna urgentna triažna endoskopija.
- Maligni tumorji želodca so le v 2–4 % vzrok za obilnejšo akutno krvavitev.

Bolnika s hematemezo ali znaki hipovolemičnega šoka napotimo na urgentno (v nekaj urah) gastroskopijo. Ob prevozu priporočamo zdravljenje z nadomestki plazme in s kisikom, predvsem pri bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo.

Laboratorijske preiskave krvi pri takem bolniku niso najpomembnejše, bistveni pa so podatki o sedanjih in prejšnjih boleznih, prejšnjih krvavitvah iz prebavil in zdravljenju, predvsem o zdravljenju z NSAR in antikoagulantnimi zdravili.

Vsakega bolnika s tveganjem in vsakega bolnika s kratkotrajno krvavitvijo iz zgornje prebavne cevi v anamnezi, s hemoglobinom, nižjim od 100 g/L ali bolnika z nenadnim padcem hemoglobina za več kot 15 g/L napotimo na urgentno gastroskopijo.

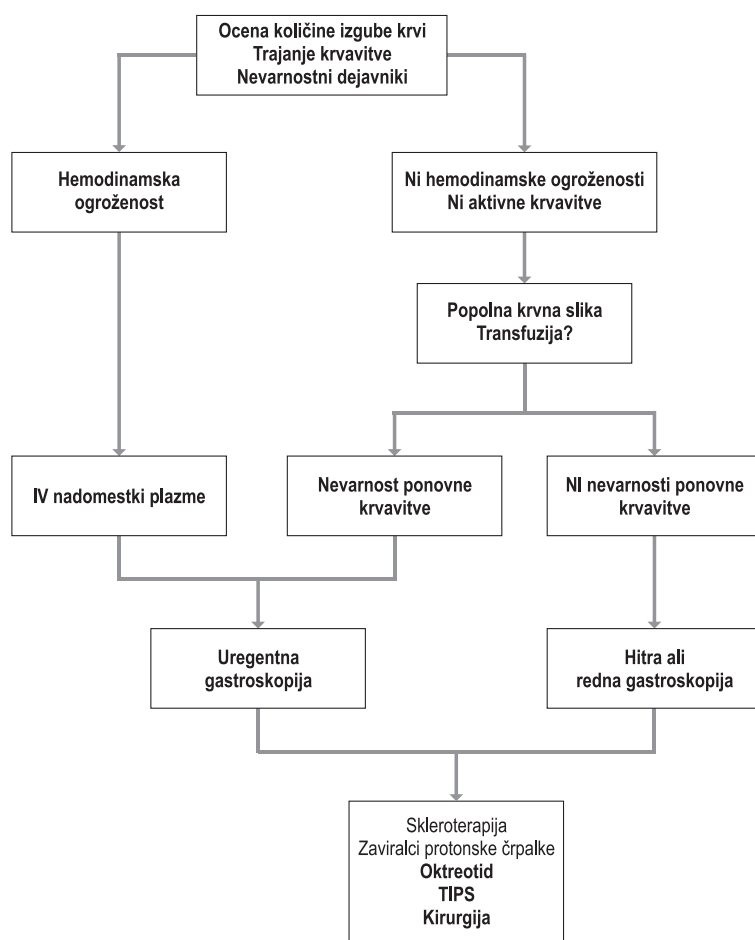
Pri hemodinamsko neogroženem bolniku brez tveganja z več dni trajajočo meleno ali kratko epizodo hematemeze pred nekaj dnevi naredimo najprej laboratorijske preiskave krvi (popolna krvna slika, elektroliti, jetrni testi, kreatinin in sečnina).

Stabilnemu bolniku, ki prejema NSAR in ima hemoglobinon višji od 100 g/L, predpišemo zaviralce protonske črpalke, ukinemo NSAR in jih napotimo na hitro (v nekaj dneh, prej kot v enem tednu) gastroskopijo.

Tabela 1. Endoskopski nevarnostni dejavniki

Endoskopski izvid	Ponovna krvavitev	Umrljivost
Aktivna krvavitev	55 %	11 %
Vidna žila	43 %	11 %
Strdek	22 %	7 %
Pega	10 %	3 %
Čisti ulkus	5 %	2 %

Algoritem postopkov in ukrepanja pri krvavitvi iz zgornjih prebavil



Krvavitev iz spodnjih prebavil

Krvavitve iz spodnjih prebavil ali hemohezija so običajno kronične, manj obilne ali prikrite. Hemohezija je le izjemoma znak akutne obilne krvavitve iz zgornjih prebavil. Najpogostejši izvori krvavitve iz spodnjih prebavil so hemoroidi, divertikli, angiodisplazije, vnetna črevesna bolezen. Odvisni so od starosti bolnika (Tabela 2).

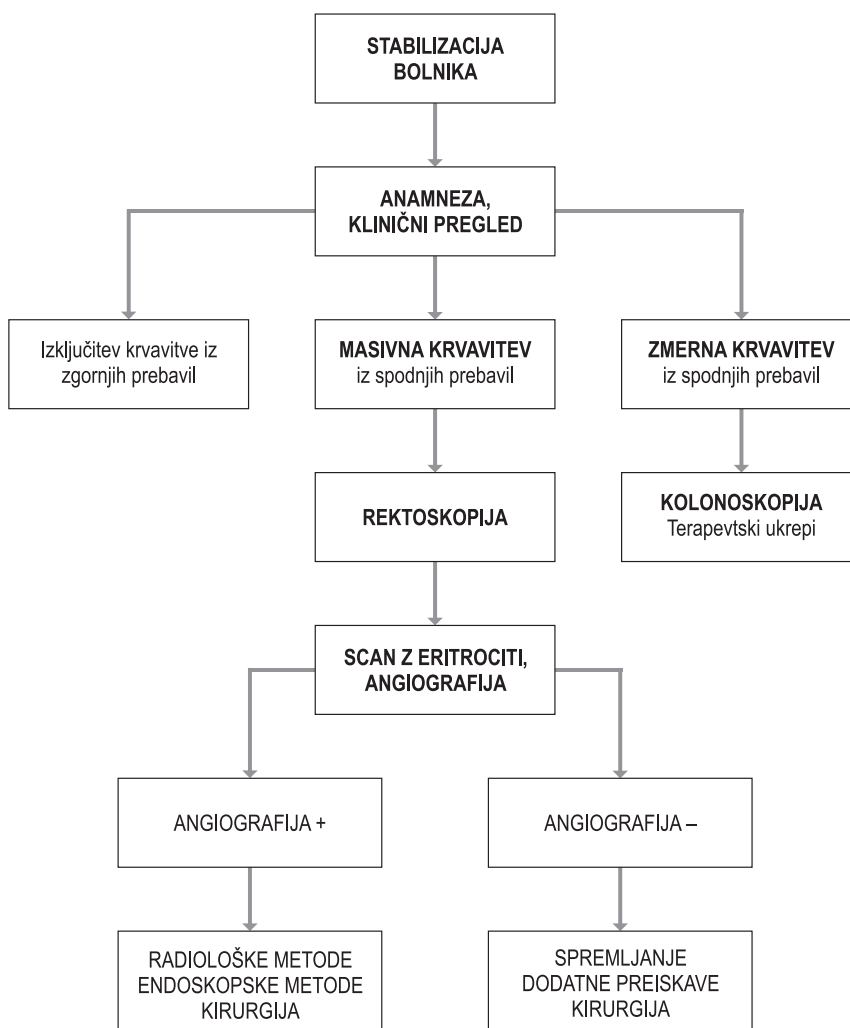
Natančna anamneza, splošno stanje bolnika, spremljajoče bolezni in obilnost krvavitve so ključni za nadaljnje ukrepanje. Hemodinamsko nestabilnega ali hemodinamsko stabilnega bolnika z akutno in masivno hemohezijo in bolnika na antikoagulantnem zdravljenju napotimo na urgentno specialistično obravnavo, pri kateri imata urgentna rektoskopija in angiografija osrednjo vlogo.

Pri hemodinamsko neogroženem bolniku brez tveganja z akutno ali kronično hemohezijo naredimo laboratorijske preiskave krvi (popolna krvna slika, elektroliti, jetrni testi, kreatinin in sečnina, protrombinski čas/INR). Bolnike z znaki alarma (izguba telesne teže, huda bolečina, anemija) napotimo na hitro (v času enega do dveh tednov) gastroenterološko-endoskopsko obravnavo. Bolnike brez znakov alarma napotimo na redno (v času do dva meseca) proktološko ali gastroenterološko obravnavo, pri kateri ima endoskopija osrednjo vlogo.

Tabela 2. Najpogostejši vzroki za krvavitev iz spodnjih prebavil glede na starost

Mlajši od 25 let	26 do 60 let	Starejši od 60 let
KVČB	Divertikli	Angiodisplazije
Polipi	KVČB	Divertikuloza
Meckelov divertikel	Polipi	Polipi
	Infekcijski kolitis	Ishemični kolitis
	Angiodisplazije	

Algoritem postopkov in ukrepanja pri krvavitvi iz spodnjih prebavil



Anemija zaradi pomanjkanja železa

Anemija zaradi pomanjkanja železa je najpogostejša anemija, ki običajno nastane zaradi kronične krvavitve iz prebavil, rodil, sečil in dihal ali zaradi povečane potrebe oziroma pomanjkljive absorpcije železa iz hrane. Bolniki dolgo nimajo težav, saj se splošni znaki anemije, npr. slabost, utrujenost, hitro utripanje srca, težka sapa pri naporu, pojavijo počasi in so odvisni od stopnje anemije.

Pri moškem in pri ženski po rodni dobi je anemija zaradi pomanjkanja železa najpogosteje posledica očitne ali prikrite krvavitve v prebavila.

Pri iskanju vzroka anemije sta najpomembnejša natančna anamneza in telesni pregled. Laboratorijske preiskave morajo biti usmerjene in obsegajo popolno krvno sliko, elektrolite, železo, feritin in zasičenje transferina z železom, dušične retente in jetrne teste. Če ni očitne krvavitve, moramo narediti hemotest.

Bolnika s pozitivnim hemotestom, ki ima hudo anemijo zaradi pomanjkanja železa (Hb < 75 g/L) ali znake alarma ali simptome bolezni prebavil napotimo na hitro gastroenterološko obravnavo, tj. na kolonoskopijo.

Pri bolniku brez simptomov z blago sideropenično anemijo in pozitivnim hemotestom najprej ponovimo hemotest. V primeru ponovno pozitivnega hemotesta in če v zadnjih petih letih kolonoskopija ni bila narejena, ga napotimo v redno gastroenterološko ambulanto na kolonoskopijo.

V primeru ponovno negativnega hemotesta in negativnega izvida kolonoskopije, opravljene v zadnjih petih letih, pričnemo zdraviti z železom in bolnika napotimo v redno ne-gastroenterološko ambulanto k ustreznemu specialistu.

Stopnje nujnosti in zahtevani postopki pred napotitvijo bolnika s krvavitvijo iz prebavil k gastroenterologu so opisani v *Tabeli 3*.

Tabela 3. Stopnje nujnosti in zahtevani postopki pri bolniku s krvavitvijo iz prebavil pred napotitvijo h gastroenterologu.

Krvavitev iz prebavil	Vzrok za napotitev k specialistu	Stopnja nujnosti	Mesto napotitve	Nujne preiskave pred napotitvijo
Hematemeza	Masivna	Nujno	Nujna internistična ambulanta in nujna gastrokopija	Preprečevanje šoka **Popolna krvna slika Biokemične preiskave
Hematemeza/ melena	Ocena količine izgube krvi Čas krvavitve Bolnik s tveganjem	Nujno	Nujna internistična ambulanta in nujna gastrokopija	Popolna krvna slika Biokemične preiskave
Melena	Dolgotrajna Neprižadet bolnik	Hitro	Gastroenterološka ambulanta ali gastrokopija	Odstraniti vzrok Popolna krvna slika Biokemične preiskave
Hemohezija	Masivna krvavitev Hemodinamska ogroženost Antikoagulantno zdravljenje Bolnik s tveganjem	Nujno	Nujna internistična ambulanta ali nujna rektoskopija in angiografija	Preprečevanje šoka **Popolna krvna slika
Hemohezija	Kronična	Redno	Koloproktološka ali gastroenterološka ambulanta	Popolna krvna slika Biokemične preiskave
Hemohezija	Kronična krvavitev Znaki alarma	Hitro	Gastroenterološka ali koloproktološka ambulanta	Popolna krvna slika Biokemične preiskave
Anemija zaradi pomanjkanja železa	Hb < 75 g/L Znaki alarma Pozitivni hemotest	Hitro	Gastroenterološka ambulanta in kolonoskopija	Popolna krvna slika Biokemične preiskave Fe, feritin, zasičenje transferina Hemotest
Anemija zaradi pomanjkanja železa	Bolnik brez simptomov Pozitivni hemotest Ni znakov alarma Ni suma za raka	Redno	Gastroenterološka ambulanta in kolonoskopija	Popolna krvna slika Biokemične preiskave Fe, zasičenje transferina Hemotest

* Nujno (urgentno) – preiskava v nekaj urah, čimprej.

Hitro – preiskava najkasneje v enem tednu.

Redno – preiskava najkasneje v 2 mesecih.

** priporočljive, vendar neobvezne preiskave

LITERATURA

Markovič S. Bolezni požiralnika, želodca in črevesa. V: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, ured. Interna medicina. Ljubljana: Littera Picta d.o.o.; 2005: 440–548.

Slovensko združenje za gastroenterologijo in hepatologijo. Obravnava bolnika s simptomi prebavil. Gastroenterolog 2004; 8 (suppl. 1): 1–78.

Koželj M (ur). Dispepsija, gastroezofagealna refluksna bolezen, ulkusna bolezen. Krka Med Farm 2003; 24(suppl 2).

Hefford B, Holmes A. Booking system for elective services: The New Zealand experience. Australia Health Review 1999; 22(4): 61–7.

University of Washington School of Medicine. Referral guidelines for gastroenterology.
<http://www.uwgi.org/guidelines>

Canadian Association of Gastroenterology Practice Guidelines.
<http://www.pulsus.com/Gastro>

British Society of Gastroenterology.
http://www.bsg.org.uk/clinical_prac/guidelines

Gastroenterology National Referral Guidelines. New Zealand 2001.
<http://www.electiveservices.govt.nz/guidelines>

Sutter Physician Alliance (SPA). SPA PCP treatment & referral guidelines GI. 2005.
http://www.sutterphysicianalliance.org/healthinfo/guidelines_gi

KLINIČNI CENTER LJUBLJANA
SPLOŠNA BOLNIŠNICA MARIBOR
ZAVOD REPUBLIKE SLOVENIJE ZA TRANSFUZIJSKO MEDICINO