

INDIKACIJE IN NEVARNOSTI UPORABE KONCENTRIRANIH TROMBOCITOV

Janez Jazbec

Izvleček

Transfuzija koncentriranih trombocitov je učinkovit in varan način za ustavljanje in preprečevanje krvavitev pri bolnikih, pri katerih je funkcija trombocitov okrnjena zaradi nizkega števila ali funkcionalne okvare. Merila za transfuzijo so odvisna od osnovnega bolezenskega stanja in trenutne klinične situacije pri bolniku. V onkologiji je večinoma uveljavljen profilaktični pristop, tradicionalna meja za transfuzijo pri številu trombocitov $20 \times 10^9/L$ pa se vse bolj pomika na $5-10 \times 10^9/L$. Neželeni stranski učinki transfuzije trombocitov, kot so aloimunizacija, prenos okužbe, indukcija refraktarnosti in bolezen presadka proti gostitelju so lahko življenje ogrožujoči, zato je potrebno pred vsako transfuzijo pretehtati med želenim učinkom in tveganjem. V prihodnosti bo vsaj del transfuzij trombocitov lahko nadomestila uporaba alternativnih zdravil, kot je rekombinantni tromboportin ali liofilizirani toplotno-obdelani pripravek trombocitne membrane.

Uvod

Transfuzija koncentriranih trombocitov je učinkovit način zdravljenja hemoragične diateze pri otrocih s trombocitopenijo ali trombocitopatijo. Uporaba koncentriranih trombocitov je v stalnem porastu, največji porabniki v pediatriji so otroci, ki se zdravijo zaradi raka. Pri teh se večina trombocitov porabi za preprečevanje krvavitev. Najpogosteje uporabljamo koncentrirane trombocite, pridobljene s centrifugiranjem polne krvi. Ena enota tako pridobljenega koncentrata trombocitov naključnega dajalca vsebuje $5-10 \times 10^{10}$ trombocitov, okoli 50 ml plazme, do 0,5 ml eritrocitov in do 10^8 levkocitov (predvsem monocitov in limfocitov). Drug način pridobivanja trombocitov je z različnimi tehnikami trombofereze, s katerimi dobimo visoko koncentrirane trombocite enega dajalca z nizko vsebnostjo levkocitov. Natančna specifikacija koncentrata je odvisna od tehnike trombofereze, načeloma pa vsebuje pripravek $2-3 \times 10^{11}$ trombocitov, 40 ml plazme na 60×10^9 trombocitov, do 5 ml eritrocitov in do 10^9 levkocitov (Domanovič – osebna komunikacija). Ena enota trombocitov, pridobljenih s tromboferezo, po količini trombocitov torej ustreza 4-8 enotam koncentriranih trombocitov naključnega dajalca. Trombociti so shranjeni na temperaturi $20-24^{\circ}C$ in so uporabni do 5 dni.

Trombociti imajo na svoji površini intrinzične ABH in ekstrinzične-adsorbirane ABO antigene (1), zato uporabljamo ABO kompatibilne trombocite kljub temu, da je klinično učinkovita tudi transfuzija nekompatibilnih trombocitov. Študije kažejo na povezavo med transfuzijo ABO-neskladnih trombocitov in razvojem refraktarnosti na transfundirane trombocite (2, 3). Opisani pa so tudi primeri intravaskularne hemolize po transfuziji inkompatibilnih trombocitov, ker so bila v plazmi protitelesa ABO proti prejemnikovim eritrocitom (4). Trombociti nimajo antigenov skupine Rh, vendar je količina eritrocitov, ki so v pripravku (koncentratu ali z tromboferezo pridobljenimi trombociti), zadostna, da lahko povzroči senzibilizacijo Rh negativnega prejemnika, ki bi prejel trombocite Rh pozitivnega dajalca.

V Službi za onkologijo in hematologijo na Pediatrični kliniki v Ljubljani rutinsko uporabljamo filtrirane trombocitne pripravke. Z ustreznimi filtri lahko odstranimo 95% levkocitov in s tem zmanjšamo možnost HLA aloimunizacije, ki je lahko eden od vzrokov za razvoj refraktarnosti. Filtriranje tudi zmanjša možnosti za prenos okužbe s citomegalovirusom, vendar pa te nevarnosti ne odpravi v celoti. Za preprečitev s transfuzijo

povezane bolezni presadka proti gostitelju, ki se lahko razvije pri imunokompromitiranih bolnikih, filtriranje ne zadostuje in je potrebno pripravek pred transfuzijo obsevati z gama žarki v odmerku 25 Gy (5). Prav tako je potrebno obsevati trombocite dajalcev, ki so delno ali popolno HLA skladni s prejemnikom (bližnji sorodniki), ker obstaja možnost, da prejemnikov imunski sistem ne bo eliminiral limfocitov, vsebovanih v pripravku (6).

Odmerek

Običajni porast števila trombocitov, ki ga želimo doseči, je $20-40 \times 10^9/L$. Količino trombocitov orientacijsko izračunamo na osnovi telesne teže prejemnika. Pri otrocih zadostuje ena enota koncentriranih trombocitov naključnega dajalca na 10 kg za dvig za $40-50 \times 10^9/L$ (7). S tromboferezo pridobljenimi trombociti je ekvivalenten odmerek 5 ml/kg. Pri bolnikih s povečano porabo trombocitov (npr. sepsa, DIK, hipersplenizem) je pričakovati nižji porast števila trombocitov. Temu ustrezno je potrebno prilagoditi odmerek. Učinkovitost transfuzije lahko preverimo z določitvijo števila trombocitov v eni uri po izteku transfuzije in 24 ur po transfuziji. Med številom trombocitov 15 minut in eno uro po izteku transfuzije ni statistično pomembne razlike (8).

Merila za transfuzijo trombocitov

Odločitev za transfuzijo trombocitov mora biti osnovana na osnovi klinične presoje, kakšna je verjetnost, da bo pri trombocitopeničnem bolniku prišlo do krvavitve. Le ta ni absolutno odvisna le od števila trombocitov, temveč tudi od siceršnjega bolnikovega stanja. Če ni suma na motnjo v delovanju trombocitov, je tveganje za življenje ogrožujočo krvavitev majhno, če je število trombocitov večje od $5 \times 10^9/L$. Spontane krvavitve pa so redke pri številu trombocitov nad $10 \times 10^9/L$ (9). Dodatni dejavniki tveganja, kot so pomanjkanje faktorjev koagulacije, žilne ali tkivne okvare, lokalne in sistemske okužbe ipd., tveganje za krvavitev dodatno povečajo in zahtevajo bolj agresiven pristop k profilaktični transfuzijski podpori s trombociti.

Kljub temu, da je kirurški poseg pri trombocitopeničnem bolniku neposreden izziv sistema hemostaze, so merila pri teh bolnikih relativno nedorečena in bolj oprta na posamezna poročila kot na kontrolirane študije. Morda se ravno zato stališča glede meje za korekcijo trombocitopenije tako razlikujejo med kirurgi, intenzivisti in hematologi (10). Tako večji kot manjši kirurški posegi so bili opravljeni pri bolnikih s številom trombocitov med 30 in $60 \times 10^9/L$. V primerih, ko lahko že manjša krvavitev pusti trajne posledice, kot je na primer poseg na očesu ali centralnem živčnem sistemu, je potrebna agresivnejša korekcija trombocitopenije. Število trombocitov je treba vzdrževati nad $50 \times 10^9/L$ (9). Pri bolnikih na kardiopulmonalnem zunajtelesnem obtoku ali po zunajtelesni membranski oksigenaciji se zaradi aktivacije trombocitov razvije začasna disfunkcija trombocitov, hkrati pa so ti bolniki lahko tudi trombocitopenični (11). Kljub temu pa transfuzija trombocitov pri teh bolnikih ni indicirana, če je število trombocitov večje od $50 \times 10^9/L$, in ni znakov krvavitve, saj je pogostejše kot trombo-citopenija oz. trombocitopatije vzrok krvavitve heparin, nezadostna protaminska korekcija, fibrinoliza ali pa lokalni vzrok.

Indikacije

Teoretično sta indikaciji za transfuzijo trombocitopenija in trombocitopatija. Slednja v praksi redko predstavlja razlog za transfuzijo. Izjema so nekatere prirojene bolezni, kot na primer Glanzmanova trombastenija ali sidrom Bernard-Soulier, pri katerih je v primeru masivne krvavitve potreben poseg s trombociti. Krvavitve pri nekaterih prirojenih trombocitopatijah je mogoče kontrolirati z dezmozpresinom. Pridobljene trombocitopatije so pri otrocih lahko posledica nekaterih zdravil, ledvične insuficience ali protiteles. V teh primerih je transfuzija trombocitov sicer indicirana v primeru

ogrožujoče krvavitve, vendar pa zaradi izpostavljenosti osnovnemu vzroku tudi transfundirani trombociti niso optimalno učinkoviti in hitreje propadejo. Profilaktične transfuzije v teh stanjih niso indicirane.

Pri otrocih z imunsko trombocitopenično purpuro je transfuzija trombocitov indicirana le v primeru krvavitve v centralni živčni sistem ali druge življenje ogrožujoče krvavitve. V teh primerih je indicirano sočasno dajanje intravenskih imunoglobulinov in kortikosteroidov (12).

Primarni sindromi nezadostne proizvodnje trombocitov so kongenitalna amegakariocitna trombocitopenija, Fanconijeva anemija in sindrom TAR. Pri teh stanjih profilaktične transfuzije niso indicirane. V prvih dveh primerih so bolniki kandidati za presaditev kostnega mozga. Nepotrebna aloimunizacija bi lahko zmanjšala možnost uspešne transplantacije.

Podobno velja tudi za bolnike s pridobljeno aplastično anemijo. Tudi pri bolnikih z težko obliko bolezni ima prednost intervencijski pristop k transfuziji trombocitov pred profilaktičnim (13). S tem zmanjšamo možnosti zavrnitve presadka v primeru transplantacije kostnega mozga, ter tudi zmanjšamo možnost razvoja neodzivnosti na transfuzije trombocitov.

Hemolitično uremični sindrom (HUS) in trombotična trombocitopenična purpura (TTP) sta stanji, ki ju definira triada: trombocitopenija, anemija, ledvična odpoved. Pri TTP so pridružene nevrološke motnje in vročina. TTP je po trenutnih smernicah kontraindikacija za transfuzijo trombocitov (14), pri HUS pa stališče do transfuzije trombocitov še ni tako jasno izoblikovano.

Novorojenci predstavljajo zaradi nezrelih mehanizmov za kontrolo strjevanja krvi in potencialne ogroženosti zaradi krvavitev posebno skupino. Andrew je v svoji randomizirani študiji preučeval pogostost pri trombocitopeničnih nedonošenčkih. Pri prvi skupini so s profilaktičnimi transfuzijami vzdrževali število trombocitov nad $150 \times 10^9/L$, pri drugi pa so se za transfuzijo odločili ob krvavitvi ali ko je število trombocitov padlo pod $50 \times 10^9/L$. Med skupinama ni bilo statistično pomembne razlike v pojavljanju intra-kranialnih krvavitev, iz česar so sklepali, da profilaktične transfuzije pri nedonošenčkih z blago trombocitopenijo in brez kliničnih znakov hemoragične diateze niso potrebne (15). Blanchette je s sodelavci objavil smernice za transfuzije trombocitov pri novorojencih, po katerih je meja za profilaktično transfuzijo trombocitov pri stabilnem donošenem novorojencu $30 \times 10^9/L$, pri stabilnem nedonošenčku pa $20 \times 10^9/L$. V primeru nestabilnega stanja se meja pri nedonošenih dvigne na $50 \times 10^9/L$, pri donošenih pa na $30 \times 10^9/L$ (16). Pri manjših invazivnih posegih naj bi bilo pri novorojencih število trombocitov nad $50 \times 10^9/L$, pri večjih operativnih posegih pa nad $100 \times 10^9/L$.

Daleč največji porabniki trombocitov v otroški populaciji so otroci, ki se zdravijo zaradi malignih bolezni, kjer je vzrok trombocitopeniji nezadostno nastajanje trombocitov bodisi zaradi osnovne bolezni ali pa zaradi zdravljenja. Pristopi k obravnavi trombocitopenije se v teh primerih lahko močno razlikujejo. Od zelo liberalnega profilaktičnega zdravljenja, ki korigira vrednost trombocitov pri $50 \times 10^9/L$, do skrajno zadržanega, ko se za transfuzijo trombocitov odločijo le ob krvavitvi. Najpogosteje omenjeno število trombocitov, pod katerim je nevarnost krvavitve znatna, je $20 \times 10^9/L$ in izhaja iz Gaydosove študije iz leta 1962 (17). Več študij je v zadnjem času dokazalo, da je kot meja za profilaktično transfuzijo trombocitov enako varno število $10 \times 10^9/L$, pri čemer se število transfuzij tromboctov zmanjša za 36% (18). Del otroških hematologov je mnenja, da je tudi v primeru težke trombocitopenije transfuzija trombocitov indicirana le v primeru krvavitve. V tem primeru pa je nujen pogoj takojšnja dostopnost trombocitnih pripravkov.

Nevarnosti

Zaradi načina hranjenja trombocitov (na sobni temperaturi) so septične reakcije po transfuziji eden možnih zapletov. Vir bakterijske kontaminacije je lahko donorjeva

kožna flora ali asimpomska bakterijemija, ki se na sobni temperaturi razrašča tako, da je nevarnost okužbe tem večja, čim starejše trombocite uporabimo. Tudi uporaba trombocitov enega dajalca (trombofereza) zmanjša nevarnost septičnih zapletov (19). S presejalnim testiranjem krvodajalcev se je možnost prenosa nekaterih okužb s transfuzijo močno zmanjšala (npr. hepatitis B, C, HIV). Možnost prenosa citomegalovirusa je zaradi razširjenosti virusa znatna. Zaradi specifičnega načina prenosa virusa (virus je levkocitih) lahko tveganje z uporabo levkoredukcijskih filtrov zmanjšamo. V posebnih primerih, kot je na primer transplantacija kostnega CMV negativnega dajalca CMV negativnem donorju, je indicirana transfuzija krvnih pripravkov CMV negativnih dajalcev.

Transfuzija trombocitov lahko povzroči febrilne in alergijske reakcije. Nehemolitična febrilna postransfuzijska reakcija (NFPR) je najpogostejši neželeni učinek, ki lahko spremlja do 20% transfuzij trombocitov (20). Vzrok reakciji so lahko citotoksična in aglutinacijska protitelesa v prejemnikovi plazmi, ki so reaktivna na antigene na transfudiranih levkocitih, ali pa pirogeni citokini (interlevkin-6, TNF- α , interlevkin-1 β). Slednji se sproščajo iz levkocitov, ki jih vsebuje trombocitni pripravek. Sintezo in sekrecijo citokinom v času hranjenja je možno zmanjšati s filtriranjem (levkoredukcijo) takoj po zbiranju. Tak postopek priprave je učinkovitejši pri zmanjševanju števila NFPR po transfuziji eritrocitov kot pa trombocitov (9). Jemanje paracetamola učinkovito prepreči ali vsaj znatno ublaži NFPR zaradi citokinov.

Do alergičnih reakcij pride, ko je prejemnik senzibiliziran na antigene, ki jih vsebuje trombocitni koncentrat. Po teži obsegajo alergične reakcije po trombocitih cel spekter od blagih (eritem, urtikarija, srbenja) do težkih anafilaktičnih reakcij. V primeru pojava blažjih znakov ali simptomov alergijske reakcije je potrebno transfuzijo trombocitov prekiniti in bolniku dati i.v. antihistaminik. Če ob tem znaki izzvenijo in ni znakov cirkulacijske nestabilnosti, lahko s transfuzijo nadaljujemo. V primeru ponavljajočih se alergijskih reakcij po trombocitih je indicirano rutinsko dajanje antihistaminika.

Bolezen presadka proti gostitelju (Graft Versus Host Disease GVHD) nastopi, če se dajalčevi limfociti vgnezdijo in prejemnika spoznajo kot tujek. Posledica je imunsko povzročena sistemska citokinska okvara, katere tarčni organi so prebavila (črevo, jetra) in koža. Klinični pojavi so kožni izpuščaj, vročina, driska, zlatenica. Pogoj, da lahko pride do GVHD, je huda imunosupresija prejemnika, katerega imunski sistem ni zmožen izločiti dajalčevih limfocitov. Najučinkovitejši način preprečevanja GVHD po transfuziji je obsevanje pripravka pred dajanjem v primeru, da je prejemnik imunokompromitiran. Priporočeni odmerek je 15 do 25 Gy.

O refraktarnosti na transfuzijo trombocitov govorimo, ko po apliciranem odmerku ni ustreznega porasta števila trombocitov. Za oceno učinkovitosti transfuzije uporabljamo korigirano število porasta trombocitov (corrected count increment CCI), ki ga izračunamo

$$CCI = \frac{\text{porast števila trombocitov} \times \text{telesna površina}}{\text{št. apliciranih trombocitov} (x10^{11})}$$

Transfuzija je učinkovita, če je CCI več kot $7,5 \times 10^9/L$ v prvi uri po transfuziji in več kot $4,5 \times 10^9/L$ 24 ur po transfuziji. Če je CCI manj ko $5 \times 10^9/L$, po dveh zaporednih dajanjih ustreznega odmerka trombocitov je bolnik refraktaren na trombocite. Vzrok je lahko imunski (prejemnik ima protitelesa proti npr. HLA antigenom na trombocitih dajalca) ali neimunski. Med slednjimi so lahko zdravila (amfotericin B, vankomicin), sepsa, DIK, splenomegalija. Če je bolnik neodziven na trombocite naključnega dajalca, je prvi korak transfuzija trombocitov enega dajalca. S svežimi trombociti lahko predvsem pri nestabilnem bolniku dosežemo višji CCI. Če je vzrok HLA-aloimunizacija, je učinkovita transfuzija trombocitov HLA ustreznega dajalca, vendar je rutinska oskrba z HLA ustreznimi trombociti možna samo v določenih centrih.

Zaželjeno je, da ima enota, kjer se zdravijo otroci z bolezenskimi stanji, ki jih pogosto spremlja trombocitopenija/trombocitopatije, izdelane smernice za zdravljenje s trombocitnimi koncentraciji, saj je to osnova za njihovo racionalno rabo in učinkovito hemovigilanco.

Literatura:

1. Ogasawara K, Ueki J, Takenaka M et al. Study on expression of ABH antigens on platelets. *Blood* 1993; 92: 993-999
2. Lee EJ, Schiffer CA. ABO incompatibility can influence the results of platelet transfusion. Results of a randomised trial. *Transfusion* 1989; 29: 384-389.
3. Carr R, Hutton JL, Jenkins JA, Lucas GF, Amphlett MW. Transfusion of ABO mismatched platelets leads to early platelet refractoriness. *Br J Haematol* 1990; 75: 408-413
4. Ferguson DJ. Acute intravascular hemolysis after a platelet transfusion. *Can Med Assoc J*; 1988, 138: 523-524
5. British Committee Standards Haematology-Blood Transfusion Task Force. Guidelines on gamma radiation of blood components for the prevention of blood transfusion associated graft versus host disease. *Transf Med* 1996; 6: 261-271
6. Cahil MR, Lilleyman JS. The rational use of platelets in children. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*; 1998; 24: 567-574
7. Norol F, Bireling P, Roudot-Thorval F et. Al. Platelet transfusion: A dose response study. *Blood* 1998; 92 (4): 1448-1453
8. Gorgone BC, Anderson JW, Anderson KC. Comparison of 15 min and 1 hour post platelet counts in pediatric patients. *Transfusion* 1986; 26: 555
9. Nugent DJ. Platelet transfusion. In: Nathan DG, Orkin SH eds. *Hematology of infancy and childhood*. 5thed. Saunders. Philadelphia 1998: 1802-1817
10. Boralesa H, Rao MP, Soni N, et. al. A survey of physicians attitudes to transfusion practice in critically ill patients in the UK. *Anesthesia* 2002; 57: 584-605
11. Harker LA, Malpass TW, Branson HE, et al. Mechanisms of abnormal bleeding in patients undergoing cardiopulmonary bypass: acquired transient platelet dysfunction associated with selective α -granule release. *Blood* 1980; 56: 827-843
12. Bauman MA, Menitove JE, Aster RH, et. al. Urgent treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura with single-dose gammaglobulin followed by platelet transfusion. *Ann Intern Med* 1986; 104: 808-809
13. Sagmeister M, Oec L, Gmur J. A restrictive transfusion policy allowing long term support of outpatients with severe aplastic anemia. *Blood* 1999; 9: 3124-3126
14. British Committee for Standards in Haematology, Working Party of The Blood Transfusion Task Force. Guidelines for platelet transfusions. *Transfus Med* 1992; 2: 311-318
15. Andrew M, Veigh P, Caco C, et. al. A randomized, controlled trial of platelet transfusions in thrombocytopenic premature infants. *J pediatr* 1993; 123: 285-291
16. Blanchette VS, Kuhne T, Hume H, Hellmann J. Platelet transfusion therapy in newborn infants. *Transfusion Med Rev* 1995; 9: 215-230
17. Gaydos LA, Freireich EJ, Mantel N. The quantitative relation between platelet count and hemorrhage in patients with acute leukemia. *N Eng J Med* 1962; 266: 905-909
18. Callow CR, Swindel R, Randall W, Chopra R. The frequency of bleeding complications in patients with haematological malignancy following the introduction of stringent prophylactic platelet transfusion policy. *Br J Haematology* 2002; 118: 677-682
19. Ness P, Braine H, King K, et. Al. Single donor platelets reduce the risk of septic platelet transfusion reactions. *Transfusion* 2001; 41 (7): 857-861
20. Dearay F, Ferner P. An investigation of nonhemolytic transfusion reactions. *Vox Sang* 1984; 6: 27