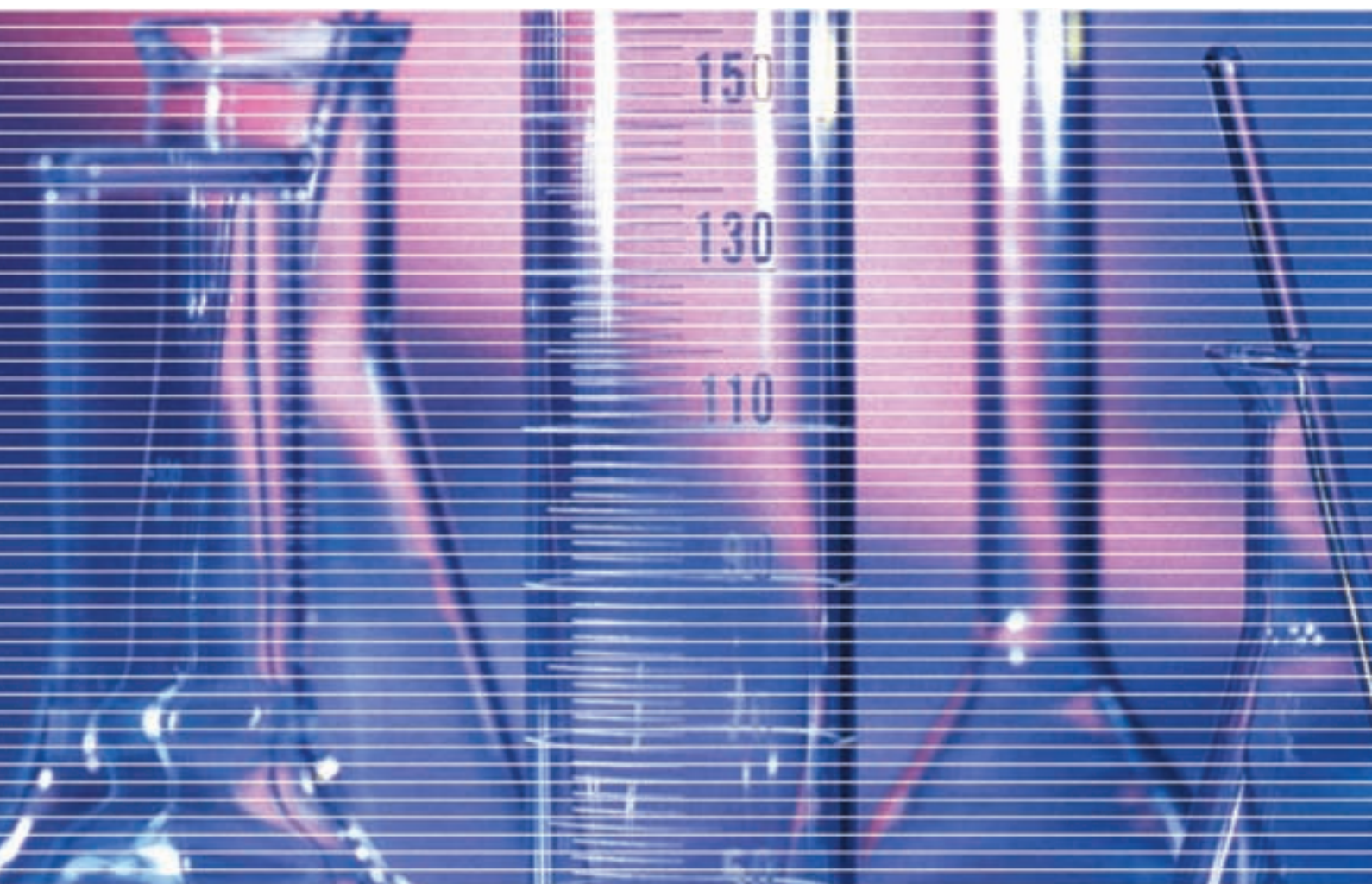


5. podiplomski seminar  
**zdravljenje s krvjo**

■ zdravljenje novorojenčkov in otrok

5. postgraduate course  
**blood therapy**

■ neonatology and paediatrics



ORGANIZATORJI:

ZAVOD REPUBLIKE SLOVENIJE ZA TRANSFUZIJSKO MEDICINO  
BLOOD TRANSFUSION CENTER OF SLOVENIA

KLINIČNI CENTER LJUBLJANA  
UNIVERSITY MEDICAL CENTER

ESTM - EVROPSKA ŠOLA ZA TRANSFUZIJSKO MEDICINO  
EUROPEAN SCHOOL OF TRANSFUSION MEDICINE

### **KOORDINATORJI / COORDINATORS**

Ljubiša Lukič

Vanda Brubnjak-Jevtič

Janez Primožič

Majda Benedik-Dolničar

Umberto Rossi

### **ORGANIZACIJSKI IN STROKOVNI ODBOR / ORGANIZER AND SCIENTIFIC COMMITTEE**

Božidar Voljč

Primož Rode

Zoran Arnež

Irena Bričl

Vanda Brubnjak-Jevtič

Ljubiša Lukič

Janez Primožič

Majda Benedik-Dolničar

Umberto Rossi

Natalija Lampreht

## **PREDAVATELJI / LECTURERS**

prim. Jožica ANŽIČ, dr. med., specialist pediater

Klinični center Ljubljana, SPS Pediatrična klinika, Služba za onkologijo in hematologijo  
Vrazov trg 1, 1525 Ljubljana

doc. dr. Janez PRIMOŽIČ, dr. med., svetnik

Klinični center Ljubljana, SPS Kirurška klinika, Klinični oddelek za otroško kirurgijo  
Zaloška 7, 1525 Ljubljana

prim. Nada KODRIČ, dr. med., specialist anesteziologije in reanimatologije

Klinični center Ljubljana, Ortopedska klinika,  
Zaloška 9, 1525 Ljubljana

asist. mag. Lilijana KORNHAUSER-CERAR, dr. med., specialist pediater,

Klinični center Ljubljana, SPS Ginekološka klinika, Klinični oddelek za perinatologijo  
Šljajmerjeva 3, 1525 Ljubljana

Polonca MALI, dr. med., specialist pediater

Klinični center Ljubljana, SPS Pediatrična klinika, Služba za onkologijo in hematologijo  
Vrazov trg 1, 1525 Ljubljana

asist. Gregor NOVLIJAN, dr. med., specialist pediater

Klinični center Ljubljana, SPS Pediatrična klinika, Klinični oddelek za nefrologijo  
Vrazov trg 1, 1525 Ljubljana

Dr. Paul F. W. STRENGERS, MD

Medical Dept. and Blood Bank, CLB  
P. O. Box 9190  
NL-1006 AD Amsterdam, The Netherlands

Dr. John REVILL, MD

Blood Transfusion Dept.  
Royal Infirmary NHS Trust, Infirmary Square  
GB-Leicester LE1 5WW, Great Britain

Prof. Umberto ROSSI, MD

ESTM - European School of Transfusion Medicine  
Viale Beatrice d'Este 5,  
I-20122 Milano, Italy

Dr. Brigit C. BRAND, MD

Regional Blutspendezentrum  
Kantonsspital, Loesetrasse 170  
CH-7000 Chur, Switzerland

prim. Marjeta POTOČNIK, dr. med., specialist transfuzijske medicine

Zavod RS za transfuzijsko medicino  
Šljajmerjeva 6, 1000 Ljubljana

doc. dr. Damir GRGIČEVIČ, dr. med., specialist transfuzijske medicine

Hrvatski zavod za transfuzijo krvi  
Petrova 3, 1000 Zagreb

mag. Branka GOLUBIĆ-ČEPULIĆ, dr. med., specialist transfuzijske medicine

Klinički zavod za transfuzijsko medicino, Klinički bolnički centar Zagreb – Rebro  
1000 Zagreb

prim. Majda BENEDIK-DOLNIČAR, dr. med., specialist pediater

Klinični center Ljubljana, SPS Pediatrična klinika, Služba za onkologijo in hematologijo  
Vrazov trg 1, 1525 Ljubljana

izr. prof. dr. Metka DERGANČ, dr. med., višji svetnik

Klinični center Ljubljana, SPS Kirurška klinika, Klinični oddelek za otroško kirurgijo  
Zaloška 7, 1525 Ljubljana

prim. Irena BRICL, dr. med, specialist transfuzijske medicine

Zavod RS za transfuzijsko medicino  
Šlajmerjeva 6, 1000 Ljubljana

asist. dr. Borut BRATANIČ, dr. med., specialist pediater

Klinični center Ljubljana, SPS Pediatrična klinika, Služba za neonatologijo  
Vrazov trg 1, 1525 Ljubljana

prim. Tončka ZAVRŠNIK, dr. med., specialist kirurg

Klinični center Ljubljana, SPS Ginekološka klinika, Klinični oddelek za perinatologijo  
Šlajmerjeva 3, 1525 Ljubljana

asist. mag. Janez JAZBEC, dr. med., specialist pediater

Klinični center Ljubljana, SPS Pediatrična klinika, Služba za onkologijo in hematologijo  
Vrazov trg 1, 1525 Ljubljana

asist. Lidija KITANOVSKI, dr. med., specialist pediater

Klinični center Ljubljana, SPS Pediatrična klinika, Služba za onkologijo in hematologijo  
Vrazov trg 1, 1525 Ljubljana

## **VODJE UČNIH DELAVNIC**

asist. dr. Borut BRATANIČ, dr. med., specialist pediater

Klinični center Ljubljana, SPS Pediatrična klinika, Služba za neonatologijo  
Vrazov trg 1, 1525 Ljubljana

Sonja KOVAČ, vms

Klinični center Ljubljana, SPS Pediatrična klinika  
Vrazov trg 1, 1525 Ljubljana

prim. Marjeta POTOČNIK, dr. med., specialist transfuzijske medicine

Zavod RS za transfuzijsko medicino  
Štajmerjeva 6, 1000 Ljubljana

Andreja NUNAR-PERKO, dipl. med. sestra

Zavod RS za transfuzijsko medicino  
Štajmerjeva 6, 1000 Ljubljana

Cvetka GREGORC, prof. zdr. vzgoje

Zavod RS za transfuzijsko medicino  
Štajmerjeva 6, 1000 Ljubljana

prim. Vanda BRUBNJAK-JEVTIČ, dr. med., specialist anesteziologije in reanimatologije

Klinični center Ljubljana  
Zaloška 2, 1525 Ljubljana

Jana ŠMITEK, prof. zdr. vzgoje

Klinični center Ljubljana, SPS Kirurška klinika, Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo  
Zaloška 7, 1525 Ljubljana

mag. Saša KADIVEC, prof. zdr. vzgoje

Bolnišnica Golnik  
4204 Golnik

## **ZAHVALE / THANKS**

Projekt »Izobraževalno gradivo - Zdravljenje s krvjo« je na podlagi javnega razpisa (Ur. l. RS, št. 45/2002) finančno podprl Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije.

Za sodelovanje in pomoč pri organizaciji 5. podiplomskega seminarja se zahvaljujemo:

RTV Slovenija  
Abbott  
Radgonske Gorice  
Bayer Pharma  
Alkaloid  
Vina Koper

## PROGRAM / PROGRAMME

**Četrtek** 12. december 2002

**Thursday** December 12<sup>th</sup> 2002

15.00-16.00 PRIJAVA / REGISTRATION

### **ZDRAVLJENJE NOVOROJENČKOV IN OTROK NEONATOLOGY AND PEDIATRICS**

16.00-16.20 Anžič J.:

Indikacije in nevarnosti uporabe transfuzije koncentriranih eritrocitov

Indications and risks in use of red cell concentrates

16.20-16.40 Primožič J.:

Otrok in operativni poseg

Children and surgical procedure

16.40-17.00 Kodrič N.:

Nadomeščanje izgube krvi med operativnim posegom pri otroku – kirurškem bolniku

Autotransfusion in children (replacement) – surgical patients

17.00-17.20 Kornhauser-Cerar L.:

Uporaba eritropoetina v neonatologiji

Erythropoetin therapy in neonatology

17.20-17.30 Mali P.:

Uporaba eritropoetina v hemato-onkologiji pri otroku

Erythropoetin in haematooncology in child

17.30-17.40 Novljan G.:

Uporaba eritropoetina pri kronični ledvični bolezni otroka

Erythropoetin in chronic kidney disease

17.40-17.50 Razprava / Discussion

19.00 OTVORITEV IN SPREJEM / OPENING CEREMONY

**Petek** 13. december 2002

**Friday** December 13<sup>th</sup> 2002

### **HEMOVIGILANCA HAEMOVIGILANCE**

8.30-9.00 Strengers P.F.W.:

Hemovigilanca – zakaj?

Haemovigilance – why?

9.00-9.30 Revill J.:

Izkušnje s hemovigilanco v Veliki Britaniji in Evropi

Lessons learnt from haemovigilance in Great Britain and Europe

9.30-9.50 Rossi U.:

Osnovni klinični in organizacijski pogoji za izvajanje učinkovite hemovigilance

Basic clinical and organizational requirements for an effective haemovigilance

9.50-10.00 Razprava / Discussion



- 10.00-10.20 Odmor / Coffee break
- 10.20-10.40 **Brand B.:**  
Izkušnje s hemovigilanco v Švici  
The Swiss experience of haemovigilance
- 10.40-11.00 **Potočnik M.:**  
Hemovigilanca v Sloveniji  
Haemovigilance in Slovenia
- 11.00-11.30 **Grgičević D., Golubić-Čepulić B.:**  
Vzpostavitev sistema hemovigilance v jugovzhodni Evropi  
Building up haemovigilance in South-Eastern Europe
- 11.30-11.50 Ali obstaja prostor za neonatalno in pediatrično hemovigilanco?  
(poročila in komentarji)  
Is there a place for neonatal and paediatric haemovigilance?  
(reports and comments)
- 11.50-12.20 Razprava / Discussion
- 12.20-14.30 Odmor / Dinner  
**ZDRAVLJENJE NOVOROJENČKOV IN OTROK  
NEONATOLOGY AND PEDIATRICS**
- 14.30-14.50 **Benedik-Dolničar M., Kitanovski L.:**  
Uporaba novih antikoagulantov in hemostatičnih dejavnikov pri kritično bolnem otroku  
Use of new anticoagulants and haemostatic factors in critically ill children
- 14.50-15.10 **Derganc M.:**  
Kristaloidi ali koloidi pri intenzivnem zdravljenju otrok  
Crystalloids versus colloids in the intensive therapy in children
- 15.10-15.20 **Brič I.:**  
Uvod v izmenjalne in intrauterine transfuzije  
Introduction in exchange transfusion
- 15.20-15.40 **Bratanič B.:**  
Izmenjalna transfuzija pri zlateničnih novorojenčkih  
Exchange transfusion in hyperbilirubinaemic neonates
- 15.40-16.00 **Završnik T.:**  
Intrauterina transfuzija  
Fetal transfusion
- 16.00-16.10 Razprava / Discussion
- 16.10-16.30 Odmor / Coffee break

- 16.30-16.50 **Benedik-Dolničar M.:**  
Dozorevanje hemostaze v otroškem obdobju  
Hemostasis in child
- 16.50-17.10 **Jazbec J.:**  
Indikacije in nevarnosti uporabe koncentriranih trombocitov  
Indications and risks in use of platelet concentrates
- 17.10-17.30 **Kitanovski L., Benedik-Dolničar M.:**  
Indikacije in nevarnosti uporabe sveže zmrznjene plazme in faktorjev strjevanja krvi  
Indications and risks in use of fresh frozen plasma and replacement of the clotting factors
- 17.30-17.40 Razprava / Discussion
- 19.00 SLAVNOSTNA VEČERJA / GALA DINNER

## **UČNE DELAVNICE / WORKSHOPS**

**Sobota** 14. december 2002

**Saturday** December 14<sup>th</sup> 2002

9.00-10.30 **Bratanič B., Kovač S.**  
Izmenjalna transfuzija krvi  
Exchange transfusion

**Potočnik M., Nunar-Perko A., Gregorc C.**  
Hemovigilanca  
Hemovigilance

**Brubnjak-Jevtič V., Kadivec S., Šmitek J.**  
Standardizacija kliničnih in terapevtskih smernic in razvoj ključnih indikatorjev kakovosti  
Methodology for creating directives for Good Clinical Practice

11.00-12.00 SKLEPNA KONFERENCA  
CLOSING OF THE CONFERENCE

## KAZALO / INDEX

### ZDRAVLJENJE NOVOROJENČKOV IN OTROK NEONATOLOGY AND PEDIATRICS

- 15 Anžič J.:  
**Indikacije in nevarnosti uporabe transfuzije koncentriranih eritrocitov**  
Indications and risks in use of red cell concentrates
- 23 Kodrič N.:  
**Nadomeščanje izgube krvi med operativnim posegom pri otroku – kirurškem bolniku**  
Autotransfusion in children (replacement) – surgical patients
- 28 Kornhauser-Cerar L.:  
**Uporaba eritropoetina v neonatologiji**  
Erythropoetin therapy in neonatology
- 37 Mali P.:  
**Uporaba eritropoetina v hemato-onkologiji pri otroku**  
Erythropoetin in hematooncology in child
- 41 Novljan G.:  
**Uporaba eritropoetina pri kronični ledvični bolezni otroka**  
Erythropoetin in cronic kidney disease
- 48 Benedik-Dolničar M., Kitanovski L.:  
**Uporaba novih antikoagulantov in hemostatičnih dejavnikov pri kritično bolnem otroku**  
Use of new anticoagulants and haemostatic factors in critically ill children
- 62 Derganc M., Grosek Š.:  
**Kristaloidi ali koloidi pri intenzivnem zdravljenju otrok**  
Crystalloids versus colloids in the intensive therapy in children
- 67 Bricl I.:  
**Hemolitična bolezen ploda in naovorojenčka**  
Introduction in exchange transfusion
- 70 Bratanič B.:  
**Izmenjalna transfuzija pri zlateničnih novorojenčkih**  
Exchange transfusion in hyperbilirubinaemic neonates
- 75 Završnik T., Cerar V.:  
**Intrauterina transfuzija**  
Fetal transfusion
- 82 Benedik-Dolničar M.:  
**Dozorevanje hemostaze v otroškem obdobju**  
Hemostasis in child
- 88 Jazbec J.:  
**Indikacije in nevarnosti uporabe koncentriranih trombocitov**  
Indications and risks in use of platelet concentrates
- 93 Kitanovski L., Benedik-Dolničar M.:  
**Indikacije in nevarnosti uporabe sveže zmrznjene plazme in faktorjev strjevanja krvi**  
Indications and risks in use of fresh frozen plasma and replacement of the clotting factors

**HEMOVIGILANCA  
HAEMOVIGILANCE**

- 102 Strengers P.F.W.:  
Hemovigilanca – zakaj?  
**Haemovigilance – why?**
- 110 Revill J.:  
Izkušnje s hemovigilanco v Veliki Britaniji in Evropi  
**Lessons learnt from haemovigilance in Great Britain and Europe**
- 120 Rossi U.:  
Osnovni klinični in organizacijski pogoji za izvajanje učinkovite hemovigilance  
**Basic clinical and organizational requirements for an effective haemovigilance**
- 138 Brand B.:  
Izkušnje s hemovigilanco v Švici  
**The Swiss experience of haemovigilance**
- 148 Potočnik M.:  
**Hemovigilanca v Sloveniji**  
Haemovigilance in Slovenia
- 151 Grgičević D., Golubić-Čepulić B.:  
Vzpostavitev sistema hemovigilance v jugovzhodni Evropi  
**Building up haemovigilance in South-Eastern Europe**
- 156 Rossi U., De Paschale M.  
**The risk of HCV infection through neonatal blood and plasma microtransfusions:**  
a demonstrated need for strict haemovigilance

## **INDIKACIJE IN NEVARNOSTI UPORABE TRANSFUZIJE KONCENTRIRANIH ERITROCITOV**

Jožica Anžič

### **Izvleček**

Dostava kisika tkivom je odvisna od delovanja obtočil in koncentracije hemoglobina v krvi. Pred posledicami anemije telo varujejo prilagoditvene reakcije. Transfuzije so potrebne, kadar zaradi anemije lahko pride do tkivne hipoksije in ni na razpolago drugih učinkovitih načinov zdravljenja. Pri akutni krvavitvi sta merili za nadomeščanje eritrocitov količina izgubljene krvi in koncentracija hemoglobina, upoštevamo pa tudi fiziološke in patofiziološke posebnosti prejemnika. Cilj zdravljenja bolnikov s kronično anemijo je izboljšana kakovost življenja. Prejemnik dobi največkrat eritrocite iz krvi druge osebe, včasih pa pridobljene iz njegove lastne krvi. Zapleti zaradi transfuzije so lahko posledica okužene krvi, humoralnih imunskih reakcij, vnosa biološko aktivnih snovi, hemolize zaradi fizikalnih vzrokov, reakcij, povezanih s celičnim imunskim sistemom, in zaradi obremenitve prejemnika s povečano prostornino krvi ali nefiziološkega vnosa kemičnih snovi. Pri vsakem odločanju o zdravljenju premislimo, ali je transfuzija najbolj primeren način, in kakšno korist in tveganje prinaša bolniku. Potreben je skrben nadzor nad izvedbo zdravljenja s krvnimi pripravki in ugotavljanje vzroka za zaplete, ki jih evidentiramo.

### **Uvod**

Preskrba telesa s kisikom je odvisna od minutnega volumna srca (tj. količine krvi, ki jo srce potisne v žile v časovni enoti) in količine kisika, ki se lahko sprosti iz prostorninske enote krvi.

Koncentracija hemoglobina določa, koliko kisika prenaša prostorninska enota krvi. Količina v tkivih oddanega kisika pa je odvisna tudi od dejavnikov, ki vplivajo na disociacijsko krivuljo hemoglobina.

Stanje (delovanje) arterij uravnava prenos kisika posameznim organom in tkivom, ker lahko spreminja delež minutnega volumna srca, ki je usmerjen v posamezne dele telesa. V fizioloških razmerah tkiva ne potrebujejo vsega kisika, ki ga dobivajo. Delež porabljenega kisika pa je različen v različnih tkivih.

### **Prilagoditvene reakcije na anemijo**

Kadar je dostava kisika telesu ogrožena zaradi anemije, sta vrsta in učinkovitost prilagoditvenih reakcij odvisni od:

- vzroka za anemijo,
- njene stopnje,
- hitrosti nastopa anemije (akutna ali kronična anemija), in
- morebitnih pridruženih bolezni ali vpliva zdravil (1).

Sama anemija vpliva na delovanje obtočil. Zaradi zmanjšane viskoznosti krvi se zviša priliv krvi v srce in zmanjša sistolno breme srca, kar lahko poveča utripni volumen srca (2).

Zaradi anemije vzdraženi kemoreceptorji v aorti sprožijo sproščanje kateholaminov, kar poveča kontraktilnost srca in poviša srčni utrip. Vspodbudi se tudi sistem renin-angiotenzin-aldosteron in s tem poveča količina vode in natrija v telesu. Vsa ta dogajanja lahko povečajo minutni volumen srca (2).

Vzdražen simpatičen sistem spremeni tudi delež minutnega volumna srca, ki ga dobivajo posamezni organi: na račun slabše prekrvitve v koži, prebavilih in kosteh se poveča dotok krvi v organe, ki so nujno potrebni za ohranitev življenja (2).

Zaradi anemije se zviša koncentracija spojine 2, 3-difosfoglicerata v rdečih krvničkih, kar zviša delež kisika, ki se iz hemoglobina sprošča v tkivih.

Ob hitrejšem pretoku krvi skozi kapilare priteka zaradi znižane viskoznosti krvi v tkiva večja količina kisika (2).

Če je kostni mozeg zdrav, pospeši in poveča izdelavo rdečih krvničk.

Pri osebah, ki jih poleg anemije ogrožajo še druga bolezenska stanja, pa so včasih prilagoditvene reakcije (zlasti ob hudi akutni anemiji) nezadostne ali celo škodljive. Huda akutna anemija je največkrat posledica krvavitve. Prenos kisika v tkiva je ob krvavitvi ogrožen predvsem zaradi izgube prostornine krvi, dodatno pa zaradi znižane koncentracije hemoglobina (2). Zaradi prehodne hipoksije v tkivih je okrevanje bolnika lahko ogroženo tudi po prenehanju krvavitve (npr. zmanjšan pretok krvi skozi prebavila sproži sekundarna bolezenska dogajanja).

Zadostno povečanje minutnega volumna srca predstavlja najpomembnejšo zaščito telesa pred posledicami hujše anemije (2). Bolno srce pa je zaradi različnih vzrokov posebej ranljivo ob anemiji in ga nekatere prilagoditvene reakcije dodatno ogrožajo. Že v fizioloških razmerah srce porabi večino prinesenega kisika. Zato nima pomembne rezerve z zvišanjem izkoristka kisika. Večjo preskrbo s kisikom omogoča predvsem večji dotok krvi v srčne žile, se pa se polnijo največ med diastolo. S pospešitvijo srčnih utripov diastola lahko postane prekratka, da bi se bolne (zožene) žile zadostno napolnile. Povečan priliv krvi v že razširjeno srce je za tako srce dodaten napor, ker se poraba energije za iztis določenega volumna krvi večja z večjim premerom prekata (2).

### **Razlogi za zdravljenje anemije s transfuzijo**

Cilj zdravljenja s transfuzijo je preprečevanje pomanjkanja kisika v tkivih, ne pa dvig koncentracije hemoglobina v območje normalnih ali optimalnih vrednosti (1). V fizioloških razmerah je telo preskrbljeno z več kisika, kot ga rabi. Danes tudi še ne poznamo optimalne koncentracije hemoglobina, ki bi tkivom zagotavljala največjo dostavo kisika (morda blaga anemija zaradi znižane viskoznosti krvi?). S preveč »velikodušno« pomočjo s transfuzijami lahko škodimo in motimo prilagoditvene reakcije telesa na anemijo.

Raziskave kažejo boljše ali vsaj nič slabše izide zdravljenja pri bolnikih, ki so prejeli manj transfuzij in ob nižjih koncentracijah hemoglobina kot pri bolnikih, ki so prejeli več transfuzij ali zaradi milejše anemije. Preučevali so različne skupine bolnikov: poškodovance, druge kirurške bolnike, bolnike, zdravljene v enotah intenzivne terapije zaradi sepse ali drugih razlogov (3, 4, 5, 6, 7, 8,). K takšnim izidom zdravljenja bi lahko prispevala prehodna okvara rdečih krvničk zaradi hranjenja: povečana rigidnost membrane poslabša pretok v drobnih žilah, znižanje 2, 3-difosfoglicerata pa zmanjša sproščanje kisika v tkivih (2, 9).

### **Smernice za zdravljenje akutne anemije zaradi krvavitve**

V klinični praksi ne razpolagamo z merili, ki bi omogočila zanesljivo oceno o preskrbi s kisikom in njegovi porabi v tkivih (10). Pri presoji, kakšno pomoč potrebuje bolnik z akutno krvavitvijo, si pomagamo z oceno izgubljene krvi, določanjem koncentracije hemoglobina in oceno možnih nadaljnjih izgub. Upoštevamo tudi, če ima bolnik še druge bolezni, ki bi lahko okrnile njegove prilagoditvene sposobnosti (1, 11).

Tabela 1 podaja sodobne smernice britanskih strokovnjakov za zdravljenje z eritrocitnimi transfuzijami glede na oceno izgubljene količine krvi (1).

Tabela 1: Zdravilni ukrepi glede na volumen izgubljene krvi\*

Klinični znaki	Delež izgubljenega volumna krvi (%)			
	do 15	15 - 30	30 - 40	nad 40
krvni tlak	nespremenjen	sistolni nespremenjen diastolni zvišan	sistolni in diastolni znižana	sistolni in diastolni zelo znižana, diastolni lahko neizmerljiv
pulz	blago pospešen	zmerno pospešen	močno pospešen in šibak	zelo močno pospešen in zelo šibak
povratna polnitev kapilar	nespremenjena	upočasnjena	upočasnjena	neugotovljiva
dihanje	nespremenjeno	nespremenjeno	pospešeno	pospešeno
diureza ** (ml/h)	nad 30	20 - 30	10 - 20	0 - 10
stanje udov	normalne barve	bledi	bledi	bledi in hladni
barva kože	normalna	bledica	bledica	pepelnata
zavest	nemotena	vznemirjenost ali agresivnost	vznemirjenost, agresivnosti ali zaspanost	zaspanost, zmedenost ali nezavest
ukrepi	transfuzija *** ni potrebna	kristaloidi ali koloidi, transfuzija *** včasih umestna	hitro nadomeščanje volumna (kristaloidi, koloidi), transfuzija verjetno potrebna	hitro nadomeščanje volumna, transfuzija potrebna

\* prirejeno po viru 1

\*\* številčni podatek velja za odrasle osebe

\*\*\* transfuzija (izjemoma) opravičljiva zaradi pridruženih bolezenskih stanj

Priporočila britanskih strokovnjakov za dajanje transfuzij glede na koncentracijo hemoglobina pa so:

- pri koncentraciji hemoglobina nad 100 g/l eritrocitov ne dajemo;
- transfuzija je običajno upravičena pri koncentraciji hemoglobina, nižji od 70 g/l;
- danes natančna navodila za dajanje transfuzije ob koncentracijah hemoglobina med 70 – 100 g/l še niso mogoča;
- potrebno je upoštevati fiziološke in patofiziološke posebnosti prejemnika ob presoji njegovih potreb po transfuziji (1).

Srčne bolezni, resne pljučne okvare in nekatere bolezni centralnega živčevja morda narekujejo pomoč s transfuzijo pri višjih koncentracijah hemoglobina (ali manjši izgubi krvi), kot so sicer priporočeni mejniki za zdravljenje z eritrocitnimi pripravki (1,11).

Podobna priporočila za dajanje transfuzij veljajo tudi na kirurških oddelkih Kliničnega centra v Ljubljani (12).

Dojenčki v prvih mesecih življenja lahko povečajo minutni volumen srca predvsem s pospešitvijo srčnih utripov, ker še ne zmorejo povečati kontraktilnosti srčne mišice. Zato slabo prenašajo posledice obilne in hitre krvavitve. Kanadski strokovnjaki priporočajo, da pri dojenčkih, mlajših od 6 mesecev izgube, volumna krvi zgodaj in energično nadomeščamo in da se za transfuzijo eritrocitov odločimo ob oceni, da je izguba krvi 20 – 30% (11).

### Priporočila za zdravljenje kronične anemije

S transfuzijo zdravimo kronično anemijo le takrat, ko nimamo na razpolago drugih načinov zdravljenja za dovolj hitro in zadostno popravo anemije, ki ogroža delovanje obtočil ali slabša kakovost življenja (1,11). Z zdravljenjem kronične anemije odpravljamo občutek utrujenosti, hitro zadihanost pri blagih naporih, slabo intelektualno in telesno zmogljivost, pri otrocih pa tudi motnje v telesni rasti (1,9,11). Dobra preskrba tkiv s kisikom omogoča tudi bolj učinkovito zdravljenje s kemoterapijo in obsevanjem, kar poleg izboljšanja kakovosti življenja pri onkoloških bolnikih predstavlja dodaten

razlog pri odločanju o potrebi po transfuziji (13,14).V bolnikovi zdravstveni dokumentaciji bi morali biti napisani razlogi, zakaj smo se pri določeni koncentraciji hemoglobina odločili za transfuzijo.

### **Viri krvi za eritrocitne pripravke**

Bolniki (poškodovanci) največkrat prejmejo pripravke iz krvi druge osebe (alogenična transfuzija). O avtologni transfuziji (ali avtotransfuziji) govorimo, kadar prejemnik transfuzije dobi svojo lastno kri. Odvzem krvi se opravi določen čas pred predvideno operacijo. Kri (eritrocite) prehodno shranijo in kasneje vrnejo dajalcu, če oseba potrebuje transfuzijo zaradi anemije, nastale med operacijo ali po njej.

Postopek, ko tik pred začetkom operacije osebi odvzamemo določeno količino krvi in jo nadomestimo z elektrolitno raztopino, imenujemo normovolemično redčenje krvi. Izguba količine rdečih krvničk ob morebitni krvavitvi zaradi operacije bo manjša, ker je njihova koncentracija v krvi znižana zaradi predhodnega redčenja. Odvzeto kri bolniku kot transfuzijo vrnemo, če jo potrebuje zaradi anemije. Včasih s posebnimi pripomočki zbiramo kri, ki jo bolnik med operacijo ali po njej izgublja in jo vračamo v njegova obtočila (15).

Vse opisane vrste avtotransfuzije dobivajo tudi otroci, le vračanje po operaciji izgubljene krvi se pri njih le redko izvaja (16).

Z avtotransfuzijami ne odpravimo vseh nevarnosti zdravljenja s krvnimi pripravki, izognemo pa se tistim, ki so povezane z dajanjem tuje krvi (npr. možnemu prenosu virusa, s katerim se bolnik do transfuzije še ni okužil). Te vrste transfuzij pa imajo tudi svoje specifične slabosti kot npr. tveganje zdravstvenih zapletov zaradi odvzema krvi ali možnost, da se odvzeta kri sploh ne porabi. Včasih pa je možno, da dobi oseba transfuzijo, ki je ne potrebuje zgolj zato, da se odvzeta kri ne zavrže (11).

### **Nevarnosti okužbe zaradi transfuzije**

Rdeče krvničke bi uničili postopki, s katerimi danes inaktiviramo viruse v krvnih pripravkih brez celic.

Tveganje virusnih okužb s krvjo poleg skrbnega izbora darovalcev zmanjšujejo tudi obvezni pregledi vsake enote darovane krvi na morebitna protitelesa proti nekaterim virusom, ki so človeku posebej nevarni (npr. HIV, virusi hepatitisa B in C).

Nekateri virusi se zadržujejo le v limfocitih in če s filtrom odstranimo levkocite iz pripravka, tudi močno zmanjšamo nevarnost okužbe (npr. citomegalni virus). Okužb z virusi, ki se nahajajo v plazmi, pa filtriranje ne odpravi. Za imunsko pomanjkljive osebe so lahko nevarne nekatere okužbe, ki pri zdravih le redko povzročijo težjo bolezen (npr. parvovirus B 19 ali virus Epstein – Barr). Virusi z dolgo inkubacijsko dobo, pri katerih od okužbe do izražene bolezni lahko mine nekaj let ali celo desetletij (npr. virus hepatitisa C), pa pomenijo večjo kumulativno nevarnost za otroke kot za starejše prejemnike (zaradi daljše pričakovane življenjske dobe je tudi možnost nastopa bolezni višja) (11).

Zaradi učinkovitih zaščitnih ukrepov je tveganje okužbe zaradi transfuzije danes pravzaprav zelo majhno. Tako v deželah, kjer je prevalenca okuženosti s HIV med prebivalstvom dosti višja kot pri nas (zaščitni ukrepi pa primerljivi) ocenjujejo, da je tveganje manjše od ene okužbe na 100 000 enot darovane krvi (1,11).

Sepsa zaradi pripravka okuženega z bakterijami je redek, vendar zelo nevaren zaplet transfuzije, ker se pogosto konča s smrtjo bolnika. Bakterije zaidejo v pripravek zaradi nezadostno očiščene kože darovalca ob odvzemu ali zaradi bakteriemije darovalca brez kliničnih znakov bolezni v času odvzema. Najpogostejši prepoznani povzročitelji med po Gramu pozitivnimi bakterijami so stafilokoki, med po Gramu negativnimi pa bakterije iz rodov *Yersinia*, *Proteus*, *Enterobacter* (17). V novejšem času je kot povzročitelj večkrat prepoznana *Serratia liquefaciens*, za katero pa še ni znano, kako zaide v krvni pripravek (18, 19). Sepsa s po Gramu negativnimi bakterijami



ima posebej hudo klinično sliko zaradi endotoksinov, ki jih sproščajo te bakterije med razmnoževanjem v pripravku. V Veliki Britaniji ocenjujejo nevarnost sepse z bakterijami kot eno okužbo na 500 000 pripravkov rdečih krvničk (1). Avtotransfuzije so tudi lahko vzrok bakterijske okužbe.

Klinični znaki sepse so vročina (pogosto z mrzlico), običajno tudi znaki šoka že med transfuzijo ali po njej. Verjetnost okužbe z malarijo (zaradi odvzema osebi okuženi s tem parazitom a brez znakov bolezni) je zelo majhna, če se upoštevajo priporočila za primerno izbiro dajalcev krvi (11).

### **Hemoliza zaradi protiteles in drugih vzrokov**

Transfuzije ABO neskladne krvi so posledica strokovnih napak zdravstvenih delavcev. Pogosto se izkaže, da gre hkrati za opustitev več varnostnih ukrepov, ki naj bi preprečili možnost transfuzije pripravka neskladne krvne skupine (19). Naravna protitelesa v krvi prejemnika povzročijo intravaskularno hemolizo, ki vodi v sekundarna bolezenska dogajanja nevarna za življenje. Ob transfuziji ABO neskladne krvi bolnik postane nemiren, lahko toži o bolečinah v prsah ali ledjih, pojavi se vročina z mrzlico, pogosto se zgodaj razvijejo znaki popuščanja obtočil. Razpad eritrocitov znotraj obtočil lahko povzroči diseminirano intravaskularno koagulacijo. Delovanje ledvic je ogroženo zaradi hemoglobinurije, dodatno pa lahko zaradi šoka in motenj hemostaze. Kljub intenzivnim zdravilnim ukrepom bolnik lahko umre zaradi akutne hemolitične reakcije.

Pozna hemoliza po transfuziji je razmeroma pogost pojav, npr. en dogodek na 4000 transfuzij (20). Nastopi zaradi protiteles proti antigenom na darovalčevih eritrocitih, ki jih prejemnik pripravka nima. Običajno so protitelesa (nastala zaradi prejšnje transfuzije ali nosečnosti) v krvi prejemnika prisotna v tako nizki koncentraciji, da jih z laboratorijskim pregledom pred transfuzijo ne odkrijemo. Po ponovnem vnosu tujega antigena pa izdelava protiteles tako naraste, da se pojavijo znaki ekstravaskularne hemolize tri dni do dva tedna po transfuziji. Redkeje pa protitelesa nastajajo tako hitro in v takšni množini, da se pojavijo znaki hemolize, ko so rdeče krvničke, ki so sprožile nastanek protiteles še v obtočilih (17). Izjemoma je lahko pozna hemoliza intravaskularno dogajanje s hudim kliničnim potekom (20).

Ljudje, ki so imeli pozno hemolitično reakcijo, morajo v primeru ponovnih transfuzij prejeti pripravke iz krvi, ki nima antigena, ki je vpleten v hemolitično reakcijo prejemnika.

Zaradi ponovne izdelave protiteles proti plodovim antigenom je lahko ogrožena nosečnost pri ženi, ki se je kot deklica senzibilizirala s transfuzijo.

V intravenski kanal, skozi katerega teče krvni pripravek, istočasno nikoli ne dajemo drugih zdravil ali infuzijskih raztopin, razen fiziološke raztopine. Številna zdravila in infuzijske mešanice namreč povzročajo osmotsko hemolizo rdečih krvničk (17).

Hemolizo lahko povzročijo tudi tehnične napake pri zamrzovanju pripravka za hranjenje ali segrevanju pripravka pred dajanjem v prejemnikova obtočila (17). Če kri dajemo s pomočjo mehanične črpalke in še posebej, če jo dajemo skozi filter za odstranjevanje levkocitov, se rdeče krvničke lahko toliko poškodujejo, da hemolizirajo (21). Tudi v pripravkih, ki so jih okužile bakterije, pogosto vidimo znatno hemolizo (17).

Telo lahko hitro odstranjuje majhne količine hemoglobina z vezavo na haptoglobin, velike količine hemoliziranega pripravka pa so škodljive in povzročajo okvaro ledvic.

### **Druge transfuzijske reakcije, ki jih povzročajo protitelesa v plazmi**

Prejemnik transfuzije ima lahko protitelesa proti antigenom HLA sistema ali drugim za levkocite specifičnim antigenom. Ta protitelesa se vežejo na levkocite, preostale v pripravku, kar povzroči pri prejemniku vročino (porast telesne temperature več kot 1° C in pogosto spremljan z mrzlico), lahko pa tudi slabost, bruhanje, težko dihanje

in padec krvnega tlaka (17). Vročinsko reakcijo pa lahko neposredno sprožijo tudi druge biološko aktivne snovi, ki jih sproščajo levkociti preostali v pripravku. Vročina in drugi simptomi se lahko pojavijo med dajanjem pripravka ali pa po že iztekli transfuziji. Čeprav je reakcija za bolnika neprijetna, pa zanj ne predstavlja resne nevarnosti. Izzveni sama od sebe, bolniku le blažimo simptome. Če nastopi vročina med dajanjem transfuzije, njeno dajanje prekinemo in transfuzije istega pripravka ne poskušamo kasneje nadaljevati. Tudi pri akutni hemolitični reakciji in sepsi zaradi transfuzije je vročina eden izmed prvih opozoril na bolezensko dogajanje in ob postelji bolnika ne razpolagamo s sredstvi, da bi lahko hitro izključili ti dve dogajanji. Vročinske nehemolitične reakcije so razmeroma pogost zaplet zdravljenja z eritrocitnimi pripravki (pri približno 0,5% prejemnikih) (17). Za bolnike, ki so večkrat imeli vročino zaradi transfuzije, se svetuje uporaba filtriranih eritrocitov.

Alergične reakcije povzročajo vezavo prejemnikovih protiteles IgE na topne antigene, ki jih vsebuje dajalčeva plazma. Najpogostejša klinična slika je blaga, običajno gre le za srbež in koprivnični izpuščaj (praviloma brez porasta telesne temperature). Lahko pa se razvije težja klinična slika zaradi otekanja grla, bronhospazma ali celo odpovedi obtočil zaradi anafilaktičnega šoka. Osebe s prirojenim pomanjkanjem protiteles IgA doživijo lahko težko anafilaktično reakcijo zaradi vnesenih imunoglobulinov IgA z dajalčevo krvjo. Ti bolniki smejo dobivati le oprane eritrocite, če ni na voljo koncentrata, pripravljenega iz krvi dajalca, ki mu tudi manjkajo IgA imunoglobulini (17).

Trombocitopenija zaradi transfuzije je zelo redek zaplet zdravljenja z eritrociti. Pri prejemniku se približno teden dni po prejemu transfuzije razvije huda trombocitopenija. Ta zaplet nastopi verjetno le pri osebah, ki so se med predhodno nosečnostjo ali zaradi predhodnih transfuzij senzibilizirale za trombocitne antigene, ki jih njihove krvne ploščice nimajo. Ena izmed sprejemljivih razlag zapleta je, da ob ponovnem vnosu za prejemnika tujega trombocitnega antigena, telo odgovori z intenzivno izdelavo protiteles. Aprotitelesa pa v prvi fazi anamnestičnega imunskega odgovora še niso specifična in reagirajo tudi s strukturami, ki so skupne vsem trombocitom (22). Trombocitopenija je običajno prehodna in v treh tednih izzveni. Ob morebitni ponovni transfuziji se običajno ne ponovi (17).

Akutna poškodba pljuč zaradi transfuzije se pokaže s sliko pljučnega edema, ki nastopi v prvih šestih urah po transfuziji. Bolnik nenadoma začne težko dihati, postane cianotičen in hipotenziven. Lahko dobi tudi vročino. Tudi ta zaplet je zelo redek (en zaplet na 50 000 do 200 000 transfuzij po angleškem viru) (1). Vzrok zanj so protitelesa, ki se vežejo na levkocitne antigene, nastali imunski kompleksi pa aktivirajo granulocite v prejemnikovi krvi. Aktivirani levkociti se vežejo na steno pljučnih kapilar in jo poškodujejo. Enako vzdraženje granulocitov lahko sprožijo lipidi, ki so se sprostili iz membran preostalih levkocitov v pripravku (23,24). S pomočjo intenzivnih podpornih ukrepov večina bolnikov preživi ta hudi zaplet zdravljenja s krvjo (17).

### **Nevarnosti transfuzije in celični imunski sistem**

V pripravku preostali živi limfociti se lahko naselijo v telesu prejemnika, če ima ta prirojeno ali pridobljeno hudo okvaro celičnega imunskega sistema ali če s transfuzijo vnesemo veliko količino limfocitov, ki so HLA haploidentični prejemniku. Naseljeni tuji limfociti napadejo tkiva prejemnika transfuzije. Bolezensko sliko imenujemo akutna transfuzijska reakcija presadka proti gostitelju. Kažejo se s kožnim izpuščajem, bolečinami v trebuhu in diarejo, tudi z motnjami delovanja jeter. Prejemnik zboli dva do trideset dni po transfuziji. Umrljivost je visoka, na srečo pa je zaplet zelo redek (17). Nevarnost takšne posledice transfuzije preprečimo z obsevanjem pripravka (2500 cGy) (17).

Transfuzije vplivajo na imunski sistem prejemnika, kar je že dolgo znano iz laboratorijskih raziskav. V zadnjem času opravljene klinično epidemiološke raziskave nakazujejo možnost, da transfuzije lahko škodijo tudi tako, da slabijo prejemnikovo obrambno sposobnost proti okužbam in raku (25).

## **Druge nevarnosti transfuzije**

Če s transfuzijo preobremenimo bolnikovo srce, se lahko pojavi akutni pljučni edem. Ogroženi so predvsem bolniki s kronično anemijo (prostornina krvi pred transfuzijo je normalna ali celo zvečana), še posebej če so hkrati tudi srčni ali ledvični bolniki ali osebe z motnjami delovanja vegetativnega živčevja (17).

Med hranjenjem se iz rdečih krvničk sprošča kalij. Obsevanje poškoduje eritrocite in iz njih izhaja še več kalija. Transfuzija razmeroma starih in zaradi obsevanja poškodovanih eritrocitov bi lahko pri zelo majhnih otrocih povzročila klinično pomemben dvig kalija v plazmi (17).

V eritrocitnih koncentratih je razmeroma malo plazme in zato je v pripravku sorazmerno malo dodanega citrata za preprečitev strjevanja krvi, kar ne predstavlja nevarnosti za motnje presnove (9).

Ena vrečka eritrocitnega pripravka vsebuje okoli 250 mg železa. Človek dnevno izloči (če ne krvavi) približno 1 mg železa. Pri ljudeh, ki potrebujejo ponavljane transfuzije zaradi krvnih bolezni, se sčasoma nakopiči v telesu toliko železa, da začne okvarjati parenhimske organe predvsem jetra, srce in trebušno slinavko (običajno po 20 transfuzijah, pri nekaterih ljudeh pa lahko že prej) (17). Zdravilo deferoksiamin helatno veže železo in omogoča njegovo izplavljanje iz telesa. Če bolniki dobivajo pravočasno in zadosti visoke odmerke tega zdravila, se preprečijo ali zadržijo okvare zaradi kopičenja železa v telesu.

## **Zaključki**

Transfuzije so še vedno pogosto nenadomestljiv način pomoči bolnikom, katerih življenje je zaradi anemije ogroženo ali pa jim anemija pomembno poslabšuje kakovost življenja. Pred vsako odločitvijo pred zdravljenjem s transfuzijo premislimo:

- ali je možen še kakšen drug način zdravljenja, ki bi bil enako učinkovit in morda za bolnika varnejši, in
- kakšno korist za bolnika od transfuzije pričakujemo.

Da bi bilo pri zdravljenju čim manj zapletov, ki se lahko preprečijo, je potrebno skrbno nadzorovati, ali se izvajajo navodila za varno dajanje krvnih pripravkov. Potrebne so tudi analize vseh zapletov po transfuzijah, da bi se lahko odpravile morebitne skrite sistemske pomanjkljivosti, ki lahko ogrozijo varno pomoč bolnika s krvnimi pripravki.

## LITERATURA

1. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the clinical use of red cell transfusions. *Br J Haematol* 2001; 113: 24 – 31.
2. Hébert PC, Hu LQ, Biro GP. Review of physiologic mechanisms in response to anemia. *Can Med Assoc J* 1997; 156: Suppl 11: S 27 – 40.
3. Offner PJ, Moore EE, Biffe WL, Johnson JL, Silliman CC. Increased rate of infection associated with transfusion of old blood after severe injury. *Arch Surg* 2002; 137: 711 – 7.
4. Moore FA, Moore EE, Sauaia A. Blood transfusion – an independent risk factor for postinjury multiple organ failure. *Arch Surg* 1997; 132: 620 – 5.
5. Marik PE, Sibbald WJ. Effect of stored blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA* 1993; 269: 3024 – 29.
6. Fernandes CJ, Akamine N, De Marco FVC, de Souza JAM, Lagudis S, Knobel E. Red blood cell transfusion does not increase oxygen consumption in critically ill septic patients. *Crit Care* 2001; 5: 362 – 7.
7. Hébert PC, Wells G, Morris A et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 1999; 340: 409 – 17.
8. Rao MP, Boralessa H, Mozgan C et al. Blood component use in critically ill patients. *Anaesthesia* 2002; 57: 530 – 4.
9. Kevy SV, Gorlin JB. Red cell transfusion. In: Nathan DG, Orkin SH eds. *Hematology of infancy and childhood*. 5<sup>th</sup> ed, Vol 2: Philadelphia: W.B.Saunders, 1998: 1784 – 815.
10. Tibby SM, Murdoch IA. Measurement of cardiac output and tissue perfusion. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14: 303 – 9.
11. Crosby E, Ferguson D, Hume HA et al (expert working group). Guidelines for red blood cell and plasma transfusion for adults and children. *Can Med Assoc J* 1997; 156: Suppl 11: S 1 – 24.
12. Lukič L, Lampreht N, Brubnjak – Jevtič V eds. *Zdravljenje s krvjo v kirurgiji. Priporočila*. Ljubljana: Klinični center Ljubljana – SPS Kirurška klinika, Zavod Republike Slovenije za transfuzijo krvi; 1999: 4.
13. Gabrilove J. Overview: erythropoiesis, anemia, and the impact of erythropoietin. *Sem Hematol* 2000; 37: Suppl 6: 1 – 3.
14. Cella D. The functional assessment of cancer therapy – anemia (FACT-An) scale: a new fool for the assessment of outcomes in cancer anemia and fatigue. *Sem Hematol* 1997; 34: Suppl 2: 13 – 9.
15. Smith WQ. Major surgery without blood transfusion. *Curr Anaesth Crit Care* 2000; 11: 45 – 50.
16. Mazzarello G, Lampugnani E, Carbone M, Rivabella L, Ivani G. Blood saving in children. *Anaesthesia* 1998; 53: Suppl 2: 30 – 2.
17. Perrotta PL, Snyder EL. Non-infectious complications of transfusion therapy. *Blood Rev* 2001; 15: 69 – 83.
18. Roth VR, Arduino MJ, Mabiletti J et al. Transfusion – related sepsis due to *Serratia liquefaciens* in the United States. *Transfusion* 2000; 40: 931 – 5.
19. Williamson LM, Lowe S, Love EM et al. Serious hazards of transfusion (SHOT) initiative: analysis of the first two annual reports. *BMJ* 1999; 319: 16 – 9.
20. von Zabern I, Ehlers M, Grunwald U, Mauermann K, Greinacher A. Release of mediators of systemic inflammatory response syndrome in the course of a severe delayed hemolytic transfusion reaction caused by anti-D. *Transfusion* 1998; 38: 459 – 68.
21. Ma SK, Wong KF, Sin L. Hemoglobinemia and hemoglobinuria complicating use of a white cell filter and a pressure infusion device. *Transfusion* 1995; 35: 180.
22. Taaning E, Tønnesen F. Pan-reactive platelet antibodies in post-transfusion purpura. *Vox Sang* 1999; 76: 120 – 3.
23. Silliman CC, Voelkel NF, Allard JD et al. Plasma and lipids from stored packed red blood cells cause acute lung injury in an animal model. *J Clin Invest* 1998; 101: 1458 – 67.
24. Silliman CC, Clay KL, Thurman GW, Johnson CA, Ambruso DR. Partial characterization of lipids that develop during the routine storage of blood and prime the neutrophil NADPH oxidase. *J Lab Clin Med* 1994; 124: 684 – 94.
25. Blumberg N, Heal JM. Immunomodulation by blood transfusion: an evolving scientific and clinical challenge. *Am J Med* 1996; 101: 299 – 308.

# Nadomeščanje izgube krvi med operativnim posegom pri otroku - kirurškem bolniku

Nada Kodrič

## Uvod

Pri otrocih, kot pri odraslih uporabo tuje krvi med operativnim posegom (alogene, homologne) spremljajo številna tveganja - ne le imunološki zapleti in zapleti v zvezi s transfuzijo okužene krvi, ampak tudi z zmanjšanjem prejemnikove imunološke funkcije (1,2,9,10). Zato je transfuzija lastne krvi najbolj zaželena oblika nadomeščanja večjih izgub krvi pri načrtovanih kirurških posegih pri otroku (18).

## Načrt za nadomeščanje krvi

### I. Izračun transfuzijskih potreb (17)

Formule za izračun dopustne izgube krvi pri otroku in pričakovane transfuzijske potrebe

$$\text{DOPUSTNA IZGUBA KRVİ (vol. Er.)} = \text{Volumen krvi} \times (\text{Ht preop.} - \text{Ht sprejemljiv})$$

### Volumen krvi pri otrocih po Morganu (18)

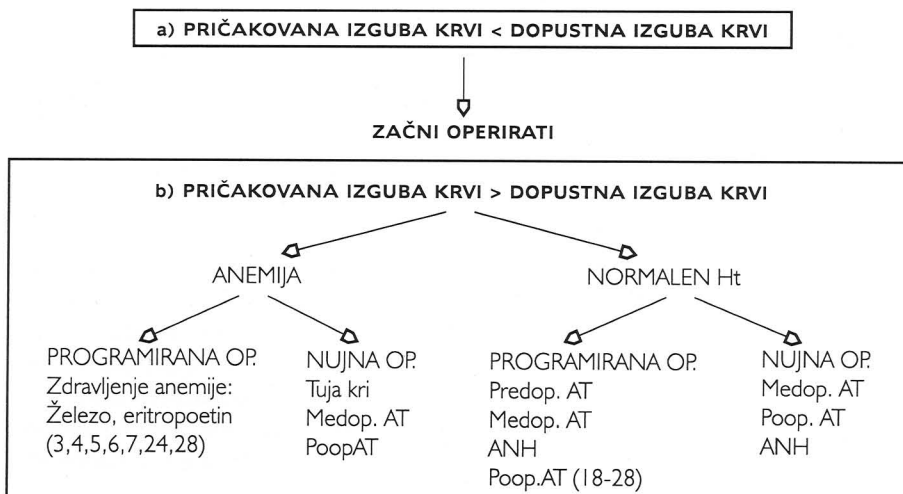
Starostno obdobje	Volumen krvi
Novorojenček - nedonošenček	95 ml/kg t.t.
Novorojenček - donošenček	85 ml/kg t.t.
Dojenček	80 ml/kg t.t.
Otrok	75 ml/kg t.t.

Dopustna izguba krvi je volumen krvi (eritrocitov), ki ga otrok lahko izgubi do sprejemljive (sprožilne) vrednosti hematokrita, ki ga še dopušča njegovo klinično stanje, upoštevajoč spremljajoče bolezni.

$$\text{PRIČAKOVANE TRANSFUZIJSKE POTREBE (l Er.)} = \text{Pričakovana izguba krvi} - \text{dopustna izguba krvi}$$

### 2. Načrt nadomestnih (alternativnih) transfuzijskih tehnik (17)

Po izračunu pričakovane transfuzijske potrebe moramo napraviti načrt, kako se izognemo transfuziji tuje krvi z nadomestnimi (alternativnimi) metodami transfuzije.



### Medoperativno nadomeščanje tekočin in krvi

Izgubo krvi med operacijo nadomeščamo s kristaloidnimi in koloidnimi raztopinami, da vzdržujemo normovolemijo, dokler nevarnost anemije ne preseže tveganja transfuzije. V večini primerov je to izguba 30% volumna krvi otroka. V tem trenutku se izguba krvi nadomešča z lastno krvjo ali koncentriranimi eritrociti in drugimi pripravki iz krvi, kot sta sveža zmrznjena plazma in trombocitna plazma, kar je odvisno od izgube krvnega volumna. Med operacijo je potrebno kontrolirati hemogram s številom trombocitov.

Vrednosti hemoglobina in hematokrita, pri katerih pričnemo s transfuzijo krvi, se imenujeta sprožilni vrednosti za transfuzijo ali sprejemljivi vrednosti, ki ju vzdržujemo med operacijo. Za večino bolnikov je ta najnižja vrednost hemoglobina med 70 in 80 g/l in hematokrita 0,21 - 0,24. Pri nižjih vrednostih pa se mora povečati srčni iztisni volumen, da se vzdržuje normalna oksigenacija tkiv. Bolniki s srčnimi in pljučnimi boleznimi imajo sprožilno vrednost hemoglobina višjo kot zdravi otroci.

Transfuzijske sprožilne vrednosti hemoglobina po F. Mercuriali (17).

Čas operacije	Vrednost Hb	Opombe
Med splošno anestezijo	70 g/l	Zmanjšane presnovne potrebe po kisiku
Med zbujanjem	80 - 90 g/l	Potrebe po kisiku naraščajo
Pooperativno obdobje	80 - 100 g/l	Odvisno od stanja obtočil

Cilj zdravljenja s tekočinami med operativnim posegom je vzdrževanje krvnega volumna, da preprečimo poškodbe organov zaradi ishemije. Zato se rutinsko uporabljajo kristaloidne in koloidne raztopine. Krvni volumen vzdržujemo že pred operacijo s preprečevanjem dehidracije tako, da otroci pijejo bistre tekočine še 3 ure pred pričetkom operacije.

Osnovne potrebe po tekočinah med operacijo:

Telesna teža	Volumen tekočin
< 10 kg	4 ml/kg/h
11 - 20 kg	40 ml + 2 ml/kg/h
> 20 kg	60 ml + 1 ml/kg/h

Nadomeščamo izgubo v "tretji prostor"

Vrsta operacije	Izguba tekočine (ml/kg/h)
Nevrokirurške	1 - 2
Torakalne	2 - 4
Abdominalne	presoja je včasih težka (CVP, diureza)

### Izbira plazemskih nadomestkov (16)

Izbira med kristaloidnimi in koloidnimi raztopinami je še vedno stvar razvoja in raziskav. Večina pri nas še vedno uporablja oboje. Večina študij pa predlaga, da je bolj pomembno, kdaj jih daš ter koliko, kot kaj daješ. Kristaloidne tekočine se razlikujejo na uravnotežene in neuravnotežene glede na podobnost koncentraciji elektrolitov v serumu. Upoštevati moramo spremembe v elektrolitskem in acidobaznem stanju krvi po obilni infuziji kristaloidov. Te tekočine ne ostanejo dolgo v žilnem sistemu, ampak se hitro prerazporedijo po znotraj- in zunajceličnem prostoru. Izgube krvi nadomeščamo s trikratnim volumnom kristaloidov.

Koloidne raztopine, albumine, želatino, 6-odstotni škrob, 6-odstotni dekstran, pa nadomeščajo volumsko približno enake količine krvi. Vsaka od teh koloidnih raztopin ima svoje fizikalne in biokemične lastnosti, ki jih je treba pri uporabi upoštevati. V krvnem obtoku se 6-odstotni škrob kot najbolj uporabljen koloid zadrži okoli 4 ure.

## **Avtotransfuzija**

Predoperativni odvzem lastne krvi, medoperativna in pooperativna avtotransfuzija s pomočjo reševala krvi in normovolemična hemodilucija, so metode avtotransfuzije, ki jih lahko uspešno uporabljamo v otroški kirurgiji.

### **Predoperativni odvzem lastne krvi**

Otroci, ki so stari 7 let in so teži 20 kg, ki niso anemični in so brez težjih spremljajočih srčnih in pljučnih bolezni, so lahko udeleženi v predoperativnem programu avtotransfuzije tako, da so sami sebi krvodajalci (18). Avtorji navajajo, da je donacijo krvi možno izvesti tudi pri mlajših in lažjih otrocih, kot je omenjena standardna skupina (20). Kri lahko darujejo vsake štiri do sedem dni, zadnjič 72 ur pred operacijo ob sočasnem nadomeščanju železa. Volumen krvi, ki je tako odvzet, je odvisen od telesne teže.

Odvzeti volumen glede na težo otroka:

Telesna teža (kg)	Odvzeti volumen krvi (ml)
20 - 30	100
30 - 35	250
36 - 42	325
43 - 48	400
> 48	450

*American Association of Blood Banks and Transfusion Service, ed. 12, Arlington, Va, 1987*

Predoperativni odvzem lastne krvi ima to prednost pred ostalimi metodami avtotransfuzije, ker vspodbudi eritropoezo pred operacijo. Metoda pa je neugodna zato, ker je za otroka stresna in včasih draga.

Rutinsko se pri tej metodi predpiše nadomeščanje železa z zaužitjem. Še večja poraba železa je ob sočasnem zdravljenju z eritropoetinom. Važno je, da je volumen zbrane krvi v skladu s programirano izgubo, da ne izpostavljammo otroka tuji krvi ali da bi zavrgli zbrano kri.

### **Medoperativna in pooperativna avtotransfuzija s pomočjo reševala krvi (cell saver) (26)**

Pri tej metodi zbiramo, filtriramo, izpiramo, centrifugiramo in vračamo oprane filtrirane eritrocite iz operativnega polja, ki mora biti brez okužbe ali rakavih celic, s pomočjo naprave. Pri otrocih se ta tehnika omejuje na uporabo pri izgubah krvi pod 250 ml.

Pri napravah, pri katerih vračamo tudi manjše volumne krvi, pa ni centrifugiranja koncentriranih eritrocitov. Pri otrocih so opazovali prehodno hematurijo pri večjem ponovno transfundiranem volumnu krvi.

### **Akutna normovolemična hemodilucija (ANH)**

ANH je tehnika avtotransfuzije, ko odzamemo kri otroku tik pred operativnim posegom ter nadomeščamo volumen odvzete krvi s kristaloidi ter koloidi. Prve klinične

izkušnje je pridobil dr. B. Furman s sodelavci leta 1976. Volumen krvi, ki ga lahko odvzamemo, izračunamo iz formule:

$$V = VK \times (Ht z - Ht \check{z}) / Ht s$$

V = Odzeti volumen krvi

VK = Volumen krvi otroka

Ht z = Začetni hematokrit

Ht  $\check{z}$  =  $\check{Z}$ eleni hematokrit

Ht s = Srednji hematokrit

Bolnikovo kri hranimo v standardnih transfuzijskih vrečkah, ki vsebujejo antikoagulant, na sobni temperaturi in ponovno transfundiramo, ko pade vrednost hemoglobina na sprožilno vrednost transfuzije. Vrečke krvi, če jih je več, se vračajo v obratnem vrstnem redu, kot se zbirajo. Prva vrečka vsebuje najvišji hematokrit in najvišjo koncentracijo koagulacijskih faktorjev in trombocitov in se vrača zadnja (23).

### **Zaključek**

Spoznanje, da človeško telo lahko prenese nizke vrednosti hemoglobina, je vodilo do zmanjšanja transfuzijskega sprožilca, ki je priporočen v različnih kliničnih razmerah. To se odraža tudi v vedno bolj konzervativnem odnosu do tuje krvi, posebno pri otrocih. Predoperativni odvzem lastne krvi in uporaba eritropoetina sta učinkovita predoperativna postopka .

Za varčno uporabo krvi pri otrocih so na voljo: ANH, čiščenje krvi s celičnim ločevalcem, zbiranje krvi po operaciji iz drenirane rane in njeno vračanje, uporaba antifibrinolitikov, specifične anesteziološke in kirurške tehnike, kmalu tudi umetna kri.



## LITERATURA

1. Goodnough LT, et al. Transfusion medicine: second of two parts- blood conservation, *Engl Med* 1999;340:525-532
2. Thomas P. Sculco HD, New York, Blood Management in Orthopedic Surgery, *The American Journal of Surgery*, 1995; (suppl.6A): 605-635
1. Urs. Nydegger, Enhanced Efficacy of Autologous Blood Donation with Epoetin Alfa, *Seminars in Hematology*; 1996;33 (Suppl.2): 39-42
2. Goodnough LT et al. Effect of patient size and dose of Recombinant Human Erythropoietin, *Journal of the American College of Surgeons*, Aug. 1994; 179: 171-176
3. Isao Saikawy et al., Autologous Blood Transfusion with Recombinant Erythropoietin Treatment, *Acta Orthop Scand*, 1994; 65(1):15-19
4. Todd K Rosengart et al., Combined Aprotinin and Erythropoietin use for blood Conservation, *Ann Thorac Surg*, 1994;58: 1397-1403
5. Von G Singbartl, I.v. Suppurative Erythropoietin und Eisenapplikation, *Anesthesiol Reanimat*; 1994, 19 : 25-31
6. Nash PA et al, The impact of predonation autologous blood and intraoperative isovolemic haemodilution on the outcome of transfusion in patient undergoing radical retropubic prostatectomy, *Br J Urol*, 1996; 77:856-860
7. Lisander et al, Combination of blood saving methods decreases homologous blood conservation strategies for radical prostatectomy, *Anesth Intensive Care* 1996;24: 555-558
8. Monk TG et al, A prospective randomised comparison of three blood conservation strategy for radical prostatectomy: *Anesthesiology* 1999;24-33
9. Spahn DR: Autologous transfusion Anesthesia Edited by Miller RD, Philadelphia, Churchill Livingstone, 1999, 1645-1662
10. Stehling L Autologous transfusion Anesthesia, Edited by Miller RD, Philadelphia, Churchill Livingstone, 1999, 1645-1662
11. Ramos HC et al.: Liver transplantation without the use of blood products. *Arch Surg* 1994; 129: 528-532
12. Dupont J et al.: Liver transplantation without the use of fresh frozen plasma *Anesth Analg* 1996; 83: 681-686
13. Donat R Spahn, Eliminating Blood Transfusions, *Anesthesiology* 2000, 93: 242-255
14. G Edward Morgan al.: *Clinical Anesthesiology*, Lange Medical Book/ Mc Graw-Hill, 2002, 626-643
15. F. Mercuriali, 2. Podiplomski seminar, Zdravljenje s krvjo v kirurgiji, Avtotransfuzija, Dec 1999, 39-48
16. Ruhl HG, Holing K. Characteristics of an autologous blood donation program for children and adolescents of the Dresden University Clinic. *Beitr Infusionsther Transfusionsmed.* 1996;33:210-214
17. Hisao Kemmotsu, et al. Predeposited Autologous Blood Transfusion for Surgery in Infants and Children. *Journal of Pediatric Surgery.* 1995;30:5,659-661
18. Masuda H, et al. Preoperative autologous donation of blood for a simple cardiac anomaly: analysis of children weighing under twenty kilograms. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000 Oct;120(4):783-9
19. G. Dean Mac Ewen, et al. Autologous Blood Transfusion in Children and Young Adults with Low Body Weight Undergoing Spinal Surgery. *Journal of Pediatric Orthopaedics* 1990;10:750-753
20. Mayer MN, et al. Autologous blood donation for elective surgery in children weighing 8 - 25 kg. *Vox Sang* 1996;70(4):224-8
21. Aly Hassan et al. Global tissue oxygenation during normovolaemic haemodilution in young children. *Paediatr Anaesth* 1997;7(3):197-204
22. Han P, Stacy D. Response of the erythron and erythropoietin to autologous blood donations in paediatric subjects. Is erythropoietin supplement necessary? *Vox Sang* 1997;73(1):24-7
23. Murto KT, Splinter WM. Perioperative autologous blood donation in children. *Transf Sci* 1999 Aug;21(1):41-62
24. Dahmani S, et al. Perioperative blood salvage during surgical correction of craniosynostosis in infants. *Br J Anaesth* 2000 Oct;85(4):550-5
25. Letts M. et al. An analysis of a preoperative pediatric autologous blood donation program. *Can J Surg* 2000 Apr;43(2):125-9
26. Sonzogni V. et al. Erythropoietin therapy and preoperative autologous blood donation in children undergoing open heart surgery. *Br J Anaesth* 2001 Sep;87(3):429-34

## UPORABA ERITROPOETINA V NEONATOLOGIJI

Liljana Kornhauser Cerar, Janez Babnik

### Eritropoeza ploda in novorojenčka, vloga eritropoetina

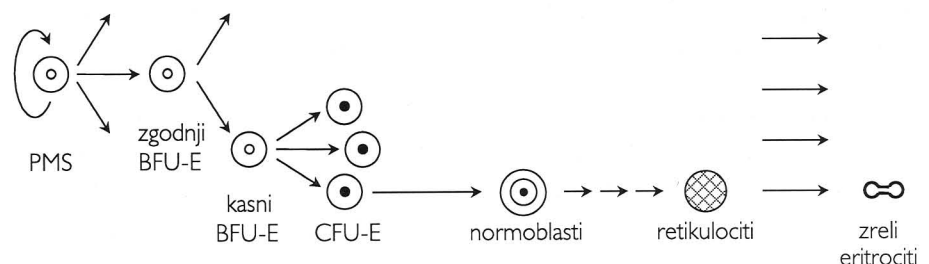
Eritropoeza je proces, ki uravnava tvorbo rdečih krvničk iz blastne celice. Prične se v rumenjakovi vrečki okrog 14. dne po oploditvi s pojavom makrocitnih eritrocitov z jedri. Značilna fetalna eritropoeza se prične med 6. in 8. tednom nosečnosti - sprva v jetrih, kasneje v vranici. V drugi tretjini nosečnosti se povečuje tvorba eritrocitov v kostnem mozgu. Ob roku poroda se skoraj vsa eritropoeza odvija v kostnem mozgu (1). Vzporedno z eritropoezo se tvori tudi hemoglobin: sprva primitivni - embrionalni, v obdobju jetrne hematopoeze pa predvsem fetalni hemoglobin (HbF). Tvorba odraslega hemoglobina (HbA) se prične med 6. in 8. tednom nosečnosti; pri zdravem donošenem novorojenčku je dve tretjini vsega hemoglobina v obliki HbA, ena tretjina pa HbF (2).

Eritrociti izvirajo iz *pluripotentne matične celice* (PMC) kostnega mozga, ki se lahko obnavlja ali pa usmeri v eritroidno, mieloično, limfocitno ali megakariocitno smer. Mehanizem diferenciacije še ni povsem pojasnjen - lahko gre za posledico kompetitivnega delovanja različnih hematopoetskih faktorjev ali pa za stohastični proces (3). Prva stopnja v dozorevanju eritrocitov je spreminjanje PMC v *primitivne matične celice*, ki so usmerjene v eritropoezo ("burst forming units" - BFU-E). Naslednja stopnja so *male kolonije eritroidnih celic* ("colony forming units" - CFU-E). *Pronormoblasti* so najbolj zgodnja oblika celic rdeče vrste, ki jo lahko prepoznamo pri pregledu kostnega mozga. Z njihovim zorenjem nastanejo bazofilni, polikromatofilni in acidofilni *normoblasti*. Ob zadnji delitvi izgine piknotično jedro in nastanejo *retikulociti*. Po izgubi mitohondrijev in ribosomov nastanejo *zreli eritrociti* (shema 1).

#### Shema 1.

Razvoj eritrocitov od pluripotentne matične celice do zrelega eritrocita

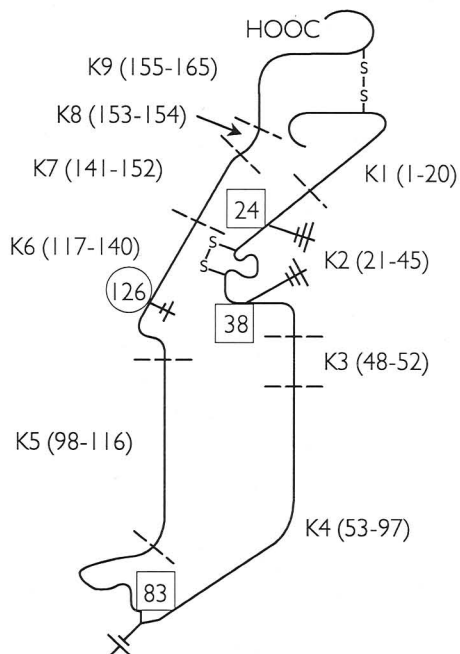
(PMC - pluripotentna matična celica; BFU-E - primitivne matične celice usmerjene v eritropoezo; CFU-E - male kolonije eritroidnih celic) - modificirano po Attiasu (4)



Človeški eritropoetin (EPO) je produkt gena, ki se nahaja na sredini dolgega kraka 7. kromosoma (q22) in je edini hematopoetski rastni dejavnik, ki deluje kot hormon. Kemijsko je sialoglikoprotein z molekularno maso 35-39 kD. Glavnino molekule predstavlja polipeptidna veriga (166 aminokislin), ki ima poglobilno vlogo v interakciji med eritropoetinom in receptorji na tarčni celici. Ogljikohidratni del, ki nastane po glikozilaciji na štirih mestih in ga kemijsko sestavljajo sialična kislina in sladkorji, je odločilen za *in vivo* delovanje hormona, saj preprečuje njegovo razgradnjo v jetrih (shema 2). Terciarna struktura eritropoetina nastane zaradi tvorbe disulfidnih vezi med posameznimi deli molekule in je najverjetneje podobna kot pri rastnem hormonu. Glede na analizo zaporedja nukleotidov v c-DNA se fetalni eritropoetin ne razlikuje od tistega v odraslem obdobju (5).

## Shema 2.

Verjetna kemijska zgradba človeškega eritropoetina (po Choi, 6)



(K1–K9 so peptidi, ki nastanejo ob prisotnosti endolizina C, v oklepaju je število amino-kislinskih ostankov; na N vezani sladkorji so na mestih 24, 38 in 83, na O vezani pa na mestu 126 polipeptidnega skeleta; -S-S- je disulfidna vez)

Pri plodu nastaja eritropoetin predvsem v jetrih, ki so večji del nosečnosti v sorazmerno hipoksičnih pogojih, saj večina s kisikom bogate krvi obide jetra in teče iz posteljice preko popkovnične vene in venskega voda naravnost v srce. Ker pa je jetrni "senzor za kisik" (beljakovina, ki ima vključen hem in je glede na parcialni tlak kisika v oksigenirani ali reducirani obliki ter tako vpliva na prepis z m-RNA, ki kodira eritropoetin) slabo občutljiv na hipoksijo, je tvorba eritropoetina majhna in ne privede do policitemije ploda. Šele v zadnjih tednih nosečnosti se prične tvoriti hormon v ledvicah, kjer je senzor za kisik bistveno občutljivejši na hipoksijo.

Po rojstvu se večina eritropoetina sintetizira v celicah peritubularnega intersticija ledvične skorje; manj kot petina ga nastane v perivenskih hepatocitih in Kupferjevih celicah jeter ter v makrofagih (7). Sintezo hormona in s tem njegovo avtokrino delovanje so dokazali tudi v predstopnjah eritrocitov v kostnem mozgu ter celo nevronih osrednjega živčevja (8).

Eritropoetin, ki se izloča kot odgovor na hipoksijo, po krvi potuje do ciljnega hematopoetskega organa, kjer se veže na specifične eritropoetske receptorje na predstopnjah eritrocitov in s tem povzroči njihovo delitev in zorenje.

## Anemije v obdobju novorojenčka

Koncentracija hemoglobina pri plodu postopno narašča od 90 g/L v 10. tednu gestacije do 150 g/L v 22.-24. tednu gestacije; v sredini tretjega trimesečja so njegove vrednosti okrog 170 g/L in se do konca nosečnosti skoraj ne spreminjajo. Zato se koncentracija hemoglobina v popkovnični krvi pri nedonošenčku ne razlikuje bistveno od tiste pri donošenem novorojenčku; izjema so le najbolj nezreli nedonošenčki, pri katerih je vrednost lahko nižja. V prvih urah po rojstvu koncentracija hemoglobina poraste zaradi t.i. placentalne transfuzije in spremembe prostornine plazme - tako je 12 ur po rojstvu vrednost v povprečju 180 g/L (9,10).

V obdobju novorojenčka se srečujemo z različnimi oblikami anemije: prva, ki se pojavi v prvih dneh po rojstvu, je večinoma posledica krvavitve, hemolize ali pa je jatrogena - zaradi odvzemov krvi za laboratorijske preiskave. Ta vzrok je kljub uvedbi

laboratorijskih mikrometod in novih neinvazivnih načinov monitoriranja pomemben zlasti pri najbolj nezrelih novorojenčkih, kjer lahko dnevni odvzem krvi za preiskave presega 10% njegove celotne količine krvi (11); rezultati velikih študij so tudi pokazali, da je lahko pri njih samo v času hospitalizacije zaradi prezgodnjega rojstva odvzeto celo do 300 % skupne količine krvi v telesu (12).

Nedonošenček ima v prvih mesecih življenja lahko fiziološko ali nefiziološko anemijo. *Fiziološka anemija nedonošenčka* je podobna fiziološki anemiji donošenega novorojenčka, pri katerem se kaže v 2.-3. mesecu starosti in je povprečna koncentracija hemoglobina v krvi redko nižja od 90 g/L. Zmerna anemija je posledica boljše oksigenacije krvi in tkiv v pogojih zunajmaterničnega življenja, ki privede do hitrega znižanja koncentracije eritropoetina in prehodne supresije eritropoeze. Temu dejavniku se pridružijo še manjše število eritrocitov zaradi hitrejše prekinitve popkovnice v primerjavi z donošenimi novorojenčki, njihova krajša življenjska doba (35-50 dni, pri odraslih 60-70 dni), pa tudi pogosto jemanje krvi za laboratorijske preiskave. Ob hitrem pridobivanju teže se povečuje količina plazme, kar še dodatno privede do razredčenja krvi. Ta t.i. fiziološki padec hemoglobina se pri nedonošenčkih pojavi že po 1. tednu življenja, najnižjo vrednost (70-100 g/L) pa doseže v starosti 6 tednov, torej 2-6 tednov prej kot pri donošenih novorojenčkih. Spremembe niso posledica pomanjkljive prehrane in niso bolezenske, saj nedonošenček zaradi njih nima nikakršnih težav. Ob zadovoljivem vnosu železa se z aktiviranjem eritropoeze prične koncentracija hemoglobina postopno večati do povprečne vrednosti okrog 125 g/L in taka ostaja tudi kasneje v času zgodnjega otroštva (13).

“Nefiziološka” oziroma patološka anemija nedonošenčka je v slovstvu znana po imenu *anemija zaradi nedonošenosti* - 4 do 12 tednov po rojstvu se pojavlja predvsem pri nedonošenčkih z zelo nizko porodno težo (1500 gramov ali manj) in je časovno omejena hiporegenerativna normocitna normohromna anemija z znižano eritropoezo v kostnem mozgu, ki se odraža z nizkimi vrednostmi retikulocitov v periferni krvi (pod 3,0%); ob tem so vrednosti levkocitov in trombocitov praviloma normalne. Koncentracija hemoglobina je nižja od 70-100 g/L, hematokrit je pod 0,30, otrok ima tudi klinične znake slabokrvnosti, kot so slabo pridobivanje teže, utrujanje ob hranjenju, tahipneje, dispneje, tahikardija, napadi apneje ter metabolna acidoza. Hipoperfuzija črevesja lahko privede do nekrotizirajočega enterokolitisa, upočasnje se zdravljenje bronhopulmonalne displazije in zapiranje odprtega Botallovega voda. Prognostično najbolj zaskrbljujoča je možnost trajnih hipoksičnih okvar (zlasti osrednjega živčevja).

Najpomembnejši dejavnik v nastanku “nefiziološke” anemije je nedvomno nezadostno izločanje hormona eritropoetina iz še nezrelih celic ledvičnega intersticija - prehod z jetrne na ledvično nastajanje eritropoetina kasni, saj ga ne določa kronološka starost (torej čas od rojstva), temveč gestacijska starost (čas od oploditve). Tako so nedonošenčki v prvih mesecih življenja odvisni od tvorbe eritropoetina v jetrih, ki pa je zaradi premajhne občutljivosti na hipoksijo kljub nizkim vrednostim hemoglobina nezadostno. Zlasti pri otrocih s kronično pljučno boleznijo zavirajo eritropoezo številni vnetni mediatorji (na primer IL-1, TNF) ter zdravila, ki motijo delovanje eritropoetina (kortikosteroidi, metilksantini) (14).

Anemija zaradi nedonošenosti se ne izboljša po zdravljenju z železom, folno kislino in vitaminom E, zato je bil doslej edini način zdravljenja transfuzija koncentriranih eritrocitov, ki pa je povezana s številnimi zapleti, do katerih pride v več kot 3% te ranljive populacije (15,16). Najpomembnejši med njimi so možnost prenosa okužb (zlasti virusov kot na primer povzročiteljev hepatitisa, sindroma pridobljene imunske pomanjkljivosti, citomegalije, infekcijske mononukleoze), posttransfuzijske reakcije (ki vključujejo vročinske, alergične in zgodnje ali odložene hemolitične reakcije), senzibilizacija na histokompatibilnostne antigene, motnje v delovanju obrambnega sistema pri prejemniku ter preobremenitev s tekočinami, elektroliti (zlasti kalijem) in

železom. Transfuzija prinaša odrasli tip hemoglobina, ki zaradi manjše afinitete do kisika sicer izboljša oskrbo tkiv s kisikom, vendar povzroči supresijo izločanja lastnega eritropoetina, zato se po nekaj tednih anemija pogosto ponovi (17). Ne nazadnje se vse bolj srečujemo tudi s pomanjkanjem krvnih pripravkov.

### **Uporaba rekombinantnega humanega eritropoetina**

S pomočjo tehnologije rekombinantne DNA je bilo sintetiziranih več vrst humanih eritropoetinov, ki imajo isto zaporedje aminokislin kot endogeni eritropoetin. Rekombinantni humani eritropoetini (rHuEPO) alfa, beta in gama so sintetizirani na celicah "CHO" (Chinese Hamster Ovary) kot vektorju, eritropoetin omega pa na celicah "BHK" (Baby Hamster Kidney). Razlike med eritropoetinom omega in eritropoetini "CHO" so v konformaciji in razporeditvi sladkorjev, posledično tudi v kislosti in hidrofilitnosti molekule (18).

Pripravki rekombinantnega humanega eritropoetina se že več kot deset let uporabljajo pri zdravljenju anemije bolnikov s kronično ledvično odpovedjo tako pri odraslih kot v otroštvu (19). V zadnjih letih ga z uspehom uporabljajo tudi pri zdravljenju anemije pri bolnikih z AIDS-om, zlasti med zdravljenjem z zidovudinom (20). V onkologiji se daje ob anemiji, ki je posledica mielosupresije s kemoterapijo ter ob infiltraciji kostnega mozga z neoplastičnimi celicami (21). V kliničnih študijah se je zdravljenje z eritropoetinom izkazalo za koristno tudi pri anemiji bolnikov z revmatoidnim artritisom (22), ulceroznim kolitisom (23) ter ob hemoglobinopatijah (24). Že več let se uporablja pri zbiranju krvi za avtologno transfuzijo pred večjimi kirurškimi posegi ter po transplantaciji kostnega mozga, ko ga dajejo hkrati z drugimi hematopoetskimi rastnimi faktorji (25). V porodništvu se eritropoetin daje zelo slabokrvnim nosečnicam ter porodnicam (26,27).

Doslej so bile pri anemiji zaradi nedonošenosti narejene številne multicentrične študije o uporabi eritropoetina, ki se med seboj razlikujejo v metodologiji (dvojno slepe, s placebom kontrolirane študije in odprte randomizirane kontrolirane študije), merilih za vključitev in izključitev preiskovancev, odmerkih zdravila, načinu in trajanju dajanja, zlasti pa v merilih za dajanje transfuzije koncentriranih eritrocitov. V pilotskih raziskavah so bili uporabljeni odmerki, ki so bili v uporabi pri odraslih, za nedonošenčke pa so bili prenizki zaradi njihovega večjega volumna distribucije in hitrejšega izločanja zdravila (28): zato je bila učinkovitost eritropoetina majhna (29,30). Kasnejše študije, v katerih so bili uporabljeni višji odmerki eritropoetina alfa ali beta, so dokazale, da zdravilo učinkovito spodbuja eritropoezo. In čeprav zmanjšanje števila transfuzij ob uporabi eritropoetina v nekaterih raziskavah ni bilo dovolj dokazano in so nekateri mnenja, da bi podobno zmanjšanje lahko dosegli le s strožjimi merili za transfuzijo in zmanjšanjem odvzemov krvi za preiskave, je bila večinoma ob eritropoetinu potreba po zdravljenju s transfuzijami statistično pomembno nižja (31,32,33,34). Eritropoetin omega, ki se je pri odraslih z ledvično odpovedjo pokazal bolj učinkovit v primerjavi z eritropoetini alfa in beta, je bil v neonatologiji doslej uporabljen samo v naši raziskavi, kjer se je njegovo delovanje pokazalo že pri nizkih odmerkih (35). Značilnosti nekaterih študij so prikazane v tabeli 1.

Najboljši način dajanja pri nedonošenčkih še ni določen - farmakološke raziskave so narejene za podkožno in intravensko dajanje, raziskuje se možnost dajanja eritropoetina v trajni infuziji (celo kot dodatek parenteralni prehrani) (36). Po dajanju per os ima le lokalni učinek (ki je povezan z zmanjšanjem pogostnosti nekrotizirajočega enterokolitisa, 37). Resorbcija iz prebavil zanemarljiva (38).

V objavljenih študijah so bili uporabljeni odmerki eritropoetina med 50 (30) in 1200 IE/kg tedensko (31), najpogosteje so bili razdeljeni v 3-5 delov. Zdravljenje je trajalo 3-8 tednov. Kot kažejo rezultati raziskav, bolj pogosto dajanje manjših odmerkov učinkoviteje spodbuja eritropoezo kot redko dajanje večjih.

**Stranske učinke**, ki se lahko pojavijo v času zdravljenja anemije z eritropoetinom ali po njem, je težko neposredno povezati z zdravilom, saj imajo bolniki, pri katerih ga uporabimo (bolniki z ledvično odpovedjo, zelo nezreli nedonošenčki), lahko številne motnje v delovanju organov zaradi svoje osnovne bolezni oziroma zaradi nezrelosti. Zgodnji stranski učinki so pri odraslih opisani kot prehodna rdečina in bolečina na mestu podkožnega dajanja zdravila, po intravenskem dajanju pa kot gripi podobni simptomi.

Neutropenija, ki so jo opisali v nekaj študijah in bi bila lahko posledica usmeritve PMC prvenstveno v smer eritroidne celične vrste, ni bila povečana s povečanjem števila okužb (32). Zdravljenje z rHuEPO ni v nobeni od študij privedlo do supresije izločanja lastnega hormona, prav tako tudi ni vplivalo na preklon tvorbe hemoglobina s fetalne na odraslo obliko (39). Doslej pri nedonošenčkih niso dokazali senzibilizacije oziroma razvoja protiteles na pripravke rekombinantnega humanega eritropoetina (33).

tabela 1

Uporaba rHuEPO v zdravljenju anemije zaradi nedonošenosti - značilnosti nekaterih kliničnih raziskav

Avtor, leto in vrsta raziskave	Preiskovanci (število, značilnosti)	Vrsta, odmerek in način dajanja rHuEPO, železa in vitamina E	Merila za dajanje transfuzije krvi	Rezultati
<b>Carnielli s sod., 1992</b> (31)  odprta, randomizirana, kontrolirana	<b>rHuEPO</b> = 11 <b>kontrole</b> = 11  <b>rojstvo:</b> gestacijska starost 30 ted. (25-32), porodna teža 1330 g (850-1750 g) <b>na začetku:</b> otroci klinično stabilni, kronološka starost 2 dni	$\alpha$ : $3 \times 400$ IE (= 1200 IE) i.v./teden do odpusta iz bolnišnice ( $50 \pm 35$ dni)  i.v. <b>Fe</b> 20 mg/kg l ×/teden i.m. <b>vitamin E</b> 10 mg/kg 2×/teden	a) v 1. tednu: Ht < 0.36, FiO <sub>2</sub> 0.21 ali Ht < 0.42, FiO <sub>2</sub> > 0.21 b) po 1. tednu: Ht < 0.32 oz. < 0.36 (ob FiO <sub>2</sub> > 0.21)	število in količina <b>TKE</b> : značilno manj ob rHuEPO  <b>Ht in Rtc:</b> od 2. tedna večji ob rHuEPO
<b>Maier s sod., 1994</b> (32)  multicentrična, slepa, kontrolirana	<b>rHuEPO</b> = 121 <b>kontrole</b> = 120  <b>rojstvo:</b> gestacijska starost 29 tednov (< 34), porodna teža 1170 g (750-1499 g) <b>na začetku:</b> kronološka starost 3-5 dni, Ht 0.49 (< 0.59), Hb 160 g/L	$\beta$ : $3 \times 250$ IE (= 750 IE) s.c./teden  per os <b>Fe</b> 2 mg/kg/dan	a) spontano dihanje: Ht < 0.27 + Hb < 90 g/L ali Ht < 0.32 + Hb < 110 g/L + znaki anemije b) umetna ventilacija ali otrok mlajši od 2 ted. + znaki anemije: Ht < 0.40 + Hb < 140 g/L ter za vsakih 9mL/kg odvzete krvi	<b>TKE:</b> ob rHuEPO značilno manj otrok, ki so dobili TKE, manjše število TKE in manjši volumen transfundirane krvi; <i>boljši uspeh zdravljenja z rHuEPO, če je:</i> porodna teža $\geq 1200$ g, Ht na začetku > 0.47, moški spol <b>klinični</b> znaki anemije: ni razlik med skupinama <b>Ht:</b> večji po 2. tednu ob rHuEPO <b>Rtc:</b> večje število po 2. tednu ob rHuEPO
<b>Shannon s sod., 1995</b> (33)  multicentrična, dvojno slepa, kontrolirana s placebom	<b>rHuEPO</b> = 77 <b>kontrole</b> = 80  <b>rojstvo:</b> gestacijska starost 27 tednov (< 31), porodna teža 925 g ( $\leq 1250$ g) <b>na začetku:</b> otroci klinično stabilni, kronološka starost 23 dni; telesna teža 1000 g, Ht < 0.40	$\alpha$ : $5 \times 100$ IE (= 500 IE) s.c./teden (pon-pet); 6 tednov  per os <b>Fe</b> 3-6 mg/kg/dan  per os <b>vitamin E</b> 15 IE/dan, <b>multivitamini</b>	glej tabelo 2	<b>TKE:</b> število otrok, ki so dobili TKE, enako v obeh skupinah; število in količina TKE manjša ob rHuEPO; <i>značilno večja potreba po TKE, če je:</i> porodna teža $\leq 750$ g, kronološka starost na začetku $\geq 21$ dan, Ht $\leq 0.35$ , na začetku umetna ventilacija <b>klinični</b> znaki anemije: ni razlik med skupinama <b>Ht in Rtc:</b> večji ob rHuEPO <b>Fe:</b> nižje ob rHuEPO
<b>Kornhauser - Cerar s sod., 2000</b> (35)  odprta, randomizirana, kontrolirana	<b>rHuEPO</b> = 23 <b>kontrole</b> = 23  <b>rojstvo:</b> gestacijska starost 27 tednov (< 31), porodna teža 1000 g ( $\leq 1500$ g) <b>na začetku:</b> kronološka starost 26 dni, telesna teža 1170 g, Ht $\approx 0,32$	$\omega$ : $3 \times 100$ IE (= 300 IE) s.c./teden (pon-sre-pet); 4 tedne  per os <b>Fe</b> 3 mg/kg/dan per os <b>vitamin E</b> 5 mg/dan	glej tabelo 2	<b>TKE:</b> ob rHuEPO značilno manj otrok, ki so dobili TKE, manjše število in količina TKE <b>Ht:</b> večji po 2. tednu ob rHuEPO <b>Rtc:</b> večje število po 1. tednu ob rHuEPO <b>ferritin:</b> značilno nižji ob rHuEPO

rHuEPO = eritropoetin; s.c. = subkutano; i.v. = intravensko; i.m. = intramuskularno; Ht = hematokrit; Hb = hemoglobin, Rtc = retikulociti, TKE = transfuzija koncentriranih eritrocitov

Druge indikacije za uporabo rHuEPO v neonatologiji so še domena raziskav ali prikaza posameznih primerov. Tako priporočajo njegovo dajanje pri dojenčkih z anemijo zaradi Rh-hemolitične bolezni, še zlasti pri tistih, ki so bili zdravljeni s transfuzijo že intrauterino (40), pri otrocih z nekaterimi prirojenimi srčnimi napakami (pred operacijo ali ob potrebi po velikih odvzemih krvi za preiskave; 41,42), pri novorojenčkih z odpovedjo ledvic (43) ter pred operacijami, pri katerih se pričakuje večja izguba krvi (44).

### Transfuzije krvi v zdravljenju anemije novorojenčka

Klinično preizkušanje učinkovitosti eritropoetina v neonatologiji je bilo povezano tudi z uvedbo strožjih meril za dajanje transfuzije, s preudarnjšimi odločitvami o odvzemih krvi za preiskave in s spremembami v transfuzioloških tehnikah (CMV negativna kri, en donor) (45). Na ta način je prišlo do zmanjšane uporabe krvi tudi v tistih centrih, kjer se rHuEPO ni uporabljal (46).

Večina protokolov pri odločitvi, kdaj nedonošenčka zdraviti s transfuzijo koncentriranih eritrocitov, upošteva dejavnike, kot so: potreba po mehanski ventilaciji, prisotnost težjih bolezni (npr. sistemska okužba, kronična pljučna bolezen), nizek hematokrit ali nujnost odvzema večje količine krvi za preiskave. Med v slovstvu pogosteje navedenimi "stroгими" protokoli je tudi protokol po Shannonu (33), ki ga upoštevamo tudi na naši Enoti za intenzivno zdravljenje novorojenčkov (tabela 2).

**Tabela 2.**

Indikacije za transfuzijo koncentriranih eritrocitov v zdravljenju anemije zaradi nedonošenosti (po Shannonu s sod., 1995; 33)

- **HEMATOKRIT  $\leq 0.35$  +**
  - a. % kisika v vdihanem zraku v inkubatorju  $> 35\%$
  - b. otrok na CPAP\* ali umetno nadihovan s srednjim tlakom  $\geq 6$  cm H<sub>2</sub>O
- **HEMATOKRIT  $\leq 0.30$  +**
  - a. % kisika v vdihanem zraku v inkubatorju  $< 35\%$
  - b. otrok na CPAP\* ali umetno nadihovan s srednjim tlakom  $< 6$  cm H<sub>2</sub>O
  - c. klinično pomembni napadi apneje in bradikardije  
( $> 9$  epizod v 12 urah ali 2 epizodi v 24 urah, ki zahtevajo ventilacijo z masko) ob dajanju terapevtskih odmerkov metilksantinskih preparatov
  - č. tahikardija ( $> 180$ /minuto) ali tahipneja ( $> 80$ /minuto), ki traja 24 ur
  - d. porast telesne teže  $< 10$ g/dan v obdobju 4 dni ob vnosu energije  $\geq 100$  kcal/kg/dan
  - e. če otrok potrebuje kirurški poseg
- **HEMATOKRIT  $\leq 0.20$** 
  - a. če ni kliničnih znakov anemije in je število retikulocitov  $< 100 \cdot 10^9/L$

**TRANSFUZIJE SE NE DAJE:**

- samo za nadomeščanje krvi, odvzete za laboratorijske preiskave
- samo zaradi nizkih vrednosti hematokrita

\* CPAP: stalni pozitivni tlak v dihalnih poteh

Zdravljenje s transfuzijo vedno ne izboljša otrokovih težav. Večina novejših poročil opozarja, da ni določene "mejne" vrednosti hematokrita ali hemoglobina, na katero bi se lahko oprli. Tako pri nedonošenčkih z napadi apneje zdravljenje s krvjo ni bilo povezano s pričakovanim izboljšanjem (47). Dajanje krvi prav tako ni imelo vpliva na hemodinamske kazalce pri dojenčkih z bronhopulmonalno displazijo ali tistih z zelo nizko predtransfuzijsko vrednostjo hematokrita (48).

## Zaključek

Dosedanja uporaba rHuEPO v neonatologiji je nesporno dokazala, da zdravilo spodbuja eritropoezo, kar se kaže z retikulocitozo in naraščanjem hematokrita oziroma koncentracije hemoglobina. Splošno uporabo eritropoetina zaenkrat omejujejo mnogi dejavniki. Upoštevati je treba tudi ekonomske vidike: zdravljenje anemije zaradi nedonošenosti je še vedno dražje od zdravljenja samo s transfuzijo krvi (49,50). Tudi v naši raziskavi se je zdravljenje z rHuEPO izkazalo za 11% dražje (35). Drugi omejevalni dejavnik je nenatančna doktrina zdravljenja z rHuEPO: še vedno ni jasnih navodil, koga zdraviti, s katerim pripravkom, kako pogosto, na kakšen način in kako dolgo. Čeprav dosedanje raziskave kažejo predvsem prednosti rHuEPO (pred kratkim je bil dokazan celo njegov nevroprotektivni učinek, 51), pa vseh njegovih dolgoročnih učinkov še ne poznamo.

Dokler na večino vprašanj ne bo odgovora, si lahko pomagamo s **priporočili**, ki se jih pri kliničnem delu z najmanjšimi nedonošenčki držimo tudi v naši ustanovi:

- *Flebotomijske izgube krvi* je treba zmanjšati na najmanjšo možno količino (usmerjene preiskave, uporaba mikrometod).
- *Odločitev za zdravljenje s transfuzijo krvi* mora temeljiti na objektivnih merilih (upoštevanje protokola). Če je le mogoče, naj bodo pri nedonošenčkih s težo manj kot 1200g uporabljeni obsevani filtrirani koncentrirani eritrociti dajalca, ki nima CMV.
- *Uporaba rHuEPO za preprečevanje anemije* je smiselna pri nedonošenčkih z zelo nizko porodno težo (1500g ali manj) in gestacijsko starostjo manj kot 31 tednov. Pri najbolj bolnih in nezrelih nedonošenčkih (< 1000g) se priporoča zgodnji pričetek dajanja (že v 1. tednu po rojstvu). Prisotnost bolezni (npr. dihalna stiska, prirojene ali pridobljene okužbe, možganska krvavitev ali hipoksija, hiperbilirubinemija) in potreba po intenzivnem zdravljenju (npr. umetno predihavanje, parenteralna prehrana, vazopresorji) niso ovira za pričetek zdravljenja z rHuEPO. Priporočljivo je podkožno dajanje, 3- do 5-krat tedensko po 250 IE/kg (epoetin alfa - Eprex® ali epoetin beta - Neorecormon®) oziroma po 100 IE/kg (epoetin omega - Epomax®). Trajanje dajanja rHuEPO je odvisno od gestacijske starosti ob rojstvu in otrokovega kliničnega stanja - pri večini zadostuje zdravljenje do 37. tedna postmenstrualne starosti (oziroma do odpusta domov), pri otrocih z bronhopulmonalno displazijo in Rh hemolitično boleznijo je lahko zdravljenje tudi daljše. V času dajanja rHuEPO je obvezno dajanje železa v odmerku 3-5 mg/kg/dan. V primeru slabega odgovora na zdravljenje je potrebno preveriti koncentracijo feritina v serumu in ob nizkih vrednostih (manj kot 50 µg/L) vnos železa povečati.



## LITERATURA

1. Stockmann JA III, DeAlarcon PA. Hematopoiesis and Granulopoiesis. In: Polin RA, Fox WW (eds). *Fetal and Neonatal Physiology*. Philadelphia: WB Saunders, 1992: 1327-63.
2. Heikinheimo M, Siimes MA. Regulation of erythropoiesis in the newborn: A complex system. *Ann Med* 1992; 24: 309-11.
3. Dessypris EN, Krantz SB. Erythropoietin: Regulation of erythropoiesis and clinical use. *Adv Pharmacol* 1990; 21: 127-47.
4. Attias D. Pathophysiology and treatment of the anemia of prematurity. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995; 17: 13-8.
5. Boissel JP, Bunn HF. Erythropoietin structure - function relationships. *Prog Clin Biol Res* 1990; 352: 227-32.
6. Choi D, Kim M, Park J. Erythropoietin: Physico- and biochemical analysis. *J Chromatogr B* 1996; 687: 189-99.
7. Lacombe C, DaSilva JL, Bruneval P, Casadevall N, Camilleri JP, Bariety J, et al. Erythropoietin: Sites of synthesis and regulation of secretion. *Am J Kidney Dis* 1991; 18 (Suppl 1): 14-9.
8. Juul SE, Yachnis AT, Christensen RD. Tissue distribution of erythropoietin and erythropoietin receptor in the developing human fetus. *Early Hum Devel* 1998; 52: 235-49.
9. Roth P. Anemia in preterm infants. *Pediatr Rev* 1996; 17: 370.
10. Curtis JA. Physiologic anemia. *Pediatr Rev* 1995; 16: 356-66.
11. Ohls RK, Harcum J, Schibler KR, Christensen RD. The effect of erythropoietin on the transfusion requirements of preterm infants weighing 750 grams or less: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Pediatr* 1997; 131: 661-5.
12. Strauss RG. Red blood cell transfusions in the neonate. *Clin Perinatol* 1995; 22: 641-55.
13. Halperin DS, Felix M, Wacker P, Lacourt G, Babel JF, Wyss M. The anemia of prematurity. Causes and therapeutic consequences. In: Bauer C, Koch KM, Scigalla P, Wiecezorek L (eds): *Erythropoietin: Molecular physiology and clinical applications*. New York: Marcel Dekker Inc., 1993: 365-77.
14. Ohls RK. The use of erythropoietin in neonates. *Clin Perinatol* 2000; 27: 681-98.
15. Dintinjana M. Tveganje za prenos okužb s krvjo in krvnimi pripravki. In: Bregant L (ed). *Nebakterijske okužbe v perinatologiji*. Ljubljana: Združenje za perinatalno medicino SZD, 1998: 119-24.
16. Hudson I, Cooke A, Holland A, Jones JG, Turner T, Wardrop CAJ. Red cell volume and cardiac output in anaemic preterm infants. *Arch Dis Child* 1990; 65: 672-5.
17. Halperin DS. Risk of neonatal transfusion and potential use of recombinant human erythropoietin. *Curr Opin Pediatr* 1990; 2: 289-303.
18. EPOMAX™. Mišljenje Zavoda za farmakologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu o stavljanju lijeka u promet. *Zavod za farmakologiju*, 1994.
19. Erslev AJ. Erythropoietin. *N Engl J Med* 1991; 324: 1339-44.
20. Fischl M, Galpin JE, Levine JD. Recombinant human erythropoietin for patients with AIDS treated with zidovudine. *N Engl J Med* 1990; 322: 1488-93.
21. Cazzola M. How and when to use erythropoietin. *Curr Opin Hematol* 1998; 5: 103-8.
22. Pincus T, Olsen NJ, Russel IJ, Wolfe F, Harris R, Schwitzer T, et al. Multicenter study of recombinant human erythropoietin in correction of anemia in rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1990; 89: 161-8.
23. Davis HP, Brown H. Erythropoietin alpha for anaemia of chronic leukemia. *Lancet* 1991; 337: 47.
24. Sherwood JB, Goldwasser E, Chilcote R. Sickle cell anemia patients have low erythropoietin levels for their degree of anemia. *Blood* 1986; 67: 46-9.
25. Henry DH, Spivak JL. Clinical use of erythropoietin. *Curr Opin Hematol* 1995; 2: 118-24.
26. Vora M, Gruslin A. Erythropoietin in obstetrics. *Obstet Gynecol Surv* 1998; 53: 500-8.
27. Makrydimas G, Lolis D, Lialios G, Tsiara S, Georgiou I, Bourantas KL. Recombinant human erythropoietin treatment of postpartum anemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 81: 27-31.
28. Brown MS, Jones MA, Ohls RK, Christensen RD. Single-dose pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin in preterm infants after intravenous and subcutaneous administration. *J Pediatr* 1993; 122: 655-7.
29. Halperin DS, Wacker P, Lacourt G, Felix M, Babel JF, Aapro M, et al. Effects of recombinant human erythropoietin in infants with anemia of prematurity. *J Pediatr* 1990; 116: 779-86.
30. Beck D, Masserey E, Meyer M, Calame A. Weekly intravenous administration of recombinant human erythropoietin in infants with the anemia of prematurity. *Eur J Pediatr* 1991; 150: 767-72.
31. Carnielli V, Montini G, Da Rioli R, Dall'Amico R, Cantarutti F. Effect of high doses of human recombinant erythropoietin on the need for blood transfusions in preterm infants. *J Pediatr* 1992; 121: 98-102.
32. Maier RF, Obladen M, Scigalla P, Linderkamp O, Duc G, Hieronimi G, et al. The effect of epoetin beta (recombinant human erythropoietin) on the need for transfusion in very-low-birth-weight infants. *NEJM* 1994; 330: 1173-8.
33. Shannon K, Keith J, Mentzer W, Ehrenkranz RA, Brown MS, Widness JA, et al. Recombinant human erythropoietin stimulates erythropoiesis and reduces transfusions in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics* 1995; 95: 1-8.
34. Vamvakas EC, Strauss RG. Meta-analysis of controlled clinical trials studying the efficacy of rHuEPO in reducing blood transfusions in the anemia of prematurity. *Transfusion* 2001; 41: 406-15.

35. Kornhauser Cerar Lilijana. Liječenje anemije zbog nedonošenosti rekombinantnim humanim eritropoetinom (magistrsko delo). Zagreb: Medicinski fakultet; 2000.
36. Ohls RK, Veerman MW, Christensen RD. Pharmacokinetics and effectiveness of recombinant human erythropoietin administered to preterm infants by continuous infusion in total parenteral nutrition solution. *J Pediatr* 1996; 128: 518-523.
37. Christensen RD, Levitt S, Calhoun DA. Non-hematopoietic actions of hematopoietic growth factors. *Biol Neonate* 2002; 82: 298-9.
38. Britton J, Christensen R. Enteral administration of recombinant erythropoietin to preterm infants. *J Perinatol* 1995; 15: 281-283.
39. Bard H, Widness JA. Effect of recombinant human erythropoietin on the switchover from fetal to adult hemoglobin synthesis in preterm infants. *J Pediatr* 1995; 127: 478-480.
40. Ohls RK, Wirkus PE, Christensen RD. Recombinant erythropoietin as treatment for the late hyporegenerative anemia of Rh hemolytic disease. *Pediatrics* 1992; 90: 678-80.
41. Shaddy RE, Bullock EA, Tany LY, Orsmond GS, Hunter DD, Christensen RD. Epoetin alpha therapy in infants awaiting heart transplantation. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 322-5.
42. Shimpo H, Mizumoto T, Onoda K, Yuasa H, Yada I. Erythropoietin in pediatric cardiac surgery: Clinical efficacy and effective dose. *Chest* 1997; 111: 1565-70.
43. Kling PJ, Widness JA, Guillery EW, Veng-Pedersen P, Peters C, De Alarcon PA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of erythropoietin therapy in an infant with renal failure. *J Pediatr* 1992; 121: 822-5.
44. Helfaer MA, Carson BS, James CS, Gates J, Della-Lana D, Vander Kolk C. Increased hematocrit and decreased transfusion requirements in children given erythropoietin before undergoing craniofacial surgery. *Neurosurgery* 1998; 88: 704-8.
45. Bifano EM, Curran TR. Minimising donor blood exposure in the neonatal intensive care unit. Current trends and future prospects. *Clin Perinatol* 1995; 22: 657-69.
46. Asch J, Wedgwood JF. Optimizing the approach to anemia in the preterm infant: Is there a role for erythropoietin therapy? *J Perinatol* 1997; 17: 276-82.
47. Westkamp E, Soditt V, Adrian S, Bohnhorst B, Groneck P, Poets CF. Blood transfusion in anemic infants with apnea of prematurity. *Biol Neonate* 2002; 82: 228-32.
48. Bard H, Fouron JC, Chessex P, Widnes JA. Myocardial, erythropoietic, and metabolic adaptations to anemia of prematurity in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1998; 132: 630-4.
49. Fain J, Hilsenrath P, Widness JA, Strauss RG, Mutnick AH. A cost analysis comparing erythropoietin and red cell transfusions in the treatment of anemia of prematurity. *Transfusion* 1995; 35: 936-43.
50. Shireman TI, Hilsenrath PE, Strauss RG, Widness JA, Mutnick AH. Recombinant human erythropoietin vs transfusions in the treatment of the anemia of prematurity: a cost-benefit analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148: 582-8.
51. Dame C, Juul SE, Christensen RD. The biology of erythropoietin in the central nervous system and its neurotrophic and neuroprotective potential. *Biol Neonate* 2001; 79: 228-35.

# **UPORABA ERITROPOETINA V HEMATO-ONKOLOGIJI PRI OTROKU**

Polona Mali

## **Izvleček**

Eritropoetin (Epo) je rastni faktor, ki vpliva na nastajanje celic rdeče vrste v kostnem mozgu.

Anemija je pri otroku z rakom pogost zaplet zdravljenja in nastane zaradi številnih, med seboj prepletajočih se dejavnikov.

Članek podaja pregled smernic za zdravljenje z eritropoetinom pri otroku z rakom.

Uporaba eritropoetina pri drugih hematoloških boleznih pri otroku je odvisna od mehanizma nastanka bolezni in možnega učinkovanja eritropoetina pri zdravljenju.

## **Abstract**

Erythropoietin is an obligatory growth factor for the proliferation and differentiation of committed erythroid progenitor cells in bone marrow.

Anemia is common, multifactorial complication in pediatric cancer patient.

This review gives recent treatment strategies and management of anemia with erythropoietin in child with cancer.

Use of erythropoietin for treatment in other hematologic disorders in pediatric population depends on the cause of the underlying disease.

## **Uvod**

Vzroki za nastanek anemije pri bolniku z rakom so številni in vključujejo infiltracijo kostnega mozga (KM) z rakavimi celicami, krvavitve, pomanjkanje osnovnih hranil in stanje prehranjenosti bolnika ter učinek kemoterapevtikov (citostatikov) in delovanje žarkov pri radioterapiji (1, 2).

Pri bolniku z rakom je anemija normocitna, normokromna in hiporegenerativna, z znižanimi koncentracijami serumskega železa in s spremembami v nasičenosti transferina, vendar z zvišanimi (lahko normalnimi) koncentracijami feritina (3). Anemija nastane tudi zaradi učinkovanja različnih dejavnikov vnetja (citokinov) na nastajanje novih celic rdeče vrste in na znižano izgradnjo eritropoetina (4,5).

## **Razlike med odraslim in otrokom z rakom**

Mehanizem nastanka anemije pri otroku z rakom se nekoliko razlikuje od nastanka anemije pri odraslem. Pri otroku je za nastanek anemije pomembnejša infiltracija KM z rakavimi celicami (anemija prisotna pogosto že ob ugotovitvi rakave bolezni), ki izpodrinejo zdrave celice. Na stopnjo anemije in njeno pogostnost vplivajo pri otroku še dodatni dejavniki, med njimi zlasti razširjenost rakave bolezni, izbor uporabljenih kemoterapevtikov in intenzivnost izbrane kemoterapije. Zelo razširjena bolezen in dolgotrajno zdravljenje namreč povzročata zmanjšano sposobnost v aktivnosti eritroblasta, kar se odraža kot podaljšana sposobnost obnove eritropoeze. Manj pogosto so pri nastanku anemije pri otroku z rakom pomembni zavora dejavnosti KM zaradi virusnih okužb, npr. s parvovirusom B19, zmanjšan vnos železa s hrano, prikrite krvavitve iz prebavil ali obsežne krvavitve v tumor. Pri nekaterih bolnikih lahko čezmerno nastajanje citokinov (tumor nekrotizirajoči faktor ali interleukin-1 beta) zavre normalno nastajanje celic rdeče vrste v KM.

Pri odraslem je anemija posledica aplazije celic v KM zaradi toksičnega učinka kemoterapevtikov in obsevanja ter znižanega nastajanja eritropoetina v organizmu (3,4,5,6).

Normalne koncentracije hemoglobina (Hb) se spreminjajo glede na otrokovo starost. O anemiji pri otroku govorimo, kadar je koncentracija Hb pod dvema standardnima deviacijama za otrokovo starost. Otroci imajo tako spodnje koncentracije Hb nižje od koncentracij pri odraslih, znižane koncentracije Hb pa lažje prenašajo, še zlasti takrat, ko anemija nastane počasi.

### **Zdravljenje anemije**

Številne študije, opravljene pri odraslih bolnikih z rakom, so pokazale, da že zdravljenje blage in zmerne anemije pomembno vpliva na potek zdravljenja bolezni kot tudi na kakovost bolnikovega življenja (7).

Nadomeščanje krvnih celic rdeče vrste - transfuzija eritrocitov - je standardna oblika zdravljenja anemije pri bolniku z rakom. Običajno se pri blagi in zmerni anemiji transfuzija odlaga toliko časa, dokler se ne pojavi znaten padec koncentracije Hb, oziroma se ne pojavijo klinični znaki anemije. Spodnja vrednost koncentracije Hb, ki zahteva nadomestno zdravljenje s transfuzijo, se razlikuje med posameznimi ustanovami. Večina se za zdravljenje s transfuzijo odloči tudi pri bolniku brez težav, kadar koncentracije Hb dosežejo vrednosti 70 g/L ali manj (8).

V posebnih stanjih bolnika pa tako nizka koncentracija Hb ni vedno priporočljiva. Najstniki nekatere neprijetnosti zaradi anemije (utrujenost, vrtoglavica, težko dihanje) lahko občutijo že pri višjih koncentracijah Hb, podobno kot odrasli, kar lahko pomembno vpliva na že tako porušeno duševno stanje bolnika in s tem na kakovost njegovega življenja. Dodatna nenadna huda krvavitev iz prebavil ali nosu pri koncentraciji Hb okrog 70 g/L lahko ogrozi bolnikovo življenje. Študije uspešnosti zdravljenja z obsevanjem pri nekaterih rakavih boleznih odraslih so pokazale, da nizke koncentracije Hb pomembno negativno vplivajo na učinek zdravljenja (9). Vzrok je najverjetneje v znižanem nastajanju prostih kisikovih radikalov in s tem v zmanjšanem protitumorskem učinkovanju.

Odlaganje zdravljenja s transfuzijami ob skrbnem spremljanju bolnikovega stanja je posledica zavedanja številnih stranskih učinkov takega zdravljenja. S transfuzijami se povečuje možnost prenosa nekaterih virusnih okužb, preobremenitve organizma z železom, nehemolitične in hemolitične reakcije ter vplivov na imunski sistem (10).

Anemija pri bolniku z rakom je zaradi neusteznega izločanja in odzivnosti celic KM na Epo tako po mehanizmu nastanka podobna anemiji pri kronični bolezni. Številne študije pri odraslih bolnikih z rakom so dokazale, da dodajanje eritropoetina (zdravljenje s podkožnim injiciranjem trikrat na teden) prepreči nastanek anemije ali pa zmanjša njeno napredovanje in s tem zmanjša uporabo transfuzij za njeno zdravljenje. Zadnjih deset let se tako eritropoetin uspešno uporablja kot osnovno zdravljenje anemije pri odraslih bolnikih z rakom (2,7).

### **Zdravljenje anemije z eritropoetinom pri otroku z rakom**

Vzrok za kasnejšo uporabo Epo pri zdravljenju anemije pri otroku z rakom je bil predvsem v drugačnem mehanizmu nastanka anemije. Neposreden toksičen vpliv citostatikov namreč zmanjša sposobnost delitve matičnih celic rdeče vrste v KM, medtem ko nastajanje eritropoetina ni pomembneje zavrto (11). Navkljub temu drugačnemu mehanizmu nastanka anemije pri otrocih večina avtorjev poroča o uporabi transfuzij le pri 6 do 30% bolnikov, zdravljenih z Epo, medtem ko je transfuzijo potrebovalo med 45 in 70 % bolnikov v skupini, ki Epo ni prejela (12,13,14). Stranski učinki (npr. zvišan krvni tlak) zdravljenja z Epo so bili izredno redki in so ponavadi izzveneli po prekinitvi uporabe Epo.

Optimalni odmerek Epo pri zdravljenju anemije pri bolniku z rakom še vedno ostaja eno od področij raziskovanja. Večina avtorjev je pri otrocih in odraslih v prvih študijah priporočala začetni odmerek Epo 150 IE/ kg telesne teže (TT) v podkožje trikrat na teden. Če v 4 tednih pričakovanega porasta koncentracije Hb ni bilo, so odmerek zvišali na 200 – 300 IE/ kg TT. Če v 2 mesecih zdravljenja ni bilo odziva, je bilo zdravljenje prekinjeno (12,13,14,15,16).

V zadnjem času se pojavljajo poročila o uporabi pod kožo vbrizganega Epo v odmerku 600 IE/ kg telesne teže enkrat tedensko (največji skupni odmerek 40.000 do 60.000 IE v podkožje). Ta način uporabe se po dosedanjih poročilih v učinkovitosti glede dviga koncentracije Hb prav nič ne razlikuje od dosedanjega trikrat tedenskega vbrizgavanja (17). Tak način zdravljenja je za otroka prav gotovo še bolj sprejemljiva oblika zdravljenja, pri odraslih bolnikih pa opažajo večje sodelovanje bolnika in spodbujanje k samozdravljenju.

Danes se Epo uporablja za zdravljenje anemije pri otroku s solidnimi tumorji, vse več pa je študij o njegovi uporabi pri hematoloških rakavih boleznih, zlasti akutni limfatični levkemiji (8,12,13,14,15,16). Pri bolnikih z akutno mieloidno levkemijo je uporaba Epo pri zdravljenju anemije zaenkrat omejena, saj so in vitro študije na teh celicah dokazale prisotnost receptorjev za Epo s posledično možnostjo dodatnega spodbujanja razrasta teh celic. To odkritje zahteva dodatne študije za oceno varne uporabe Epo pri teh bolnikih (18).

Uporaba eritopoetina pri presaditvi krvotvornih matičnih celic prav tako zmanjša število in pogostnost transfuzij, vpliva na hitrost obnove eritopoeze in izboljša kakovostnejše življenja bolnikov (19, 20).

Nekatere študije so hkrati z znižanjem potreb po transfuzijah pri bolnikih, zdravljenjih z Epo, pokazale tudi zmanjšanje števila transfuzij trombocitov, kar je eden od opisovanih učinkov Epo na megakariopoezo v KM (21).

Zaradi hitre obnove rdeče celične vrste v KM pod vplivom eritopoetina je pri zdravljenju anemije izrednega pomena nadomeščanje železa. V prvih študijah so uvedli železove pripravke že ob začetku zdravljenja z Epo, danes pa so mnenja glede uvedbe nadomeščanja železa deljena. Večina raziskovalcev meni, da feritin pod 100 ng/ml kaže na zmanjšane zaloge železa v organizmu, ki zahtevajo takojšnje nadomeščanje. Kot eden od kazalcev pomanjkanja železa in nesposobnosti dohajanja železovega metabolizma pri pospešeni eritropoezi naj bi bil pojav in zvišano število hipohromnih eritrocitov v razmazu periferne krvi (16).

### **Stranski učinki zdravljenja z eritropoetinom**

Eritropoetin je glikoproteinski »rastni faktor«, ki je nujno potreben za nastajanje in zorenje celic rdeče vrste v KM (22).

Bolniki humani eritropoetin, pridobljen s pomočjo rekombinantne tehnologije, dobro prenašajo. V času zdravljenja se lahko pojavijo kožne reakcije na mestu vbrizganja (zbadanje, žgoče bolečine, rdečica), ki so prehodne in spontano izvenijo. Zvišanje krvnega tlaka, krči in globoke venske tromboze so izredno redke. V glavnem so opisane pri bolnikih z ledvično odpovedjo, ki so prejeli eritropoetin (16).

### **Uporaba eritropoetina pri drugih hematoloških boleznih**

Eritropoetin se danes uporablja za zdravljenje anemije prezgodaj rojenih otrok, pri Rh hemolitični bolezni novorojenca, pri hemolitični bolezni novorojenca zaradi protiteles Kell in drugih hemolitičnih in nehemolitičnih oblikah anemij, pri katerih je glavni mehanizem zdravljenja vnos višjih fizioloških odmerkov Epo in s tem povečanega delovanja na eritropetinski receptorski ravni (23,24,25). Anemije pri novorojencu so podrobno predstavljene v članku, ki obravnava anemije, značilne za to starostno obdobje.

## Literatura

1. Voute PA. Introduction: Managing Anemia in Pediatric Cancer patients. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39: 446-7.
2. Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, et al. Use of epoetin in patients with cancer: evidence- based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *Blood* 2002; 100: 2303-20.
3. Ruggiero A, Riccardi. Interventions for Anemia in Pediatric Cancer Patients. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39: 451-54.
4. Dainiak N, Kulkarni V, Howard D, Kalmanti M, Dewey MC, Hoffman R. Mechanisms of abnormal erythropoiesis in malignancy. *Cancer* 1984; 51: 1101-106.
5. Boyd HK, Lappin TRJ. Erythropoietin deficiency in the anemia of chronic disorders. *Eur J Haematol* 1991; 46: 198-201.
6. Eschbach JW, Egrie JC, Dowling MR, Browne JK, Adamson JW. Correction of anemia of end stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a phase I and II clinical trial. *N Engl J Med* 1987; 316: 73-8.
7. Demetri GD, Kris M, Wade J, Degos L, Cella D. Quality of life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3412- 25.
8. Michon J. Incidence of Anemia in Pediatric Cancer Patients in Europe: results of a Large, International Survey. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39: 448-50. Gabrilove JL, Cleeland CS,
9. Grogan M, Thomas GM, Melamed I, et al. The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Cancer* 1999; 86: 1528- 36.
10. Strickland DK, Riely CA, Patrick CC, et al. Hepatitis C infection among survivors of childhood cancer. *Blood* 2000; 95: 3065-70.
11. Corazza F, beguin Y, Bergmann P, Andre M, Ferster A, Devalck C, Fondou P, et al. Anemia in Children With Cancer Is Associated With Decreased Erythropoietic Activity and Not With Inadequate Erythropoietin Production. *Blood* 1998; 92: 1793-98.
12. Beck MN, Beck D. Recombinant erythropoietin in acute chemotherapy- induced anemia of children with cancer. *Med Pediatr Oncol* 1995; 25: 17-21.
13. Kronberger M, Keck B, Zoubeck A, et al. Prevention of anemia with r-HuEPO in children with Ewing's or osteogenic sarcoma. *Proc. Am Soc Clin Oncol* 1995; 14: 702.
14. Kronberger M, Fischmeister G, Poetschger U, et al. Reduction in transfusion requirements with early epoetin alfa treatment in pediatric patients with solid tumors: A case- control study. *Pediatr Hematol Oncol* 2002; 19: 95-109.
15. Bolonaki I, Stiakaki E, Lydaki E, Dimitriou H, Karbourakis A, Kalmantis T, Kalmanti M. Treatment with recombinant human erythropoietin in children with malignancies. *Pediatr Hematol Oncol* 1996;13: 111- 21.
16. Porter JC. Erythropoietin Use in Pediatric Oncology. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine* 2002; 4: 20- 5.
17. Gabrilove JL, Cleeland CS, Livingston RB, et al. Clinical evaluation of once- weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvements hemoglobin and quality of life are similar to three- times- weekly dosing. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2875-882.
18. Takeshita A, Shinjo K, Higuchi M, et al. Quantitative expression of erythropoietin receptor (EPO-R) on acute leukaemia cells: relationships between the amount of EPO-R and CD phenotypes, in vitro proliferative response, the amount of other cytokine receptors and clinical prognosis. *Br J Hematol* 2000;108: 55- 63.
19. Klaesson S, Ringden O, Ljungman P, Lonnqvist B, Wennber L. Reduced blood transfusion requirements after allogeneic bone marrow transplantation: results of a randomized, double blind study with high- dose erythropoietin. *Bone Marrow Transplant* 1994; 13: 397-402.
20. Locatelli F, Zecca M, Pedrazzoli P, Prete L, Quaglini S, Comoli P, et al. Use of recombinant human erythropoietin after bone marrow transplantation in pediatric patients with acute leukemia: effect on erythroid repopulation in autologous versus allogeneic transplants. *Bone Marrow Transplant* 1994; 13: 403-10.
21. Porter JC, Leahey A, Polise K, et al. Recombinant human erythropoietin reduces the need for erythrocyte and platelet transfusion in pediatric patients with sarcoma: A randomized double- blind, placebo- controlled trial. *J Pediatr* 1996;129: 656- 60.
22. Pegoraro L, Avanzi G, Lista P. Growth and differentiation factors in human hematopoiesis. *Haematologica* 1988; 73: 525-43.
23. Stockman J, A de Alarcon P. Overview of the State of the Art of Rh Disease: History, Current Management, and Recent progress. *J Pediatr Hematol/ Oncol*; 23: 385-93.
24. Ovali F, Samanci N, Dagoglu T. Management of Late Anemia in Rhesus hemolytic Disease: Use of Recombinant Human Erythropoietin (A Pilot study). *Pediatric Research* 1996; 39: 831-4.
25. Dhodapkar K, Blei F. Treatment of hemolytic Disease of the newborn Caused by Anti- Kell Antibody with recombinant Erythropoietin. *J Pediatr Hematol/ Oncol*; 23: 69-70.

# UPORABA ERITROPOETINA PRI OTROCIH S KRONIČNO LEDVIČNO ODPOVEDJO

Gregor Novljan

## I. Uvod

Pred skoraj 100 leti sta Carnot in Deflandre (1) opisala humoralni faktor, ki naj bi stimuliral eritropoezo. Rekombinantni humani eritropoetin (rHuEPO) je v klinični uporabi od leta 1988. Uvedba eritropoetina v zdravljenje slabokrvnosti je bistveno spremenila življenje otrok s kronično ledvično odpovedjo in predstavlja najpomembnejši posamezni napredek v obravnavi teh otrok od uvedbe hemodializnega zdravljenja pred skoraj 40 leti. Uspešno in varno se uporablja v predializnem obdobju, pri otrocih na hemodializi ali peritonealni dializi in pri otrocih s presajeno ledvico. Namen zdravljenja z rHuEPO je dvigniti serumsko koncentracijo hemoglobina do vrednosti, ki zagotavlja normalno kakovost življenja in to brez neželenih stranskih učinkov zdravila. Pred uvedbo rHuEPO so bili številni otroci odvisni od ponavljajočih se transfuzij eritrocitov in bili izpostavljeni možnim zapletom, kot so preobremenitev z železom, prenos okužbe s krvnimi pripravki in senzibilizacija z antigeni HLA.

## 2. Eritropoetin

Eritropoetin (EPO) je glikoproteinski hormon, ki uravnava proliferacijo in diferenciacijo eritrocitnih predhodnikov v kostnem mozgu in je del zapletenega sistema, ki prilagaja število eritrocitov v krvi tkivnim potrebam po kisiku. Po rojstvu se pretežno tvori v ledvicah, in sicer v peritubularnih fibroblastih v ledvični skorji, učinkuje pa v kostnem mozgu. Le približno 10% EPO se po rojstvu tvori v jetrih. Neposredni dražljaj za njegovo tvorbo v peritubularnih fibroblastih je zmanjšan parcialni tlak kisika (hipoksija), posredni pa zmanjšan hematokrit (Ht) (2). Uravnavanje tvorbe EPO temelji na načelu povratnih zank. Padec parcialnega tlaka kisika sproži tvorbo EPO, kar poveča število eritrocitov (Ht) in s tem oksiforno kapaciteto krvi. Posledica je boljše oksigenacije tkiv, kar povratno zavira tvorbo EPO. EPO po krvnem obtoku pride v kostni mozeg, kjer se veže na specifične receptorje na eritroidnih celicah. Stimulira celice BFU-E (blast forming unit) in CFU-E (colony forming unit), diferenciacijo v normoblaste in dokončno zorenje eritrocitov (3).

Lokalizacija kisikovega senzorja v ledvični skorji ni naključna. Nadziranje plazemskega volumna in števila eritrocitov je tako združeno v istem organu, s čemer je olajšano vzdrževanje najprimernejšega hematokrita za optimalno oskrbo tkiv s kisikom. Uravnavanje telesne vode oziroma učinkovitega cirkulacijskega volumna je odvisno od reabsorpcije natrija v ledvici, pri čemer sodelujejo simpatični živčni sistem, renin-angiotenzinski in vazopresinski sistem. Na ta način telo uravnava tekočinsko komponento pri določanju hematokrita. Eritropoetinski sistem prispeva celično komponento. Skoraj 80% kisika porabi ledvica za reabsorpcijo natrija. Ker se 99% filtriranega natrija resorbira, je torej poraba kisika odvisna od glomerulne filtracije oziroma od pretoka krvi skozi ledvico. Angiotenzin II poveča reabsorpcijo natrija in s tem vpliva na porabo kisika in posredno na tvorbo EPO (4).

## 3. Opredelitev slabokrvnosti

Glede na Evropske smernice za zdravljenje anemije pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo (KLO) (5) je treba na anemijo pri otroku s KLO pomisliti, ko je serumsko koncentracija hemoglobina (Hb)  $< 110$  g/l in/ali hematokrit (Ht)  $< 33\%$ . Pri odraslih bolnikih in pri bolnicah po menopavzi pa, ko je Hb  $< 120$  g/l in/ali Ht  $< 37\%$ .

Slabokrvnost se pri otrocih s KLO pojavi na različnih stopnjah okvare ledvične funkcije, najpogosteje pa takrat, ko glomerulna filtracija pade  $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ . Če dokažemo slabokrvnost, jo seveda zdravimo ne glede na stopnjo zmanjšanja glomerulne filtracije. Pred uvedbo rHuEPO je potrebno izključiti morebitne druge vzroke anemije. Anemija je najverjetneje posledica pomanjkanja EPO, če ne dokažemo nobenega drugega vzroka za slabokrvnost in če je rezidualna glomerulna filtracija  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . Čeprav je možno določiti plazemsko koncentracijo EPO, takšna meritev običajno ni potrebna.

#### **4. Vzroki slabokrvnosti**

Različni dejavniki prispevajo k slabokrvnosti pri otrocih s KLO (6). Življenjska doba eritrocitov je skrajšana in sicer z normalnih 120 dni na povprečno 80 dni. Vzrok temu so spremenjene lastnosti eritrocitne stene v uremičnem okolju, kar poveča nagnjenost k hemolizi. Zaradi motenj v kakovosti trombocitov oziroma uremične koagulopatije so izgube krvi večje kot pri zdravih vrstnikih. Najpogostejše so krvavitve v prebavilih in izguba krvi v povezavi z dializnim postopkom, kjer antikoagulacijsko zdravljenje dodatno vpliva na hemostazo. Izguba krvi zaradi ponavljajoče flebotomije in zaostanka krvi v dializnem cevju po hemodializi, je razmeroma večja pri otrocih kot pri odraslih. Aktivnost kostnega mozga je zmanjšana zaradi retence inhibitorjev eritropoeze (npr. parathormon). Uremijo prištevajo med kronična vnetna stanja (7). Nekateri dializni bolniki imajo povečane laboratorijske vnetne kazalce (npr. CRP) in povečano aktivacijo imunskega sistema. Nekateri citokini, ki se v takšnem stanju sproščajo, lahko zavirajo eritropoezo (8,9).

##### **4.1. Pomanjkanje eritropoetina**

Najpomembnejši vzrok slabokrvnosti je relativno pomanjkanje EPO. V primerjavi z otroki, ki nimajo ledvičnega razloga za slabokrvnost, imajo otroci s kronično ledvično odpovedjo značilno znižano serumsko koncentracijo EPO glede na stopnjo slabokrvnosti. Pomanjkanje EPO je sorazmerno stopnji ledvične okvare (10). Slabokrvnost se običajno pojavi, ko glomerulna filtracija pade pod  $30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ . Pomanjkanje EPO je posledica manjše tvorbe EPO v ledvici. Razlog za manjšo tvorbo EPO pri napredovali ledvični odpovedi še ni povsem pojasnjen. Manjša tvorba bi lahko bila posledica strukturnih sprememb ali pa je funkcionalne narave (4). V prvem primeru intersticijska fibroza uniči celice (fibroblaste), ki tvorijo EPO, ali pa moti prenos signalov za tvorbo EPO. Hipotetično naj bi bil v primeru funkcionalnega pomanjkanja EPO stimulus za tvorbo EPO zmanjšan zaradi zmanjšane glomerulne filtracije. Pri zmanjšani glomerulni filtraciji je frakcijska reabsorpcija natrija manjša, s čimer se zmanjša poraba kisika v ledvici. Parcialni tlak kisika tako ostane nad pragom za stimulacijo tvorbe EPO.

Drugi razlogi slabokrvnosti so še: pomanjkanje železa, pomanjkanje vitamina  $B_{12}$  ali folne kisline, zastrupitev z aluminijem, hiperparatiroidizem, zdravljenje z inhibitorji ACE in hemoliza ob hipersplenizmu.

#### **5. Klinična uporaba rekombinantnega humanega eritropoetina (rHuEPO)**

Gen za humani eritropoetin je bil kloniran 1985 (11). Rekombinantni humani eritropoetin (rHuEPO) je bil odobren za zdravljenje slabokrvnosti pri dializnih bolnikih v Franciji leta 1988. Endogeni eritropoetin je glikozilirana beljakovina, pri čemer je glikozilacija ključna za biološko delovanje molekule. Endogeni eritropoetin in različne oblike rHuEPO (npr. epoetin- $\alpha$ , epoetin- $\beta$ , darbepoetin- $\alpha$ ) se medseboj razlikujejo po vzorcu glikozilacije.



### 5.1. Odmerek rHuEPO

Začetni odmerek rHuEPO naj bi bil 50-75 IU/kg/teden (12), po evropskih smernicah (5) pa 50-150 IU/kg/teden, razdeljen na 2-3 odmerke. V predializnem obdobju in pri bolnikih s presajeno ledvico je slabokrvnost običajno manj izrazita, zato je začetni odmerek lahko nižji, vsekakor v spodnjem območju priporočenega razpona. Odmerek nato postopno povečujemo za 50 IU/kg/teden (pri intravenskem dajanju) ali za 25 IU/kg/teden (pri subkutanem dajanju), oziroma za približno 25-50%. Namesto da spreminjamo odmerek EPO, spremenimo lahko tudi pogostnost odmerjanja (predvsem pri subkutanem dajanju) na 2-krat ali celo 1-krat tedensko. Tako se izognemo nepotrebni izgubi učinkovine, če je posamezni odmerek manjši od cele stekleničke (ali brizge).

Ob začetku zdravljenja svetujejo kontrole Hb in/ali Ht 1- do 2-krat tedensko, kasneje vsakih 4-6 tednov (5). Tarčno koncentracijo Hb naj bi tako dosegli v približno 4 tednih. Odziv na rHuEPO je med bolniki različen in odmerek rHuEPO, ki zagotavlja tarčni Hb, lahko močno variira. Povprečni vzdrževalni odmerek je odvisen od starosti otroka, pri čemer je višji pri manjših otrocih. Pri otrocih, mlajših od 5 let, so včasih potrebni odmerki do 300 IU/kg/teden. Tudi vzdrževalni odmerek rHuEPO je lahko manjši pri otrocih na peritonealni dializi v primerjavi z otroki na hemodializi. Pri slednjih dajemo rHuEPO običajno 3-krat tedensko intravensko. Pri otrocih, ki še ne potrebujejo dialize, pri otrocih na peritonealni dializi in pri otrocih s presajeno ledvico, lahko zadostuje 2-krat tedensko subkutano dajanje, v posameznih primerih celo 1-krat tedensko. V novejših študijah dokazujejo, da je pri subkutanem dajanju učinkovitost zdravljenja enaka, če dajemo rHuEPO 1-krat ali 3-krat tedensko (13).

### 5.2. Načini dajanja rHuEPO

RHuEPO lahko dajemo pretežno intravensko ali subkutano, redko intraperitonealno. Pri subkutanem dajanju je absorpcija počasnejša, maksimalna dosežena koncentracija rHuEPO v krvi je nižja, razpolovna doba je podaljšana. Domnevajo, da je takšna farmakodinamika bolj fiziološka in poveča učinek rHuEPO. Potrebni odmerek rHuEPO naj bi se zmanjšal za 25-50% (14,15). Po drugi strani je subkutano dajanje bolj boleče.

Subkutano uporabo rHuEPO svetujejo predvsem v predializnem obdobju, pri otrocih na peritonealni dializi in pri otrocih s presajeno ledvico. Glede na zadnje poročilo NAPRTCS (16), je 88% otrok, zdravljenih s hemodializo, prejelo rHuEPO intravensko, 96% otrok, zdravljenih s peritonealno dializo, pa subkutano. Intraperitonealno zdravljenje se pri otrocih na peritonealni dializi doslej ni obneslo. Glede na že omenjeno poročilo NAPRTCS je manj kot 3% otrok prejelo rHuEPO na tak način. Intraperitonealna aplikacija pride v poštev le, če ni možen drugačen način dajanja (npr. zaradi strahu pred zbadanjem). RHuEPO dajemo v suh trebuh, ki mora nato ostati suh vsaj 6-8 ur. Potrebni odmerki rHuEPO pa so večji v primerjavi z intravensko ali subkutano uporabo.

### 5.3. Tarčni hemoglobin

Čprav rHuEPO uporabljamo že več kot 10 let, je optimalni tarčni Hb še vedno predmet razprav. Številne študije, predvsem na odraslih, so pokazale, da delni popravek anemije (Ht 30-36%) izboljša kognitivne sposobnosti in delovanje možganov, telesno zmogljivost bolnikov, srčno funkcijo in kakovost življenja bolnikov (17). Izboljšan tek lahko ugodno vpliva na rast otrok. Popolni popravek anemije (Ht 40-42%) naj bi bil po nakaterih poročilih povezan s številnejšimi stranskimi učinki zdravljenja z rHuEPO. Visoka cena rHuEPO vsekakor pomebno vpliva na določitev optimalnega tarčnega Hb in/ali Ht. Glede na evropske smernice naj bi slabokrvnost popravili vsaj do Hb 110 g/l (Ht > 33%). Glede na ameriške smernice (18) naj bi tarčni Hb znašal 110-120 g/l (Ht 33-36%). Van Damme-Lambaerts (12) priporoča tarčni Hb pri otrocih

100-110 g/l in Ht 30-35%. Po njihovih izkušnjah Hb  $\geq$  110 g/l ni izboljšal kakovosti življenja otrok, opažali pa so več stranskih učinkov. Pri določitvi tarčnega Hb je po novejših spoznanjih potreben individualni pristop.

#### **5.4. Stranski učinki zdravljenja z rHuEPO**

Čeprav je zdravljenje z rHuEPO v glavnem varno in učinkovito, tako pri odraslih kot pri otrocih, moramo biti pozorni na morebitne stranske učinke, kot so: povišan krvni tlak, tromboza arterio-venske fistule ali dializnega katetra, koagulacija krvi v dializnem cevju med hemodializo, trombocitoza, hiperkaliemija, hiperfosfatemija, glavobol, influenci podobni simptomi in lokalna bolečina pri subkutanem dajanju. V širšem smislu je stranski učinek zdravljenja z rHuEPO tudi pomanjkanje železa.

##### **5.4.1. Povišan krvni tlak**

Najpogostejši stranski učinek je povišan krvni tlak, ki je posledica povečanega krvnega volumna in viskoznosti krvi, povečane periferne žilne upornosti zaradi sprostitve hipoksične vazokonstrikcije in neposrednega vazopresornega učinka rHuEPO. Povišan krvni tlak je odraz slabe prilagojenosti na spremenjene hemodinamske pogoje in se večinoma pojavi med korekcijsko fazo slabokrvnosti. Potrebne so kontrole krvnega tlaka, prilagoditev odmerka rHuEPO in odmerka antihipertenzivnih zdravil. Jabs in Harmon (19) navajata, da so spremembe krvnega tlaka opažali pri približno 30% otrok, kar so ocenjevali na podlagi porasta odmerka antihipertenzivnih zdravil ob zdravljenju z rHuEPO. Posamezni pojavi hipertenzivne encefalopatije sodijo bolj v zgodnje obdobje zdravljenja z rHuEPO in so bili najverjetneje posledica prehitrega urejanja slabokrvnosti.

##### **5.4.2. Tromboze**

Poročila glede povečane nagnjenosti k trombozi so si nasprotujoča. Novejše študije navedene domneve večinoma ne podpirajo. Običajno opažajo blag porast števila trombocitov med korekcijsko fazo anemije. V vzdrževalni fazi se število trombocitov normalizira. Da bi se izognili morebitnemu koaguliranju krvi v dializnem cevju, je potrebna kontrola koagulacijskega časa in prilagoditev odmerka antikoagulacijskega zdravljenja s heparinom. Nekateri odsvetujejo rHuEPO dva tedna po vzpostavitvi arterio-venske fistule.

##### **5.4.3. Hiperkaliemija in hiperfosfatemija**

Hiperkaliemija in hiperfosfatemija sta najverjetneje posledici boljšega teka, kar lahko nadziramo z dietetičnimi navodili in prilagoditvijo odmerka vezalcev fosfata. Porast serumske koncentracije kalija je običajno blaga in večinoma ne zahteva prilagoditve dializnega režima.

##### **5.4.4. Influenci podobna simptomatika**

Pojav influenci podobne simptomatike je redek. Prvotne domneve o poslabšanju rezidualne ledvične funkcije ob zdravljenju z rHuEPO kasneje niso potrdili.

##### **5.4.5. Pojav protiteles**

V zadnjih 4 letih poročajo o pojavu nevtralizirajočih protiteles. Pri prizadetih bolnikih se pojavi nenadna odpornost proti rHuEPO in čista eritrocitna aplazija (pure red cell aplasia: PRCA). Bolniki potrebujejo transfuzijo koncentriranih eritrocitov. Razlog za pojav nevtralizirajočih protiteles še ni pojasnjen, vsekakor je povezan z zdravljenjem z rHuEPO (20). Možna razlaga bi bila manjša sprememba sestave rHuEPO (stabilizatorji?), kar bi lahko povzročilo antigeničnost pripravka. Pomembno je zgodnje odkrivanje

takšnih protiteles, ukinitve rHuEPO in uvedba imunosupresivnega zdravljenja. Večina opisanih, sicer maloštevilnih primerov (v Evropi 21 primerov od maja 1998 do septembra 2001), je bila povezana z uporabo epoetina- $\alpha$  in sicer pri subkutanem dajanju s pomočjo pripravljenih brizg za enkratno uporabo (21). Število ostalih primerov, povezanih s subkutanim dajanjem drugih eritropoetinov (npr. epoetin- $\beta$ ) ali drugačnih formulacij epoetina- $\alpha$ , je znatno manjše (22).

### 5.5. Razlogi za neustrezen odziv na zdravljenje z rHuEPO

Približno 10% bolnikov s KLO se slabo odziva na zdravljenje z rHuEPO (8). Pri odraslih bolnikih govorimo o neustreznem odzivu na rHuEPO, če ne dosežemo tarčne koncentracije Hb z odmerki večjimi od 300 IU/kg/teden subkutano ( $\approx 20.000$  IU/teden) (5), ali 450 IU/kg/teden intravensko (18).

Najpogostejša vzroka neustreznega odgovora na rHuEPO sta absolutno ali funkcionalno pomanjkanje železa. Ostali razlogi so bistveno redkejši. Pri bolniku z ustreznimi zalogami železa in neustreznim odzivom na rHuEPO je potrebno najprej preveriti ustreznost odmerka ter pomisliti na nesodelovanje bolnika in na morebitne napake pri dajanju zdravila. Izključiti je treba kronične krvavitve, okužbo ali vnetje, hiperparatiroidizem, zastrupitev z aluminijem, hemoglobinopatijo, pomanjkanje folata in vitamina B<sub>12</sub>, multipli mielom ali drugo maligno obolenje, podhranjenost (vključno s pomanjkanjem karnitina), hemolizo, zdravila (npr. ACE inhibitor ali antagonist AT1 receptorjev) ter neustrezno dializirano stanje. Pregled kostnega mozga je potreben, če tudi z izključitvijo zgoraj navedenih stanj, ne moremo pojasniti neustreznega odziva na rHuEPO (5). Pomisliti moramo tudi na pojav nevtralizirajočih protiteles in na pojav čiste eritrocitne aplazije (PRCA).

#### 5.5.1. Pomanjkanje železa

Pomanjkanje železa je najpogostejši razlog za neustrezen odziv na zdravljenje z rHuEPO. Ločimo absolutno pomanjkanje železa, če so zmanjšane tkivne zaloge železa in funkcionalno pomanjkanje, če so tkivne zaloge železa normalne ali celo povečane, sproščanje železa iz tkivnih zalog pa prepočasno za dano eritropoezo.

##### 5.5.1.a. Ovrednotenje tkivnih zalog železa

Zaloge železa v telesu moramo ovrednotiti pred uvedbo rHuEPO in jih nato redno preverjati vsaj vsakih 3-6 mesecev. V uvodni fazi zdravljenja z rHuEPO svetujejo pogostejše kontrole zalog železa in sicer na 4-6 tednov oziroma vsaj vsake 3 mesece pri otrocih, ki prejemajo železo intravensko, dokler ne dosežemo tarčnega Hb in/ali Ht (5, 18). Žal ne obstaja noben test, ki bi zanesljivo in enostavno podal podatek o tkivnih zalogah železa in o dostopnosti železa za eritropoezo. Najbolj razširjeni preiskavi sta trenutno odstotek zasičenosti transferina (TSAT) kot kazalec cirkulirajočega železa, ki je na voljo za eritropoezo in serumski feritin, ki korelira s tkivnimi zalogami železa. Nobena od navedenih preiskav se ne more pohvaliti z optimalno občutljivostjo za odkrivanje pomanjkanja železa. Specifičnost feritina je zmanjšana zaradi dejstva, da je feritin povečan tudi pri nekaterih akutnih ali kroničnih vnetjih. V nekaterih evropskih državah namesto TSAT uporabljajo delež hipokromnih eritrocitov. Ta parameter je upoštevan tudi v evropskih smernicah (5) za zdravljenje anemije pri bolnikih s KLO, medtem ko ameriške smernice (NKF-K/DOQI) (18) navajajo TSAT. Meritev deleža hipokromnih eritrocitov je lahko del rutinske analize hemograma, če je laboratorij opremljen z ustreznim avtomatskim števcem celic. Normalno je manj kot 2,5% eritrocitov hipokromnih. Pri bolnikih, ki prejemajo rHuEPO, vrednosti > 10% kažejo na pomanjkanje železa.

Nadomeščanje železa je potrebno pri večini otrok z napredovalo obliko KLO, še posebej, če bolnik prejema rHuEPO. Pri zdravih otrocih sta normalni vrednosti za feritin > 12  $\mu\text{g/l}$  oz. za TSAT > 16%. Pri otrocih s KLO začnemo nadomeščati

železo (oralno ali preoralno) če je feritin  $< 100 \mu\text{g/l}$ , TSAT  $< 20\%$  (oz. delež hipokromnih eritrocitov  $> 10\%$ ). Izkazalo se je, da so optimalne vrednosti za vzdrževanje tarčnega Hb ob najmanjšem odmerku rHuEPO naslednje: feritin 200-500  $\mu\text{g/l}$ , TSAT 30-40% (oz. delež hipokromnih eritrocitov  $< 2,5\%$ ). Pri otrocih, pri katerih je serumski feritin  $\geq 800 \mu\text{g/l}$  ali TSAT  $\geq 50\%$ , svetujejo ukinitve zdravljenja z železom. Učinek rHuEPO se pri teh vrednostih ne poveča.

Funkcionalno pomanjkanje železa ločimo po tem, da je feritin  $\geq 100 \mu\text{g/l}$ , TSAT pa  $< 20\%$ . Pri teh bolnikih Hb poraste ob dodatku železa ali povečanju odmerka že predpisanega železa. Potrebni odmerek za vzdrževanje tarčnega Hb se pogosto zniža. Klinično je včasih težko ločiti med funkcionalnim pomanjkanjem železa in anemije zaradi »vnetne blokade« izkoriščanja železa. V obeh primerih je TSAT  $< 20\%$ , feritin pa je povišan. Tudi v tem primeru poskusimo z dodatkom železa, kar bo pri funkcionalnem pomanjkanju železa privedlo do eritropoetičnega odgovora, pri »vnetni blokadi« pa ne (18).

#### 5.5.1.b. Zdravljenje s pripravki železa

Čeprav je peroralno nadomeščanje železa enostaven in poceni način za ureditev slabokrvnosti, številni otroci (predvsem hemodializni bolniki) potrebujejo intravensko dajanje. Razlog je predvsem v povečanih izgubah krvi, vendar tudi v: manjšem vnosu železa s prehrano, slabši resorpciji železa v črevesju, slabšem izkoriščanju železa ob uremiji ali sočasnem vnetju in v funkcionalnem pomanjkanju pri zdravljenju z rHuEPO. Peroralno dajemo železo v odmerku 2-6 mg/kg/dan, maksimalno 200 mg/dan.

#### 5.5.1.c. Intravensko zdravljenje

Za intravensko dajanje lahko uporabljamo različne oblike železa in različne sheme odmerjanja. Pri odmerjanju železa upoštevamo starost otroka, bilanco železa v telesu ter stopnjo kronične ledvične okvare. Za parenteralno dajanje se v Evropi pretežno uporablja Venofer® (Fe(III)-hidroksisaharat). V primerjavi z železovim dekstranom, ki ga uporabljajo v Ameriki, alergičnih reakcij praktično ne omenjajo. Ampula vsebuje 5 ml s 100 mg  $\text{Fe}^{3+}$ . V literaturi opisujejo nekaj načinov intravenskega dajanja železa pri odraslih hemodializnih bolnikih. Trenutno ni dokazov, da bi bila katera boljša od druge. Sheme za intravenskega nadomeščanje železa pri akutnem pomanjkanju železa so drugačne od shem za vzdrževanje ustreznih tkivnih zalog železa. Podatkov za otroke je malo. Tako pri evropskih (5) kot pri ameriških (18) smernicah za obravnavo slabokrvnosti se otroci omenjajo le obrobno. Skupno vsem poročilom za intravensko uporabe železa pri otrocih je dejstvo, da je takšen način dajanja učinkovit, sorazmerno varen in zmanjša stroške obravnave teh otrok (23,24,25). Van Damme-Lombaerts (12) priporoča naslednje odmerke: 0,1-0,7 ml Venofer®/kg/teden intravensko oziroma 2-7 mg/kg/teden intravensko. Dajanje mora biti počasno, vsaj 30-60 minut. Venofer® se meša lahko le s fiziološko raztopino (1 ml Venofer® na 20 ml 0,9% NaCl). Pri hemodializnih bolnikih točimo Venofer® v vensko linijo dializnega cevja.

## 6. Darbepoetin

Pred približno enim letom je bila odobrena uporaba eritropoetina druge generacije za zdravljenje slabokrvnosti pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo z imenom darbepoetin- $\alpha$  (26). Licenca je bila odobrena za odrasle, bolnike in otroke, starejše od 11 let. Glavna novost tega eritropoetina je v dodatni glikozilacija aminokislinske hrbtenice, ki je sicer skupna vsem oblikam eritropoetina. Takšna molekula ima 2- do 3-krat daljšo razpolovno dobo v serumu in je in vivo bolj učinkovita (27). Pri subkutanem dajanju je zato možno 1-krat tedensko dajanje, v nekaterih primerih celo na 14 dni. Pričakovati je, da bo sodelovanje bolnikov boljše, da bodo s tem učinki zdravljenja boljše in stroški manjši. Za preračunavanje odmerka velja, da 200 enot rHuEPO ustreza 1  $\mu\text{g}$  NESP (Novel Erythropoiesis Stimulating Protein; darbepoetin).

## LITERATURA

1. Carnot P, Deflandre C. Sur l'activité hématopoïétique de sérum au cours de la régénération du sang. C.R. Acad SCI 1906; 143: 384-386
2. Koury ST, Koury MJ, Bondurant MC, Caro J, Graber SE. Quantitation of erythropoietin-producing cells in kidneys of mice by in situ hybridization: Correlation with hematocrit, renal erythropoietin mRNA and serum erythropoietin concentration. Blood 1989; 74: 645-651
3. Adamson JW. The erythroid response to erythropoietin. In: Erslev AJ ed. Erythropoietin. Molecular, cellular and clinical biology. Baltimore: The John Hopkins University Press, 1991: 99-114
4. Donnelly S. Why is erythropoietin made in the kidney? The kidney functions as a critmeter. AJKD 2001; 38 (2): 415-425
5. European best practice guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant 1999; 14 (Suppl 5): 1-50
6. Harmon WE, Jabs K. Hemodialysis. In: Holliday MA, Barratt TM, Avnar ED eds. Pediatric Nephrology. Baltimore: Williams&Wilkins, 1994: 1354-1372
7. Bergstrom J, Lindholm B, Lacson E Jr et al. What are the causes and consequences of the chronic inflammatory state in chronic dialysis patients? Semin Dial 2000; 13: 163-175
8. Allen DA, Breen C, Yaqoob MM, Macdougall IC. Inhibition of CFU-E colony formation in uremic patients with inflammatory disease: role of IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$ . J Invest Med 1999; 47: 204-211
9. Macdougall IC, Cooper AC. Erythropoietin resistance: the role of inflammatory and pro-inflammatory cytokines. Nephrol Dial Transplant 2002; 17(Suppl 11): 39-43
10. Müller-Wiefel DE, Schärer K. Serum erythropoietin levels in children with chronic renal failure. Kidney Int 1983; 24( Suppl 15): 70-76
11. Jacobs K, Shoemaker C, Rudersdorf R, et al. Isolation and characterization of genomic cDNA clones of human erythropoietin. Nature 1985; 313: 806-810
12. Van Damme-Lambaerts R, Herman J. Erythropoietin treatment in children with renal failure. Pediatr Nephrol 1999; 13: 148-152
13. Locatelli F, Baldamus CA, Villa G, Ganea A, Martin de Francisco AL. Once-weekly compared with three-times-weekly subcutaneous epoetin beta: results from a randomized, multicenter, therapeutic-equivalence study. Am J Kidney Dis 2002; 40(1): 119-25
14. Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL, Goldfarb DS, Henderson WG, Kleinman JG, Vaamonde CA. Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Erythropoietin in Hemodialysis Patients. N Engl J Med. 1998; 339: 625-7.
15. Besarab A. Optimizing epoetin therapy in end-stage renal disease: the case for subcutaneous administration. Am J Kidney Dis 1993; 22: 13-22
16. Neu AM, Ho PL, McDonald RA, Warady BA. Chronic dialysis in children and adolescents. The 2001 NAPRTCS annual report. Pediatr Nephrol 2002; 17: 656-663
17. Yorgin PD, Belson A, Al-Uzri AY, Alexander SR. The clinical efficacy of higher hematocrit levels in children with chronic renal failure and those undergoing dialysis. Semin Nephrol 2001; 5: 451-462
18. IV. NKF-K/DOQI Clinical practice guidelines for anemia of chronic kidney disease: update 2000. Am J Kidney Dis. 2001; 37 (1 Suppl 1): S182-238.
19. Jabs K, Harmon WE. Recombinant human erythropoietin therapy in children on dialysis. Adv Renal Replace Ther 1996; 3: 24-36
20. Casadevall N, Nataf Joelle, Viron B, Kolta A, Kiladijan JJ, Martin-Dupont P, et al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. N Engl J Med 2002; 346 (7): 469-475
21. Casadevall N. Antibodies against rHuEPO: native and recombinant. Nephrol Dial Transplant 2002; 17(Suppl 5): 42-7
22. Levin A et al. Conclusions and recommendations of a Canadian Society of Nephrology Ad Hoc committee. Available from: URL:[http://renalpharmacists.net/files/prca\\_aug\\_2002.doc](http://renalpharmacists.net/files/prca_aug_2002.doc) (Accessed 17 Oct 2002)
23. Morgan HEG, Gautman M, Geary DF. Maintenance intravenous iron therapy in pediatric hemodialysis patients. Pediatr Nephrol 2001; 16: 779-783
24. Tenbrock K, Muller-Berghaus J, Michalk D, Querfeld U. Intravenous iron treatment of renal anemia in children on hemodialysis. Pediatr Nephrol 1999; 13 (7): 580-582
25. Greenbaum LA, Pan CG, Caley C, Nelson T, Sheth KJ. Intravenous iron dextran and erythropoietin use in pediatric hemodialysis patients. Pediatr Nephrol 2000; 14: 908-911
26. The NESP usage guidelines group: Aljama P, Bommer J, Canaud B, Carrera F, Eckhart KU, Hörl WH, Krediet RT, Locatelli I, Macdougall IC, Wikström B. Practical guidelines for the use of NESP in treating renal anaemia. Nephrol Dial Transplant 2001; 16 (Suppl 3): 22-28
27. Macdougall IC. Optimizing the use of erythropoietic agents-pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. Nephrol Dial Transplant 2002; 17 (Suppl 5): 66-70

# UPORABA ANTIKOAGULANTOV IN HEMOSTATIČNIH DEJAVNIKOV PRI KRITIČNO BOLNEM OTROKU

Majda Benedik-Dolničar, Lidija Kitanovski

## Izvleček

Avtorici opisujeta uporabo nizkomolekularnih heparinov in drugih antikoagulantov. Prikazan je tudi pregled hemostatskih zdravil, kot so DDAVP, antifibrinolitiki, hormoni in fibrinska lepila.

## Uvod

V zadnjem desetletju se je pogostost tromboze in embolije (TE) pri otrocih značilno povečala, predvsem zaradi vedno bolj uspešne terciarne oskrbe težkih primarnih bolezni, kjer so ti zapleti najpogostejši. Standardno antitrombotično zdravljenje pri otrocih je začetno kratkotrajno dajanje nefrakcioniranega heparina, čemur sledi dolgotrajno dajanje antikoagulantov v obliki tablet. Obe zdravili imata več slabih strani, kar moti optimalno zdravljenje in preprečevanje TE. Nepredvidljiva je farmakokinetika, potrebno je pogosto laboratorijsko spremljanje ob slabem venskem dostopu, težko je doseči in vzdrževati ciljno vrednost aktiviranega delnega tromboplastinskega časa (APTČ) in predvsem INR-a. Obstojata tudi nevarnost za krvavitev in osteoporozo in za pojav heparinske trombocitopenije (1). Standardni heparin je idealen za preprečitev tromboze pri bolniku z veliko možnostjo za krvavitev in verjetnim nujnim kirurškim posegom, ker ga lahko hitro nevtraliziramo s protaminom zaradi kratke razpolovne dobe (2).

V zadnjih dveh desetletjih so iskali nove antikoagulate in odkrili nizko molekularni heparin (NMH), nato pa še heparinoide.

Pri bolnikih z diseminirano intravaskularno trombozo pa so v več študijah skušali ugotoviti učinkovitost in smiselnost uporabe koncentrata antitrombina III (AT), direktnega inhibitorja trombina.

Intenzivno terciarno oskrbo otrok lahko spremljajo tudi čezmerne krvavitve. Za preprečitev ali zaustavitev krvavitve lahko uspešno uporabljamo zdravila, ki delujejo hemostatsko, npr. novejšo varno obliko fibrinskega lepila ali pa starejše hemostatike, kot so DDAVP (desmopresin), antifibrinolitiki in hormoni.

## Antikoagulanti

### I. Nizko molekularni heparini

NMH tako kot nefrakcionirani heparin okrepi učinek naravnega inhibitorja antitrombina III (AT) na trombin in aktivirani faktor X (FXa). Ta učinek je pri NMH močnejši na FXa, pri nefrakcioniranem pa je na oba enak.

Učinki NMH na uravnavanje trombina so v plazmi novorojenčkov večji kot pri odraslih zaradi relativnega presežka AT v primerjavi s protrombinom. Pri novorojenčkih je to razmerje 1.5:1, pri odraslih pa 1:1.

NMH ima prednosti, ker je farmakokinetika in zato antikoagulantni odgovor bolj predvidljiv, ker ga dajemo s podkožno injekcijo, ker laboratorijsko spremljanje ni ali pa je le redko potrebno in ker je tveganje za pojav heparinske trombocitopenije in osteoporoze manjše (1).

Splošne indikacije za antikoagulacijsko zdravljenje so pri otrocih podobne kot pri odraslih. Pogostost specifičnih stanj in osnovnih bolezni, ki tako zdravljenje potrebujejo, pa so različni. Npr. pri otrocih sta miokardni infarkt in cerebrovaskularni insult najredkejši

bolezni, ki zahtevata tako zdravljenje, pri odraslih pa najpogostejši. Pri otrocih tudi 95% tromboz in embolij nastane sekundarno zaradi prezgodnjega poroda, rakave bolezni, poškodbe, operacije, prirojene srčne napake, sistemskega eritematoidnega lupusa. Le v približno 10% so vzrok prirojene motnje, ki povečajo tveganje za trombozo. V 40% globokih tromboz pri otrocih in prek 80% pri novorojenčkih so neposredni vzrok TE namestitve centralnih venskih dostopov (3). V 2/3 od teh se pojavi TE v zgornjem venskem sistemu (4). Največja nevarnost za pojav tromboze je v obdobju dojenčka in pri mladostnikih (3,4). Navodila za uporabo antikoagulacijskega zdravljenja se nanašajo na odrasle, toda optimalno preprečevanje in zdravljenje TE pri otrocih se razlikuje zaradi še dozorevajočega sistema hemostaze (1,3,5). Npr. pri otrocih se odmerki warfarina/kg TT, da se doseže enak INR, zmanjšujejo z naraščanjem starosti. Dojenčki potrebujejo najvišje odmerke (0,32 mg/kg), mladostniki pa najnižje (0,09 mg/kg). Pri odraslih pa so potrebni odmerki warfarina od 0.04 do 0.08 mg/kg TT. Veljavna navodila za zdravljenje TE so vzdrževanje INR med 2,0 do 3,0, za otroke z umetnimi srčnimi zaklopkami pa med 2,5 do 3,5. Toda biološki in klinični podatki kažejo, da bi bil lahko optimalni INR pri otrocih nižji. Pri otrocih je namreč sposobnost tvorbe trombina znižana zaradi nizke koncentracije protrombina. Vrednosti protrombina pri podobnem INR so pri otrocih in odraslih podobne, povišana pa je inhibicija trombina zaradi vezave na  $\alpha_2$  makroglobulina. To je mehanizem, ki vodi do povečane regulacije trombina pri otrocih (3,6,7).

Pri dojenčkih in otrocih z NMH dosežemo 3 do 4 ure po prvem podkožnem dajanju terapevtsko raven anti-FXa. Ciljna terapevtska raven anti-FXa je 0.5 do 1.0 E/ml po podkožnem dajanju enoxaparina vsakih 12 ur v odmerku 1.0 mg/kg pri otrocih, starih nad 2 meseca, in po povprečnem odmerku 1.6 mg/kg pri dojenčkih, mlajših od 2 mesecev. Pri dajanju reviparina dosežemo enako terapevtsko raven po podkožnem dajanju 100 E/kg vsakih 12 ur pri otrocih, težjih od 5 kg, za nižjo telesno težo pa ni jasnih navodil (1,4).

Natančna farmakokinetika preventivnih odmerkov NMH je na voljo le za reviparin. Eno do 4 ure po prvem podkožnem dajanju 50 E/kg se doseže želena raven antiFXa (0,1 do 0,3 E/ml) pri otrocih lažjih od 5 kg in po 2 urah 30 E/kg pri otrocih, ki so težji od 5 kg. Pri ledvičnem popuščanju pa je bolje uporabiti nefrakcionirani heparin, ker se NMH izloči iz plazme le skozi ledvice (1,4).

Več študij z enoksaparinom, reviparinom in dalteparinom je pokazalo, da gre za učinkovito in varno antikoagulantno zdravljenje pri dojenčkih in otrocih različnih starosti in z različnimi vzroki za pojav TE ali za tveganje za razvoj TE. Težke krvavitve so redke in so običajno povezane z osnovno boleznijo. Pri težki klinični krvavitvi dajanje protamin sulfata popolnoma izniči antitrombinski učinek, a le v 30 do 60%, odvisno od vrste NMH, nevtralizira aktivnost anti-FXa (8). Vendar kljub temu študije pri živalih kažejo, da protamin sulfat popolnoma zaustavi krvavitev zaradi dajanja NMH (1). Osnova za odmerjanje protamin sulfata pa je količina NMH, ki ga je bolnik prejel v zadnjih 8 urah. Običajno je največji odmerek za nevtralizacijo 100 E aktivnosti anti-FXa 1 mg protamin sulfata, ki ga dajemo raje v obliki manjših ponovljenih odmerkih ali v infuziji (1,8). Najpogosteje pa se pojavijo le majhne krvavitve in sicer mezenje iz mest, kjer je vstavljen kateter (9,10).

Študije pri odraslih kažejo, da laboratorijsko spremljanje učinka preventivnih in terapevtskih odmerkov NMH ni potrebno. Novorojenčki in dojenčki potrebujejo višje odmerke NMH kot starejši otroci, ker je farmakokinetika NMH odvisna od starosti in telesne teže. Velikokrat se NMH pri otrocih daje dalj časa kot pri odraslih. Tudi običajno pri otrocih z težkimi osnovnimi boleznimi, lahko pričakujemo pojav ledvičnega popuščanja ali pridobljene motnje koagulacije krvi. Zato je določitev anti-FXa 4 ure po podkožnem dajanju NMH pri otrocih, ki prejemajo terapevtske odmerke potrebno zgodaj v zdravljenju in nato ponovno, če je potrebno odmerek prilagoditi. Če pa je dosežena želena raven anti-Xa, ga kontroliramo redko, in če je stabilen, enkrat mesečno (1). Ker pa tudi NMH lahko, čeprav redkeje, povzročijo trombo-

citopenijo, preverimo pred uvedbo in 3 do 5 dni po uvedbi število trombocitov. Pri padcu števila trombocitov na polovico ali ob nastanku nove tromboze dajanje NMH prekinemo (8).

## 2. Heparinoidi

Danaparoid je heparinoid, sestavljen iz nizko molekularnih in neheparinskih glikozaminoglikanov. V 84% vsebuje heparan sulfat, ki reagira z AT in v glavnem učinkuje proti aktivnosti FXa, v 12% pa dermatan sulfat, ki deluje na heparinski kofaktor II. Daje se v obliki podkožnih injekcij 2-krat dnevno in je varen ter učinkovit pri preprečevanju in zdravljenju TE. Uspešno ga lahko uporabimo tudi pri otrocih in odraslih, pri katerih je NMH povzročil nastanek trombocitopenije, ki paradokсно poveča nagnjenje k trombozi (2,8).

Tudi za trombin specifična inhibitorja lepirudin (rekombinanta beljakovina, ki je podobna naravnemu inhibitorju trombina - hirudinu) in argatroban (sintetični analog arginina) lahko uporabljamo pri heparinski trombocitopeniji. Pri vseh treh pa je potrebno zelo natančno odmerjanje, ker ni specifičnega antidota (2).

Učinkovitost danaparoida ugotavljamo z določitvijo anti-FXa, učinkovitost lepirudina in argatrobana pa z APTČ (2).

## 3. Koncentrat antitrombina

Trenutno razpoložljivi koncentradi antitrombina (AT) so pridobljeni iz plazme in so virusno inaktivirani. AT v komercialnih preparatih ni enak naravnemu AT, saj so ugotavljali (11), da se v komercialnih preparatih približno 40% AT nahaja v neaktivni, latentni obliki (L-obliki), kar je najbrž posledica sprememb, ki nastopijo v proteinski konfiguraciji med procesom virusne inaktivacije. Klinični pomen uporabe tako spremenjenega materiala ni znan, vendar najbrž zniža učinkovitost nadomeščanja AT, zdi se tudi, da lahko L-oblike celo pospešijo vnetni odgovor (12).

Koncentrat AT se uporablja za zdravljenje prirojenega in pridobljenega pomanjkanja AT, slednje je povezano s stanjem diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK). AT je edino zdravilo, ki so ga pri bolnikih z DIK-om preizkušali v prospektivnih randomiziranih študijah. Več študij o njegovi uporabi pri DIK-u na živalskih modelih je pokazalo izboljšanje koagulacijskih abnormalnosti in organske prizadetosti, nekatere pa tudi manjšo umrljivost (13-16). Sledilo je dokaj intenzivno proučevanje njegovega učinka na ljudeh (17-25). Dve meta analizi opravljenih študij (21,26) kažeta na manjšo umrljivost pri bolnikih s septo, kadar so uporabili AT. Na podlagi rezultatov študij pa *ni moč izdvojiti skupino bolnikov, pri katerih je korist zdravljenja z AT največja*. Čas eliminacije AT pri bolnikih z DIK-om je znatno krajši. Zdi se, da so za zmanjšanje umrljivosti potrebne visoke (supranormalne) doze AT (16) pri katerih dosežemo vsaj 120 % raven AT v plazmi in da je uporaba visokih doz AT varen pristop (19). V eni od študij (17) so ugotavljali večjo pojavnost krvavitev ob istočasni uporabi AT in heparina, kot pri samostojni uporabi heparina ali AT. Nedavno so začeli z veliko dvojno slepo placebo-kontrolirano multicentrično študijo (faza III), ki je zajela 2300 bolnikov. Kmalu bodo objavljeni končni rezultati te študije (27).

Ker trenutno ni dovolj dokazov, ki bi podpirali rutinsko uporabo AT pri DIK-u naj bo odločitev o njegovi uporabi pri posameznem bolniku individualna (tako kot naj bo individualen celoten pristop k zdravljenju bolnika z DIK-om) in naj temelji na klinični presoji (kliničnem stanju bolnika in pričakovani umrljivosti). Zaenkrat se zdi *njegova uporaba opravičena pri bolnikih s težkim DIK-om*, z znaki večorganske odpovedi in z visoko pričakovano umrljivostjo (12,28,29). Če se zanj odločimo, ga uporabimo čimprej v poteku zdravljenja. Cilj zdravljenja naj bo doseči vsaj 125 % ali višji serumski nivo AT. *Potrebno dozo izračunamo po sledeči formuli:*

$$\text{Potrebno število enot AT} = (\text{želeni nivo AT} - \text{izmerjeni nivo AT}) \times 0,6 \times \text{TT (kg)} \quad (30)$$



Zaradi premalo dokazov o uspešnosti AT, visoke cene zdravljenja z njim in nenazadnje možnosti njegovega neugodnega delovanja pa v skupini bolnikov z nizko pričakovano umrljivostjo in utemeljenim upanjem na dober izhod stanja njegova uporaba ni opravičena (12,29).

#### 4. Koncentrat proteina C

Na voljo je iz plazme pridobljen, virusno inaktiviran in rekombinantni koncentrat proteina C. Uporablja se lahko pri prirojenem pomanjkanju proteina C in pridobljenih stanjih njegovega pomanjkanja, kot je sindrom DIK, kjer ima uporaba proteina C ugoden učinek tudi na fibrinolizo, saj močno inhibira PAI-1 (angl. plasminogen activator inhibitor; PAI), ki je inhibitor aktivatorja tkivnega plazminogena (t-PA) (31).

Zaenkrat njegovo uporabnost pri bolnikih z DIK-om še proučujejo v kliničnih študijah. Pri opicah je protein C preprečil koagulopatske in smrtne učinke infuzije *E. coli* (32). Poročajo o uspešni uporabi proteina C ali aktiviranega proteina C pri bolnikih s sepso (večinoma meningokokcemijo) (33-37). Nedavno objavljena multicentrična randomizirana, placebo kontrolirana študija (38) (faza III), ki je zajela 1690 bolnikov s sitemskim vnetjem in večorgansko odpovedjo (približno polovica jih je prejela protein C) je pokazala korist uporabe proteina C, vendar tudi večjo nevarnost krvavitve pri zdravljenih bolnikih.

### Hemostatična zdravila

Če je krvavitev posledica specifične motnje strjevanja krvi, je cilj zdravljenja popraviti to motnjo. Toda nadomestno zdravljenje vedno ni mogoče, ker je krvavitev morda posledica številnih motenj ali je vzrok sploh neznan. V takem primeru so potrebna oziroma uporabna zdravila, ki niso pridobljena iz krvi, in pomagajo pri zaustavitvi krvavitve (39). Uporabna pa so tudi pri bolnikih, ki odklanjajo transfuzijo krvi, in pri bolnikih, ki imajo operativni poseg, katerega spremljajo velike izgube krvi, kar zahteva transfuzijo več enot darovane krvi (40). Od teh zdravil so dokazano klinično učinkovita antifibrinolitična zdravila, desmopresin, hormoni in fibrinska lepila (2).

#### I. Antifibrinolitiki

Napačna tvorba ali prehitro raztapljanje fibrina privede do pretiranih in ponavljajočih se krvavitev. Nezaželeno razgradnjo fibrina lahko preprečimo z antifibrinolitičnimi zdravili, ki stabilizirajo fibrinske strukture. Antifibrinolitično aktivnost pri človeku imajo tri substance (tabela 1). Dve sta sintetična analoga aminokislina lizin. To sta **traneksamična kislina** (TA; 4-(aminomethyl)cyclohexanecarboxylic acid), poznana kot Cyklokapron in  $\epsilon$ -**aminokaproična kislina** (EACA; 6-aminohexanoic acid) pod imenom Amicar. Tretji pa je naravni serinski proteazni inhibitor, **aprotinin**. Aprotinin je bil prvič izoliran leta 1930 iz bovinih bezgavk (41) EACA in traneksamična kislina pa sta bili sintetizirani leta 1957 in 1962 (42,43).

Tabela 1: Antifibrinolitiki (72).

zdravilo	vir	mol.teža (daltoni)	struktura	mehanizem	razpol.čas (t 1/2)(h)	izločanje
EACA	sintetski	131	6-aminohexanoična kislina lizinski analog	kompetit. inhibitor plazmin(ogen)ske vezave	2	ledvica
TA	sintetski	157	4 (aminomethyl) cyclohexane karboksilna kislina lizinski analog	kompetit. inhibitor plazmin(ogen)ske vezave	2	ledvica
aprotinin	bovina pljuča	6.5	58 AK peptid	širokospek. serinska proteaza, vezava na aktivno mesto	2	ledvica

### I.I. Traneksamična kislina

Traneksamična kislina (angl. tranexamic acid; TA) doseže antifibrinolitično aktivnost z blokado lizinskih vezavnih mest na molekuli plazminogena in posledično inhibicijo interakcije plazminogena in težkih verig plazmina z lizinskimi ostanki na površini fibrina. Čeprav lahko tvorba plazmina poteka neokrnjeno, se je ta nesposoben vezati na fibrin in ga razgraditi. TA je 6 do 10-krat bolj učinkovita v sposobnosti vezave na plazminogen/plazmin kot EACA (44-46). Supresija fibrinolize, ki jo povzroči TA se kaže pri kirurških bolnikih z zmanjšano koncentracijo D-dimera, nima pa nobenega vpliva na parametre koagulacije krvi (47). Istočasna uporaba heparina ne vpliva na aktivnost TA (48). Maksimalna plazemska koncentracija TA nastopi 3 ure po zaužitju (49). Prisotnost hrane v prebavilih ne vpliva na farmakokinetiko zdravila. Več kot 95% se je izloči nespremenjene v urinu (49). Celotno kumulativno izločanje po intravenski uporabi znaša 90% v 24 urah (44,45). Pri terapevtski plazemski koncentraciji (5-10 mg/L) se šibko veže na plazemske proteine (le 3%), pretežno na plazminogen (50). Prehaja preko hematoencefalne bariere (51) in placente (52,53), izločanje v materino mleko je minimalno (54). Po sistemski uporabi je ne zaznamo v slini, 2-minutno izpiranje ust s 5% vodno raztopino TA pa poveča njeno plazemsko koncentracijo na 2 mg/L (55).

TA se dobro prenaša. Stranski učinki so redki in običajno omejeni na slabost ali drisko, včasih povzročajo ortostatske reakcije. Teoretično je z njeno uporabo povezano povečano tveganje za nastanek tromboz in obstaja nekaj posameznih opisov primerov cerebralne tromboze (56,57) arterijske tromboze (58), akutne ledvične insuficience (59,60) in okluzije koronarnega grafta (61) pri bolnikih, ki so prejeli TA. Vendar pa rezultati kontroliranih kliničnih študij teh opažanj niso potrdili. Večja je bila le incidenca cerebralne ishemije pri bolnikih s subarahnoidalno krvavitvijo, ki so prejeli TA (62,63). Pri ženskah s krvavitvijo v nosečnosti niso ugotavljali trombogenega učinka TA (64). Ne poročajo o mutagenosti TA ali njenih škodljivih učinkih na plod (65,66). O retinalnih spremembah pri ljudeh ne poročajo (67). Opisani so primeri motenj barvnega vida (68) in v tem slučaju svetujejo ukinitvev zdravljenja s TA.

#### Doziranje in način uporabe TA

TA se nahaja v različnih oblikah za *peroralno* (tablete 500 mg, raztopina 500 mg/5 ml) in *intravensko* (ampule 500 mg/5 ml) uporabo. Čeprav so uporabo TA proučevali v različnih kliničnih situacijah so v različnih državah indikacije, pri katerih je njena uporaba dovoljena različne. Sledeča priporočila se nanašajo na doze, ki jih priporoča proizvajalec in na sheme doziranja, ki so jih najpogosteje uporabljali klinični raziskovalci v študijah: Za lokalno antifibrinolizo svetujejo 500 mg do 1 gram TA v počasni intravenski injekciji trikrat dnevno ali 1-1,5 gram per os 2 do 3 krat dnevno (68). Pri otrocih uporabljamo TA v dozi 25 mg/kg telesne teže (TT) /dozo (68). Za sistemske antifibrinolize se priporoča enkratna doza TA 10 mg/kg TT ali 1 gram (pri odraslih) v počasni intravenski injekciji (68).

Doziranje in način uporabe za posamezne specifične indikacije so sledeče:

- *srčne operacije z zunajtelesnim obtokom*: ni uradnih priporočenih shem doziranja. Najpogosteje so bolniki v kliničnih študijah prejeli TA v intravenskem bolusu 10 mg/kg TT v 20-30 minutni infuziji pred priključitvijo na zunajtelesni obtok in nato v infuziji s hitrostjo 1 mg/kg/uro med uporabo zunajtelesnega obtoka. Z višjimi dozami niso dosegli boljšega učinka (69).
- *oralna kirurgija*: pri bolnikih s hemofilijo in operativnim posegom v ustni votlini svetujejo 1-1,5 gram (25 mg/kg TT) TA vsakih 8 ur ali izpiranje ust z 4,8 do 5% raztopino TA v trajanju 2 minut 4-krat dnevno 7 dni (ta režim so najpogosteje uporabili pri bolnikih, ki so prejeli peroralne antikoagulate)

- *drugi operativni posegi:*
  - *kolenska artroplastika:* uporabljali so intravensko infuzijo TA 10-15 mg/kg TT pred popuščanjem manšete, z eno ali dvema dodatnima dozama v 3 urnih razmakih, kadar je bilo potrebno
  - *ortotopna transplantacija jeter:* uporabljali so intravensko infuzijo TA 40 mg/kg TT/uro (max. doza 20 gramov) z dobrim učinkom
  - *transuretralna operacija prostate:* uporabljali so peroralno perioperativno zdravljenje s TA v dnevni dozi 6 -12 gramov 4 dni oz. pri prostatektomiji perioperativno intravensko terapijo z 0,5 - 1 gramom TA 3 x dnevno in nato per os 1 gram 3 – 4 krat dnevno.
- *krvavitve iz zgornjega dela prebavil:* uporabljali so dnevno dozo 4,5 - 6 gramov TA (razdeljeno v 3 - 6 dnevni odmerki) 5-7 dni. Prve 2 - 3 dni so jo večinoma uporabljali intravensko, nato so nadaljevali s peroralnim zdravljenjem
- *ginekološke indikacije:*
  - *menoragija:* svetujejo 1-1,5 gram TA 3-4 krat dnevno, 3 do 5 dni
  - *konizacija cerviksa:* priporočajo peroralno 1,5 gram TA trikrat dnevno
- *druge indikacije:*
  - *travmatska hifema:* priporočajo peroralno 1-1,5 gram TA trikrat dnevno
  - *hereditarni angionevrotski edem:* svetujejo peroralno 1,5 gram TA 3 krat dnevno

Uporaba TA je *kontraindicirana* pri bolnikih s podatkom o *preboleli tromboembolični bolezni*. Svetuje se uporaba *nižjih doz pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem* (68). Antifibrinolitiki so pri *DIK-u običajno kontraindicirani*. Čeprav so sicer pri bolnikih s krvavitvijo uporabni, pa pri DIK-u še dodatno zavrejo že tako zavrt sistem fibrinolize in resno pospešijo nalaganje fibrina oziroma onemogočajo njegovo razgradnjo. *Izjema* so stanja DIK-a, pri katerih krvavitve pogojuje pretežno močno aktivirana sistemska fibrinoliza (70). Gre za *redke oblike koagulacijskih motenj* povezane z akutno promielocitno levkemijo (AML-M3) ali včasih s karcinomom prostate. Pri teh stanjih je namreč *v ospredju primarna hiperfibrinoliza*, ne toliko DIK v pravem pomenu besede, in zato je njihova uporaba lahko koristna (71).

### **1.2. ε - aminokaproična kislina**

Mehanizem delovanja ε-aminokaproične kisline je enak kot pri TA. Zaradi njene manjše sposobnosti (za 6 -10 krat v primerjavi s TA) vezave na plazminogen/plazmin je potrebna uporaba višjih odmerkov. Obstaja v peroralni (tablete 500 mg, raztopina) in intravenski obliki. Povezana je z več stranskimi učinki kot TA, lahko povzroča ventrikularne aritmije, hudo hipotenzijo in hipokalemijo. Začetna peroralna doza EACA je 100-200 mg/kg TT (max. doza 10 gramov), ki ji sledi doza 50-100 mg/kg TT/dozo (max. doza 5 gramov) vsakih 6 ur. V različnih študijah so jo uporabljali za specifične indikacije po določenem dozirnem režimu, kot npr. pri operacijah srca v bolusni dozi 15 mg/kg TT, ki ji je sledila kontinuirana infuzija EACA s hitrostjo 1,5 mg/kg/h (72). Podobno kot TA se je tudi EACA izkazala za učinkovito pri zmanjšanju krvavitev po srčnih operacijah in drugih posegih oz. stanjih (72,73).

### **1.3. Aprotinin**

Je naravni serinski proteazni inhibitor, ki z aktivnim mestom različnih serinskih proteaz (vključujoč komponente fibrinolitičnega, komplementnega, kinin-kalikreinskega in intrinzičnega koagulacijskega sistema) tvori reverzibilne inhibitorne komplekse in hkrati ščiti trombocite s tem, ko pomaga ohranjati njihove površinske glikoproteinske receptorje (74).

Aprotinin je neaktiven, če ga damo per os. Uporabljamo ga intravensko. Njegov odmerek je najpogosteje predstavljena v obliki kalikrein inaktivatorskih enot (KIU), pri čemer je 100.000 KIU ekvivalentno 14 mg ali 2,15 μmol/L čistega aprotinina (75). Pri

bolnikov z operacijo srca in zunajtelesnim obtokom je učinek aprotinina najpogosteje primerjan s TA in v številnih študijah so dokazali učinkovitost aprotinina pri zmanjšanju pooperativnih izgub krvi po operacijah srca (76-79).

Poročajo o povečani tvorbi trombusov na pljučnih arterijskih katetrih pri uporabi EACA in aprotinina (80,81) in o večji nagnjenosti k perioperativnemu miokardnemu infarktu pri bolnikih, ki so prejeli aprotinin (82). Kasnejše študije niso dokazale njegovega vpliva na odprtost graftov ali pooperativno umrljivost (83-85). Dodaten stranski učinek antifibrinolitikov je vpliv na ledvično funkcijo in poročajo o vplivu aprotinina na pojav pooperativnega ledvičnega popuščenja (86). Najverjetnejši vzrok za to je nezadostna medoperativna antikoagulacija v prisotnosti aprotinina. Zaradi z aprotininom posredovane inhibicije intrinzičnega koagulacijskega sistema se namreč parcialni tromboplastinski čas podaljša. Na glavne posrednike in vivo koagulacije, to je ekstrinzično pot in tkivni faktor pa aprotinin ne vpliva. Nepoznavanje vpliva aprotinina na laboratorijsko spremljanje antikoagulacije lahko povzroči nezadostno intraoperativno uporabo heparina. Dodatna neugodnost aprotinina je možnost anafilaktičnih reakcij. Aprotinin sproži imunski odgovor in pri kar 50% bolnikov, ki so prejeli visoke doze aprotinina znotraj 3 mesecev po izpostavitvi ugotavljajo prisotnost specifičnih IgG protiteles in pri kar polovici teh protitelesa zaznamo še po štirih letih (87,88). Diefenbach poroča o anafilaktičnem šoku ob ponovni uporabi aprotinina (89). Proizvajalec ocenjuje tveganje anafilaktične reakcije na 0,5 %, tveganje lahko naraste na 6-9 % po ponovni uporabi (90,91). Čeprav ima morda aprotinin prednost pred sintetskimi antifibrinolitiki zaradi ugodnega varovalnega učinka na trombocite pa možnost alergičnih reakcij, njegov vpliv na laboratorijsko monitoriranje antikoagulacijskega učinka istočasno uporabljenih antikoagulantov (heparina) in znatno višja cena aprotinina v primerjavi s sintetskimi antifibrinolitiki do neke mere omejujejo njegovo uporabo. Ni enotnih stališč o optimalni antifibrinolitiki terapiji pri srčnih operacijah, potrebne bodo obsežnejše analize.

## 2. Desmopresin (DDAVP)

1-deamino-8-D-arginin vasopresin, desmopresin ali DDAVP je sintetični analog fiziološkega hormona hipofize L-arginin vazopresina. Ne prenaša virusov, je poceni in ga je na trgu dovolj (92).

DDAVP povzroči dvig koncentracije faktorja (F) VIII in von Willebrandovega faktorja (vWF) v plazmi pri zdravih ljudeh, pri bolnikih, ki že imajo zvišane vrednosti teh faktorjev, in pri bolnikih z lahko obliko hemofilije A (HA) in s von Willebrandovo boleznijo (vWB) tipa I. Terapevtski učinki DDAVP so bili pri lahki HA in vWB boleznini opisani že pred več kot 20 leti. Pri teh se koncentracija F VIII in vWF v plazmi poveča v povprečju 3-do 5-krat (razpon 1.5 do 20). Učinek je največji 30 - 60 minut po intravenskem oziroma 90 - 120 minut po podkožnem odmerku 0,3  $\mu$ g DDAVP/kg telesne teže. Tudi po intranazalnem dajanju 300  $\mu$ g DDAVP (1 izbrizg raztopine (200  $\mu$ l) z 1,5 mg DDAVP /ml v vsako nosnico) pri odraslem (93) oziroma 150  $\mu$ g pri otroku s telesno težo pod 50 kg (94-96) je učinek največji po 90 - 120 minutah. Učinek se razlikuje med posamezniki, pri bolnikih iste družine pa je vedno enak. Zato pri bolniku z lahko HA in vWB tipa I ob postavitvi diagnoze napravimo test z DDAVP 0,3  $\mu$ g/kg v 20 minutni infuziji ali podkožno ter določimo raven F VIII (HA) ali F VIII in vWF (vWB) pred testom in eno uro po tem. Razpolovna doba F VIII je 5 - 8 ur, vWF pa 8-10 (93).

Ponovljeni odmerki DDAVP na kratke intervale povzročajo vedno slabši odziv (tahifilaksija), še posebej pri hemofilikih (97). Po 3-do 4-kratnem dajanju DDAVP v 24 urah je odgovor približno 30 % manjši kot po prvem dajanju (93). Po 3-4 dneh pa je DDAVP spet učinkovit.

Stranski učinki DDAVP so na splošno zelo majhni. Najpogosteje se pojavi rdečica obraza, blag in prehodni glavobol, rahlo znižanje krvnega tlaka oziroma porast srčnega utripa. Te težave minejo, če dajemo DDAVP v daljši infuziji (60 minut). Čeprav je

DDAVP močan antidiuretik, zadrževanje vode ni problem. Opisani pa so primeri hiponatremije in krčev pri otrocih, mlajših od 2 let. Vedno, kadar ga dajemo več kot trikrat zaporedoma, moramo nadzirati vnos tekočin in preverjati raven natrija v krvi (97).

Kratkotrajni učinek DDAVP je tudi sproščanje velikih količin tkivnega aktivatorja plazminogena v plazmo. Posledica je nastanek plazmina, ki pa v obtoku ne povzroči lize fibrina/fibrinogena, ker se večina hitro veže z  $\alpha$ -antiplazminom.

DDAVP ne vpliva na število trombocitov ali agregacijo trombocitov, okrepi pa adhezijo trombocitov na žilno steno (93). Za ta učinek pa mora biti prisoten trombocitni vWF, pa tudi delovanje trombocitnega glikoproteinskega receptorja IIb/IIIa mora biti normalno (98). Zato ni učinkovit pri težki (tip 3) vWB in pri trombocitopatiji Glanzmann, pač pa pri drugih vrstah motenega delovanja trombocitov. Da DDAVP skrajša čas krvavitve in izboljša delovanje trombocitov pri različnih motnjah delovanja trombocitov, je prvič poročal Winckelman (99).

V veliki študiji za ugotavljanje učinkovitosti DDAVP so pri 133 bolnikih z vWB tipa I (91 bolnikov), lahke HA (20 bolnikov) in bolnikov z motnjo delovanja trombocitov (22 bolnikov) dokazali pri prvih 90, pri drugih 75 in pri tretjih 80-odstotno učinkovitost (100).

DDAVP tudi pri bolnikih s hemofilijo B značilno skrajša APTČ. Koncentracija F IX se dvigne le 1,4-krat, poraste pa koncentracija F VIII za 3-do 4-krat, vWF:Ag 2,5-krat, 5-krat se poveča aktivnost vezave vWF na kolagen. Zato se lahko po testiranju uporablja za preprečitev krvavitev ob manjših operativnih posegih pri bolnikih s srednjo in lahko hemofilijo B (101).

DDAVP se uporablja tudi pri bolnikih z drugimi prirojenimi ali pridobljenimi motnjami strjevanja krvi. Pri teh bolnikih se učinek lahko doseže, ker so koncentracije vWF po DDAVP supranormalne. Pojavijo se tudi ultraveliki multimeri tega faktorja, ki povzročijo bolj intenzivno adhezijo trombocitov na subendotel žil kot multimeri normalne velikosti. Povečano hemostazo pa lahko povzroči tudi visoka koncentracija FVIII v plazmi (40, 102).

Pri bolnikih z uremijo, ki imajo kompleksno motnjo hemostaze, ki se deloma izraža z podaljšanim časom krvavitve, se pri 75% bolnikov čas krvavitve po DDAVP skrajša. Zato je uporaben pri bolnikih z uremijo pred biopsijo ali operacijo. Klinična uporaba je odvisna od povezave med podaljšanim časom krvavitve (ČK) in nagnjenostjo h krvavitvi pri bolniku. Alternativa DDAVP pri bolniku z uremijo in krvavitvijo so konjugirani estrogene (40).

Pri bolnikih s cirozo se podaljšan ČK po DDAVP skrajša kljub že sicer visoki koncentraciji FVIII in vWF. Zato se DDAVP lahko uporablja preventivno, če bolnik potrebuje invazivne diagnostične posege in ima podaljšan ČK. Ni pa učinkovit pri zaustavitvi krvavitve iz prebavil (40).

Za zmanjšanje krvavitev ob zapiranju prsnega koša po kompleksni srčni operaciji so tudi dajali DDAVP. Izguba krvi in potreba po transfuziji se je zmanjšala za 30%. Pri enostavnih srčnih operacijah pa ni bilo bistvene razlike med placebom in DDAVP. Mogoče je nizka učinkovitost DDAVP pri srčnih operacijah posledica njegove fibrinolitične aktivnosti, kar je neugodno pri obravnavi stanja, ki ga spremlja hiperfibrinoliza (40).

Lahko DDAVP uporabimo tudi pri krvavitvah, ki jih je sprožila uporaba aspirina (40).

### 3. Hormoni

*Konjugirani estrogene* skrajšajo ČK in zmanjšajo ali ustavijo krvavitve pri bolnikih z **uremijo** (103,104). Mehanizem njihovega učinka ni znan, niti ni znano ali imajo tudi drugi estrogenski preparati podoben učinek. Njihova glavna prednost pred dezmpresinom je v njihovem daljšem učinku na ČK (10 do 15 dni v primerjavi z 6 – 8 ur pri dezmpresinu), zato je njihova uporaba smiselna zlasti kadar je potrebno dolgotrajno vzdrževanje hemostaze, kot npr. pri elektivnih kirurških posegih, preprečevanju ponavljajočih krvavitev iz prebavil in nosu. Nasprotno pa dezmpresin uporabimo, kadar je potreben takojšen učinek na hemostazo.

Hormonsko zdravljenje uporabljamo tudi pri ženskah z **menoragijo** (obilna menstruacijska krvavitev, pri kateri izguba krvi presega 80 ml), katere prevalenca v populaciji žensk znaša 9-13 %, še večja pa je pri ženskah z motnjo v hemostazi (105), med katerimi je najpogostejša vWB. Najpogosteje uporabljeno zdravljenje je uporaba *kombiniranih kontracepcijskih tablet* (angl. oral contraceptives; OC), ki vsebujejo sintetske estrogene in progestin. Zavirajo sproščanje hipofiznih gonadotropinov in tako zavirajo ovulacijo, posledica tega je kontraceptivni učinek. Hkrati pa zavirajo rast endometrija in povečajo serumsko raven FVIII in vWF, ter tako zmanjšajo menoragijo (106). Ni placebo-kontroliranih študij o uporabi OC (107,108), splošno sprejeto pa je, da uporaba hormonov izboljša simptome menoragije. Poročila o uspešnosti hormonskega zdravljenja menoragije, zlasti pri ženskah s hemostatsko motnjo, so različna, in ker je menoragijo težko objektivizirati je tudi rezultate študij, v katerih niso bile za oceno izgub krvi uporabljene dovolj objektivne metode, težko vrednotiti.

Alternativno hormonsko zdravljenje predstavlja uporaba *levonorgestrel-sproščujočega intrauterinega sistema*, ki je polydimethylsiloxanski rezervoar, ki sprosti 20 µg levonorgestrela (progestina) v 24 urah in je uporaben vsaj 5 let. Zavira rast endometrija in zmanjša obseg menstrualnih krvavitev (109, 110). Njegova uporaba je povezana s kar nekaj stranskimi učinki, pridobivanje na telesni teži, glavobol, bolečina, depresija, akne, kar kaže na njegov sistemski učinek in omejuje njegovo uporabo. Tudi *danazol* (inhibira ovulacijo) je v dveh študijah pomembno zmanjšal obseg izgub menstrualne krvi (111, 112). Njegova slaba lastnost je toksičnost (atrofija dojk, akne, iritabilnost/agresivnost, glavobol, slabost, bruhanje, mišičnoskeletne bolečine) in odsotnost kontraceptivnega učinka. *GnRH analogi* (angl. gonadotrophin-releasing hormone; GnRH) povzročijo hipogonadotropni hipogonadizem in amenorejo. Stranski učinki so menopauzalni simptomi in osteoporoza, kar omejuje njihovo uporabo, če pa se kljub temu za njih odločimo, je potrebno nadomestno estrogensko zdravljenje.

Z izjemo OC, ki so najpogosteje uporabljen način zdravljenja menoragije, uporabo drugih oblik hormonskega zdravljenja omejujejo pogosti stranski učinki njihove uporabe. Zato ima prednost pred alternativnimi oblikami hormonskega zdravljenja uporaba drugih hemostatikov, kot so antifibrinolitiki in dezmozpresin.

#### 4. Fibrinska lepila

Fibrinska tkivna lepila ali fibrinska tesnila oziroma fibrinska lepila (FL) oponašajo zadnjo stopnjo fiziološke koagulacije krvi. Stvorijo fibrinski strdek na mestu dajanja in tako okrepijo hemostazo na mestu poškodbe (113).

FL so sestavljena iz dveh glavnih delov: trombina, raztopljenega v kalcijevem kloridu, in koncentrata fibrinogena. Nekateri pripravki so obogateni še s FXIII (ni dokazov, da je to potrebno) in z antifibrinolitiki. Trombin cepi fibrinogen. Nastanejo fibrinski monomeri, katere aktivni FXIII (FXIIIa) (aktiviran s trombinom ob prisotnosti Ca) poveže s prečnimi vezmi v čvrst strdek. FXIIIa pa ne deluje le na fibrin, ki se direktno poveže s kolagenom v rani, ampak tudi na adhezivne glikoproteine, kot je fibronektin, na trombospodin, vitronektin in vWF. Sledi boljša učvrstitev strdka na mestu poškodbe. Ker pa se na fibrin vežejo tudi inhibitorji plazmina, to povzroči, da se strdek tudi bolj upira proteolitični razgradnji (113).

Ti pripravki so učinkoviti za hemostazo, za tesnitev rane in za adhezijo tkiva.

FL, ki so sedaj v uporabi, so narejena iz humane plazme, so visoko prečiščena in virusno inaktivirana tudi z dvojno metodo. Možna pa je tudi rekombinantna oblika FL, ker so razvili že rekombinantni trombin in fibrinogen (113).

Konvencionalna oblika FL je v tekoči obliki, katero je težko in zamudno pripravljati, ker je sestavljena iz dveh liofiliziranih delov. Učinkovita je za zaustavitev večine kirurških krvavitev, ki imajo majhen volumen, in so pod nizkim pritiskom. Nove oblike FL so povojni oziroma preveze iz fibrinskega lepila. Zelo so uporabni za zaustavitev krvavitve iz velike rane na terenu pri bolnikih s prirojeno ali pridobljeno motnjo strjevanja krvi

pred dokončno oskrbo v bolnišnici. Med operacijo se učinkovito uporablja absorbirajoča preveza za zaustavitev krvavitev iz arterije in pri jetrni poškodbi. Poznano je tudi fibrinsko lepilo v obliki razpršila za zaustavitev krvavitev iz manjših površinskih in večjih ran, iz ustne sluznice ter v obliki pene za zaustavitev krvavitev na težko dosegljivih mestih, ki niso dostopna pritisku, npr. na terenu za zaustavitev krvavitev iz težke penetrantne poškodbe (113,114).

Z vsemi naštetimi oblikami FL se zmanjša izguba krvi, dajanje koncentrata zaradi prirojenega ali pridobljenega manjkajočega faktorja strjevanja krvi pa je manj pogosto. Omogočajo hitro kontrolo in zmanjšajo strah zaradi neobvladljive krvavitve. Zmanjšajo izgubo krvi med operacijo. Če ga uporabljamo pri ortopedskih operacijah hemofilikov ob nepretrgani infuziji manjkajočega faktorja, je izguba krvi manjša kot pri osebah z normalno hemostazo. Zato občutno zmanjša potrebo po nadomeščanju koncentrata in še dodatno poceni obravnavo, ker je možno napraviti več operativnih posegov hkrati (24). Ob uporabi FL v obliki razpršila na površino rane pred zaprtjem kože pri totalni kolenski artroplastiki oseb brez motnje strjevanja krvi so v randomizirani, prospektivni in multicentrični študiji pri 58 bolnikih dokazali, da je bila postoperativna izguba krvi pri skupini, kjer so uporabili FL 1e, 360 +/- 287ml, pri skupini brez FL pa 878 +/- 403 ml. Povprečna razlika je bila 518 ml ( $p < 0.001$ ). Zato je verjetno uporaba FL pri totalni kolenski artroplastiki učinkovita in varna in zmanjša izgubo in potrebo po nadomeščanju krvi (115).

V randomizirani prospektivni študiji so dokazali uspešno uporabo FL pri novorojenčkih z zunajtelesno membransko oksigenacijo na mestih vstavitve žilnih dostopov.

Uspešnost FL pri potrebni ponovni srčni operaciji ali nujni ponovni sternotomiji je bila v randomizirani študiji 92.6-odstotna v primerjavi z 12.4-odstotno uspešnostjo običajnih topičnih dejavnikov. Včasih pa je krvavitev, npr. po poškodbi jeter ali vranice težko zaustaviti le s kirurško hemostazo. Tudi tedaj jo lahko uspešno zaustavimo s FL. Uporablja se tudi v nevrokirurgiji za zamašitev poškodb dure, za popravilo kostnih defektov in po izdrtju zoba (2).

## **Zaključek**

Nizkomolekularni heparin je učinkovito in varno zdravilo za preprečevanje in zdravljenje tromboze. Uporabo koncentrata antitrombina III svetujejo pri bolnikih s težkim DIK-om, z znaki večorganske odpovedi in z visoko pričakovano umrljivostjo. Antifibrinolitična zdravila, predvsem traneksamična kislina, so uporabna pri bolnikih z različnimi nagnjenji k krvavitvi, predvsem, če bolnik krvavi iz sluznic.

DDAVP je zdravilo izbire za zdravljenje krvavitev pri lahki HA in pri VVB tipa I. Uspešno pa ga lahko uporabljamo tudi pri večini prirojenih motenj delovanja trombocitov, pri kronični jetrni bolezni, pri uremiji, pri krvavitvah zaradi aspirina. Za zdravljenje menoragije se najpogosteje uporabljajo oralni kontraceptivi, redkeje druge oblike hormonskega zdravljenja. Pri menoragiji zaradi sistemskih motenj v hemostazi so zelo učinkovita antifibrinolitična zdravila.

Tudi fibrinska lepila so zelo uporabna pri neobvladljivih krvavitvah ali pri posegih s pričakovano veliko izgubo krvi pri bolnikih brez motenj strjevanja krvi in pri osebah z znano motnjo poleg nadomestnega zdravljenja.

## REFERENCE:

1. Albisetti M, Andrew M. Low molecular weight heparin in children. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 71-7.
2. Alving BM, Spivak JL, DeLoughery G. Consultative hematology: hemostasis and transfusion issues in surgery and critical care medicine. [http://www.hematology.org/education/hematology\\_98.cfm](http://www.hematology.org/education/hematology_98.cfm): 320-341
3. Andrew M. Indications and drugs for anticoagulation therapy in children. *Thromb Res* 1996; 81: S61-73.
4. Massicote MP. Low-molecular-weight heparin therapy in children. *J Ped Hematol Oncol* 2001; 23: 189-94.
5. Monagle P, Michelson AD, Bovill E s sod. Antithrombotic therapy in children. *Chest* 2001; 119: 344-70S.
6. Andrew M, Marzinotto V, Brooker LA s sod. Oral anticoagulation therapy in pediatric patients: a prospective study. *Thromb Haemost* 1994; 71: 265-9.
7. Massicote P, Leaker M, Marzinotto V s sod. Enhanced thrombin regulation during Warfarin therapy. *Thromb Haemost* 1998; 80: 570-4.
8. O'Shea S, Ortel TL. Issues in the utilization of low molecular weight heparins. *Semin Hematol* 2002; 39: 172-8.
9. Dix D, Andrew M, Marzinotto V s sod. The use of low molecular weight heparin in pediatric patients: a prospective cohort study. *J Pediatr* 2000; 136: 439-45.
10. Massicote P, Adams M, Marzinotto V s sod. Low molecular weight heparin in pediatric patients with thrombotic disease: A dose finding study. *J Pediatr* 1996; 128: 313-31.
11. Chang WS, Harper PL. Commercial anti-thrombin concentrate contains inactive I-forms of antithrombin. *Thrombosis and Haemostasis* 1997; 77: 323-328.
12. White B, Perry D. Acquired antithrombin deficiency in sepsis. *British Journal of Haematology* 2001; 112: 26-31.
13. Taylor FBJ, Emerson TEJ, Jordan R s sod. Antithrombin-III prevents the lethal effects of Escherichia coli infusion in baboons. *Circulatory Shock* 1988; 26: 227-35.
14. Minnema MC, Chang AC, Jansen PM s sod. Recombinant human antithrombin III improves survival and attenuates inflammatory responses in baboons lethally challenged with Escherichia coli. *Blood* 2000; 95: 1117-23.
15. Kessler CM, Tang Z, Jacobs HM s sod. The suprapharmacologic dosing of antithrombin concentrate for Staphylococcus aureus induced disseminated intravascular coagulation in guinea pigs; Substantial reduction in mortality and morbidity. *Blood* 1997; 89: 4393-401.
16. Dickneite G. Antithrombin III in animal models of sepsis and organ failure. *Semin Thromb Hemost* 1998; 24: 61-9.
17. Blauhut B, Kramar H, Vinnazer H s sod. Substitution of antithrombin III in shock and DIC: A randomized study. *Thromb Res* 1985; 39: 81-9.
18. Vinazzer H. Therapeutic use of antithrombin III in shock and disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemoat* 1989; 15: 347-52.
19. Fourrier F, Chopin C, Huart JJ s sod. Double-blind, placebo-controlled trial of antithrombin III concentrates in septic shock with disseminated intravascular coagulation. *Chest* 1993; 104: 882-8.
20. Baudo F, Caimi TM, de Cataldo F s sod. Antithrombin III (ATIII) replacement therapy in patients with sepsis and/or postsurgical complications: A controlled double-blind, randomized, multicenter study. *Intensive care Med* 1998; 24: 336-42.
21. Eisele B, Lamy M, Thijs LG s sod. Antithrombin III in patients with severe sepsis. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicenter trial plus a meta-analysis on all randomized, placebo-controlled, double-blind trials with antithrombin III in severe sepsis. *Intensive Care Med* 1998; 24: 663-72.
22. Inthorn D, Hoffmann JN, Hartl WH s sod. Effect of antithrombin III supplementation on inflammatory response in patients with severe sepsis. *Shock* 1998; 10: 90-96.
23. Inthorn D, Hoffmann JN, Hartl WH s sod. Antithrombin III supplementation in severe sepsis: Beneficial effects on organ dysfunction. *Shock* 1997; 8: 328-34.
24. Vinazzer H. Hereditary and acquired antithrombin deficiency. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25: 257.
25. Vinazzer H. Antithrombin III in shock and disseminated intravascular coagulation. *Clin Appl Thromb Hemost* 1995; 1: 62.
26. Levi M, de Jonge E, van der Poll T s sod. Disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 1999; 82: 695-705.
27. Riess H. Antithrombin in severe sepsis - "new" indication of an "old" drug? *Intensive Care Med* 2000; 26: 657-659 (Editorial).
28. Bick RL. Disseminated Intravascular Coagulation: A Review of Etiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Management: Guidelines for Care. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 2002; 8: 1-31.
29. De Jonge E, van der Poll T, Kesecioglu J. Anticoagulant factor concentrates in disseminated intravascular coagulation: Rationale for the use and clinical experience. *Semin Thromb Hemost* 2001; 27: 776-74.
30. Bick RL. Disseminated intravascular coagulation. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6: 1259.
31. Yasuhiro K, Kumiko A, Hirofumi T s sod. Characteristic effects of activated human protein C on tissue thromboplastin induced disseminated intravascular coagulation in rabbits. *Thromb Res* 1994; 76: 353-62.
32. Taylor Jr FB, Chang A, Esmon CT s sod. Protein C prevents the coagulopathic and lethal effects of Escherichia coli infusion in the baboon. *J Clin Invest* 1987; 79: 918-25.
33. Ettingshausen CE, Valdmann A, Beeg T s sod. Replacement therapy with protein C concentrate in infants and adolescents with meningococcal sepsis and purpura fulminans. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25: 537-41.



34. Rintala E, Kaupilla M, Seppala OP s sod.. Protein C substitution in sepsis –associated purpura fulminans. *Crit Care Med* 2000; 28: 2373-8.
35. Rivard GE, David M, Farrell C s sod. Treatment of purpura fulminans in meningococemia therapy with protein C concentrate. *J Pediatr* 1995; 126: 646-52.
36. Gerson WT, Dickerman JD, Bovill EG s sod. Severe acquired protein C deficiency in purpura fulminans associated with disseminated intravascular coagulation: Treatment with protein C concentrate. *Pediatrics* 1993; 91: 418-22.
37. Smith OP, White B, Vaughan D s sod Use of protein C concentrate, heparin and haemodiafiltration in meningococcus-induced purpura fulminans. *Lancet* 1997; 350: 1590-3.
38. Bernhard GR, Vincent JL, Laterre PF s sod.. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699-709.
39. Verstraete M. Haemostatic drugs. In: Bloom AL, Forbes CD, Thomas DP, Tuddenham EGD, eds. *Haemostasis and thrombosis*. 3<sup>rd</sup> ed. Edinburgh, Scotland: Churchill Livingstone 1994; 2:1057-73.
40. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med* 1998; 339:245-53.
41. Kraut E, Frey EK, Werle E. Uber die Inaktivierung des Kallikreins. *Hoppe-Seyler's Z Physiol Chem* 1930; 192:1.
42. Okamoto S, Nakajima T, Okamoto U s sod. A suppressing effect of E-aminocaproic acid on the bleeding of dogs produced with the activation of plasmin in the circulatory blood. *Keio J Med* 1959; 8: 247.
43. Okamoto S, Okamoto U. Amino-methyl-cyclohexane-carboxylic acid: AMCHA. A new potent inhibitor of the fibrinolysis. *Keio J Med* 1962; 11: 105.
44. Andersson L, Nilsson IM, Nilehn JE s sod. Experimental and clinical studies on AMCA, the antifibrinolytically active isomer of p- amino-methyl-cyclohexane-carboxylic acid. *Scand J Haematol* 1965; 2: 230-47.
45. Andersson L, Nilsson IM, Coleen S s sod. Role of urokinase and tissue activator in sustaining bleeding and the management thereof with EACA and AMCA. *Ann N Y Acad Sci* 1968; 146: 642-58.
46. Dubber AH, McNicol GP, Douglas AS s sod. Some properties of the antifibrinolytically active isomer of amino-methyl-cyclohexane-carboxylic acid. *Lancet* 1964; 11: 1317-9.
47. Shore-Lesserson L, Reich DL, Vela-Cantos F s sod. Tranexamic acid reduces transfusion and mediastinal drainage in reoperate cardiac surgery. *Anesth Analg* 1996; 83: 18-26.
48. van Riper DF, Horrow J, Strong MD s sod. Tranexamic acid is hemostatic when administered only during heparinization (abstract). *Anesthesiology* 1993; 79 Suppl: abstr. 93.
49. Pilbrant A, Schannong M, Vessman J. Pharmacokinetics and bioavailability of tranexamic acid. *Eur J Clin Pharmacol* 1981; 20: 65-72.
50. Widlund L, Strömberg S, Hellström H et al. The disposition of tranexamic acid (AMCA) in various animal species and in man after oral dosage. Stockholm, Sweden: Kabi AB, 1979. (Data on file).
51. Tovi D, Thulin CA. The ability of tranexamic acid to cross blood-brain barrier and its use in patients with ruptured intracranial aneurysms. *Acta Neurol Scand* 1972; 48: 257.
52. Kullander S, Nilsson IM. Human placental transfer of an antifibrinolytic agent (ACMA). *Acta Obstet Gynecol Scand* 1970; 49: 241-2.
53. Walzman M, Bonnar J. Effects of tranexamic acid on the coagulation and fibrinolytic systems in pregnancy complicated by placental bleeding. *Arch Toxicol* 1982; 5 Suppl: 214-20.
54. Eriksson O, Kjellman H, Nilsson L. Tranexamic acid in human milk after oral administration of Cyklokapron to lactating women. Stockholm, Sweden; Kabi AB, 1971 (Data on file).
55. Sindet-Pederson S. Distribution of tranexamic acid to plasma and saliva after oral administration and mouth rinsing: a pharmacokinetic study. *J Clin Pharmacol* 1987; 27: 1005-8.
56. Fodstad H, Liliequist B. Spontaneous thrombosis of ruptured intracranial aneurysms during treatment with tranexamic acid (AMCA): report of three cases. *Acta Neurochir Wien* 1979; 49: 129-44.
57. Rydin E, Lundberg PO. Tranexamic acid and intracranial thrombosis (letter). *Lancet* 1976; 11: 49.
58. Davies D, Howell DA. Tranexamic acid and arterial thrombosis (letter). *Lancet* 1977; 1: 49.
59. Albronda T, Gökemeyer JDM, van Haeften TW. Transient acute renal failure due to tranexamic acid therapy for diffuse intravascular coagulation. *Neth J Med* 1991; 39: 127-8.
60. Fernandez-Lucas M, Liano F, Navarro JF s sod. Acute renal failure secondary to antifibrinolytic therapy. *Nephron* 1995; 69: 478-9.
61. Roblee J. Graft occlusion following administration of tranexamic acid, *Anesth Analg* 1995; 80 Suppl: SCA 141.
62. Vermuelen M, Lindsay KW, Murray GD s sod. Antifibrinolytic treatment in subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 1984; 311: 432-7.
63. Kassell NF, Torner JC, Adams Jr HP. Antifibrinolytic therapy in the acute period following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: preliminary observations from the Cooperative Aneurysm Study. *J Neurosurg* 1984; 61: 225-30.
64. Lindoff C, Rybo G, Astedt B. Treatment with tranexamic acid during pregnancy, and the risk of thrombo-embolic complications. *Thromb Haemost* 1993; 70: 238-40.
65. Ekwärn S. Summary and evaluation of toxicological data. Stockholm, Sweden; Kabi Vitrum AB, 1983 (Data on file).
66. Melander B, Gleniecki G, Granstrand B s sod. Biochemistry and toxicology of Aminokapron: the antifibrinolytic active isomer of AMCHA. (A comparative study with epsilon-aminocaproic acid). *Acta Pharmacol Toxicol* 1965; 22: 340-52.
67. Theil PL. Ophthalmological examination of patients in long term treatment with tranexamic acid. *Acta Ophthalmol Copenh* 1981; 59: 237-41.

68. Pharmacia & Upjohn. Cyklokapron. ABPI Compendium of Data Sheets and Summaries of Product characteristics 1998-1999. London: Datapharm Publications Ltd.
69. Horrow JC, van Riper DF, Strong MD s sod. The dose-response relationship of tranexamic acid. *Anesthesiology* 1995; 82: 383-92.
70. Okajima K, Kohno I, Soe G s sod. Direct evidence for systemic fibrinogenolysis in patients with acquired  $\alpha_2$  - plasmin inhibitor deficiency. *Am J Hematol* 1994; 45: 16-24.
71. Avvisati G, ten Cate JW, Buller HR et al. Tranexamic acid for control of haemorrhage in acute promyelocytic leukemia. *Lancet* 1989; II (8655): 122-4.
72. Slaughter TF, Greenberg CS. Antifibrinolytic drugs and perioperative hemostasis. *Am J Haematol* 1997; 56: 32-36.
73. del Rossi AJ, Cernaianu AC, Botros S s sod. Prophylactic treatment of postperfusion bleeding using EACA. *Chest* 1989; 96:27.
74. W van Oeveren, Harder MP, Roozendaal KJ s sod. Aprotinin protects platelets against the initial effect of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99: 788.
75. M Verstraete. Clinical application of inhibitors of fibrinolysis. *Drugs* 1985; 29: 236.
76. van Oeveren W, Jansen NJ, Bidstrup BP s sod. Effects of aprotinin on hemostatic mechanisms during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1987; 44: 640.
77. Dementieva A, Dzemeshevich SL, Charnaya MA s sod. The use of high doses of aprotinin to decrease blood loss in aortocoronary bypass surgery. *J Cardiovasc Surg* 1994; 35: 185.
78. Royston D. High-dose aprotinin therapy: A review of the first five years experience. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992; 6: 76.
79. Dietrich W, Barankay A, Hahnel C s sod. High dose aprotinin in cardiac surgery : Three years experience in 1784 patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992; 6: 324.
80. Dentz ME, Slaughter TF, Mark JB. Early thrombus formation on heparin- bonded pulmonary arterial catheters in patients receiving epsilon aminocaproic acid. *Anesthesiology* 1995; 82: 583.
81. Bohrer H, Fleischer F, Lang J s sod. Early formation of thrombi on pulmonary arterial catheters in cardiac surgical patients receiving high-dose aprotinin. *J Cardiothorac Anesth* 1990; 4: 222.
82. Cosgrove DM III, Heric B, Lytle BW s sod. Aprotinin therapy for reoperative myocardial revascularization: A placebo-controlled study. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 1031.
83. Bidstrup BP, Underwood SW, Sapsford RN s sod. Effect of aprotinin (Trasyolol) on aorta-coronary bypass graft patency. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 147.
84. Lemmer J, Stanford W, Bonney S s sod. Aprotinin for coronary bypass operations: Efficacy, safety, and influence on early saphenous graft patency. A multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 543.
85. Havel M, Grabenwoger F, Schneider J s sod. Aprotinin does not decrease early graft patency after coronary artery bypass grafting despite reducing postoperative bleeding and use of donated blood. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107:807.
86. Sundt TM III, Kouchoukos MD, Saffitz JE s sod. Renal dysfunction and intravascular coagulation with aprotinin and hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 1418.
87. Pfannschmidt J, Steeg D, Jugert F. Routine intraoperative application of high-dose aprotinin in open heart surgery in adults: Antibody formation after first exposure. *Curr Med Res Opin* 1995; 13: 282.
88. Dietrich W, Spath P, Ebell A s sod. Prevalence of anaphylactic reactions to aprotinin: Analysis of two hundred forty-eight reexposures to aprotinin in heart operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 194.
89. Diefenbach C, Abel M, Limpers B. Fatal anaphylactic shock after aprotinin reexposure in cardiac surgery. *Anesth Analg* 1995; 80: 830.
90. Freeman JG, Turner GA, Venables CW s sod. Serial use of aprotinin and incidence of allergic reactions. *Curr Med Res Opin* 1983; 8: 559.
91. Schulze K, Graeter T, Schaps D s sod. Severe anaphylactic shock due to repeated application of aprotinin in patients following aortic replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 1993; 7: 495.
92. Mannucci PM, Ruggeri ZM, Pareti FI s sod. 1-deamino-8-D-arginine vasopressin: a new pharmacological approach to the management of haemophilia and von Willebrand disease. *Lancet* 1977; I: 869-72.
93. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first twenty years. *Haemophilia* 2000; 6: 60-67S.
94. Foster P. Von Willebrand disease. In: Canadian Hemophilia Society. Toronto: Current challenges in the Care of Hemophilia and von Willebrand Disease. 1997: 27-33.
95. Lethagen S, Harris AS, Sjom E s sod. Intranasal and intravenous administration of desmopressin: effect on F VIII/vWF, pharmacokinetics and reproducibility. *Thromb Haemost* 1987; 58:1033-6.
96. Kohler M, Hellstern P, Miyashita C s sod. Comparative study of intranasal, subcutaneous and intravenous administration of desamino-D- arginine vasopressin (DDAVP). *Thromb Haemost* 1986; 55:108-11.
97. Mannucci PM, Bettiga D, Cattaneo M. The development of tachyphylaxis in patients with haemophilia and von Willebrand disease after repeated doses of desmopressin (DDAVP). *Br J Haematol* 1992, 82: 87-93.
98. Lethagen S, Nilsson JM. DDAVP induced enhancement of platelet retention. Its dependence on platelet - von Willebrand factor and the platelet receptor GP IIb/IIIa. *Eur J Haematol* 1992; 49: 7-13.
99. Winckelman G, Augustin R. Improvement of primary haemostasis by DDAVP in patients with various platelet function defects. *Thromb Haemost* 1985; 54:12.

100. Nolan B, White B, Smith S s od. Desmopressin: therapeutic limitations in children and adults with inherited coagulation disorders. *Br J Haematol* 2000; 109: 865-9.
101. Ehl S, Severin T, Sutor AH. DDAVP (desmopressin; 1-deamino-cys-8-D-arginine-vasopressin) treatment in children with haemophilia B. *Br J haematol* 2000; 111: 1260-1262.
102. Mannucci PM, Remuzzi G, Pusineri F s od. Desamino-8-D-arginine vasopressin shortens the bleeding time in uremia. *N Engl J Med* 1983; 308:8-12.
103. Liu YK, Kosfeld RE, Marcum SG. Treatment of uraemic bleeding with conjugated oestrogens. *Lancet* 1984; 2: 887-90.
104. Livio M, Mannucci PM, Vigano G s od. Conjugated estrogens for the management of bleeding associated with renal failure. *N Engl J Med* 1986; 315: 731-5.
105. Lee CA. Women and inherited bleeding disorders: Menstrual issues. *Seminars in Hematology* 1999; 36: (Suppl 4): 21-27.
106. Mishell DR. Noncontraceptive health benefits of oral steroidal contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 809-16.
107. Duckitt K. Menorrhagia. *Clin Evidence* 2001; 5: 1311-25.
108. Shaw RW. Assessment of medical treatments for menorrhagia. *Br J Obstet Gynecol* 1994; 101: 15-8.
109. Lähteenmäki P, Haukkamaa M, Puolakka J s od. Open randomized study of use of levonorgestrel releasing intrauterine system as alternative to hysterectomy. *BMJ* 1998; 316: 1122-6.
110. Barrington JW, Bowen-Simpkins P. The levonorgestrel intrauterine system in the management of menorrhagia. *Br J Obstet Gynecol* 1997; 104: 614-6.
111. Chimbira TH, Anderson ABM, Cope E s od. Preliminary results on clinical and endocrine studies on the treatment of menorrhagia with danazol. *Postgrad Med J* 1979; 55: 90-4.
112. Need JA, Forbes KL, Milazzo L s od. Danazol in the treatment of menorrhagia: the effect of a 1 month induction dose (200 mg) and 2 month's maintenance therapy (200 mg, 100 mg, 50 mg or placebo). *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1992; 32: 346-52.
113. Martinowitz U, Varon D, Heim M. The role of fibrin tissue adhesives in surgery of haemophilia patients. *Haemophilia* 1998; 4: 443-8.
114. Tock B, Drohan W, Hess J s od. Haemophilia and advanced fibrin sealant technologies. *Haemophilia* 1998; 4: 449-55.
115. Martinowitz U, Levy O, Oran A s od. Fibrin tissue adhesive reduce blood loss and blood transfusion requirements after total knee arthroplasty: a prospective, randomized, multicenter study. *Haemophilia* 1998; 4: 186 (abstract).

## KRISTALOIDI ALI KOLOIDI PRI INTENZIVNEM ZDRAVLJENJU OTROK

Metka Derganc, Štefan Grosek

### Uvod

Od začetka intenzivnega zdravljenja otrok v svetu in pri nas v sedemdesetih letih je prevladovalo mnenje, da je pri kritično bolnih otrocih najbolj učinkovito zdravljenje hipovolemičnega šoka s koloidi, med njimi predvsem z najbolj fiziološkimi 5-odstotnimi humanimi albumini, ki imajo v organizmu vrsto pomembnih funkcij (Tabela 1) (1).

Tabela 1. Fiziološki pomen albuminov v krvi (2)

Albumini dajejo 60-80% koloidno-onkotskega tlaka v krvi zdravih ljudi.
Uravnavajo tok tekočine iz žilja.
Reverzibilno vežejo anione in katione.
Uravnavajo transport FFA, hormonov, encimov, oligoelementov.
Imajo detoksifikacijski učinek.
Lovijo proste kisikove radikale.
Zavirajo agregacijo trombocitov.

Večjih primerjalnih študij kristaloidov in koloidov s področja neonatalne in pediatrične intenzivne terapije ni bilo, medtem ko se je pri odraslih dilema koloidi ali kristaloidi pojavljala v slovstvu skozi več kot 3 desetletja. V letu 1998 je bilo v reviji British Medical Journal objavljeno prvo poročilo recenzentov Cochrane skupine za poškodbe, ki je na temelju meta-analize o uporabi humanih albuminov pri kritično bolnih ugotovila, da je kumulativno relativno tveganje za smrtnost pri uporabi albumina 6% (3). Niso potrdili ugodnega učinka albuminov ne pri hipovolemiji, ne pri hipoalbuminemiji in ne pri opeklinah. V nekaterih analiziranih študijah so bili vključeni tudi otroci. Temu poročilu je sledilo več ponovnih meta analiz, študij in komentarjev, a le manjše število s področja kritično bolnih novorojenčkov in otrok. Namen našega prispevka je prikazati zadnje izsledke o uporabi kristaloidov in koloidov, zlasti humanih albuminov, pri kritično bolnih in posebej pri novorojenčkih in otrocih.

### Lastnosti humanih albuminov, umetnih nadomestkov plazme in najpogosteje uporabljenih kristaloidov

Idealen plazemski nadomestek naj bi izpolnjeval vrsto zahtev (Tabela 2).

Tabela 2. Zahteve za idealen plazemski nadomestek (2)

Hemodinamska učinkovitost
Izboljšanje mikrocirkulacije
Ugoden vpliv na intersticijsko tekočino
Brez sprememb v koagulaciji
Malo stranskih učinkov
Ni kopičenja v organizmu
Vedno na razpolago
Nizka cena

Noben sedaj uporabljeni plazemski nadomestek ne izpolnjuje vseh teh zahtev. Tako kristaloidne kot koloidne raztopine imajo stranske učinke (Tabela 3).

Tabela 3. Stranski učinki kristaloidnih in koloidnih raztopin

<b>Tekočina</b>	<b>Stranski učinek</b>
Fiziološka raztopina	Nevarnost hiperkloremične metabolne acidoze.
Ringerjev laktat	Pretvorba laktata zahteva aerobno presnovo - motnje v šoku.
5-odstotni humani albumin	Drag, redka anafilaksija, ?? vpliv na smrtnost.
10-odstotna raztopina dekstrana 40 v fiziološki	Podaljša čas krvavitve, nevarnost ledvične okvare, anafilaksija redka.
6-odstotna raztopina dekstrana 70 v fiziološki	Nevarnost ledvične okvare.
6-odstotni hidroksietilni škrob HEŠ v fiziološki	Lahko povzroči koagulopatijo, dvig serumske amilaze; malo podatkov za otroke.

Zaradi nevarnosti koagulopatije in ledvične okvare ter kopičenja v organizmu je dovoljeno dati le do 20 mL/kg tt. umetnih plazemskih nadomestkov.

Odstotek anafilaktičnih reakcij pri plazemskih nadomestkih je prav tako različen (Tabela 4)

Tabela 4. Odstotek anafilaktičnih reakcij pri plazemskih nadomestkih (2)

<b>Nadomestek</b>	<b>% anafilaktičnih reakcij</b>
HEŠ	0,006
Želatina	0,038
Dekstran 40, 70	0,001
5-odstotni albumin	0,003
Plazma	visok

Številne študije kažejo, da je hemodinamska učinkovitost koloidov približno štirikrat (3- do 5-krat) večja od kristaloidov: tako je npr. za enak hemodinamski učinek kot 1 L koloidov potrebno 4 L kristaloidov. Tudi med samimi plazemskimi nadomestki so razlik v učinkovitosti (Tabela 5).

Tabela 5. Učinkovitost albuminov in sintetičnih koloidnih raztopin.

	<b>Albumini 5 - 20 %</b>	<b>Želatina 4 %</b>	<b>HEŠ (200/0,5) 6 - 10 %</b>	<b>Dekstran 40 10%</b>	<b>Dekstran 70 6%</b>
<b>Mw</b>	69	30	200	40	70
<b>Ma</b>	69	22,5	71	25	39
<b>Trajanje delovanja (ure)</b>	6-8	3-4	>8	4-6	6-8
<b>Zadrževanje v telesu (ure)</b>	21	7	2-65	6	28-42
<b>Vežanje vode (ml/g)</b>	18	42,8	20	37	29
<b>Povečanje volumna (%)</b>	100	60-80	100-140	170-180	100-150

Mw - povprečna molekularna masa, ki opredeljuje viskoznost (kDa)

Ma - povprečna molekularna masa, ki opredeljuje ozmotski tlak (kDa)

### **Koloidi proti kristaloidom pri odraslih - rezultati meta-analiz**

Leta 1989 je Velanovich (4) objavil prvo analizo 8 velikih študij o uporabi kristaloidov ali koloidov pri travmatskem in septičnem šoku: ugotovil je 5,7-odstotno povečanje smrtnosti pri koloidih. Če pa je upošteval samo septični šok, je bila smrtnost pri koloidih manjša do 7,5%. Prvi objavi Cochrane skupine 1998 v BMJ je sledila podobna analiza reanimacije z albumini pri travmi, opeklinah in po operacijah v 37 študijah: ugotovili so za 4% večje tveganje za smrt pri uporabi albuminov kot pri kristaloidih (5). Choi in sod. (86) pri analizi študij kristaloidov in koloidov samo pri travmatskem šoku niso ugotovili razlik. Sledila je meta-analiza 33 randomiziranih študij Aldersona in

sod. (8), ki so ugotovili, da je tveganje za smrt v različnih študijah šoka za albumin ali svežo sušeno plazmo 6% večje kot pri kristaloidih (kumulativno tveganje 1,34). Kumulativno relativno tveganje je bilo za HEŠ 1,16, želatino 0,50, dekstran 1,24, hipertonično fiziološko raztopino z dekstranom 0,55. Waikar in sod. (8) niso ugotovili prednosti koloidov pred kristaloidi, ugotovili pa so, da je infuzija albuminov lahko koristna pri jetrni cirozi ali pri preteči ledvični odpovedi. Mahlon in Navicki pri meta-analizi 55 pomembnih kliničnih študij pri travmi, opeklinah, in kritično bolnih novorojenčkih nista ugotovila povečane smrtnosti z uporabo albuminov (9). Letos je ponovni pregled podatkov Cochrane sistema pokazal večje relativno tveganje za smrt po uporabi albumina pri hipovolemiji (1,46), opeklinah, (2,40) in hipoalbuminemiji (1,38) (10).

Nedavna klinična študija kritično bolnih odraslih (11) je preučevala vpliv albuminov na koloidno-ozmotski tlak (KOP) in smrtnost. Ugotovili so, da so imeli tisti bolniki, ki niso preživeli, nižje koncentracije albuminov v serumu. Albumini so prispevali le 17% KOP. Povezave KOP s smrtnostjo niso našli. Predpostavljali so, da je vzrok hipoalbuminemiji pri kritično bolnih vnetje (albumin je "negativni" vnetni protein) in/ali hemodilucija.

Nedavno je bil objavljen prispevek Marxa in sod. (12) o primerjavi modificirane želatine (4 in 8%) ter HEŠ-a z RL pri septičnem šoku pri eksperimentalni živali. Dokazali so pomembno izgubo albuminov iz kapilar, kljub temu pa so vzdrževali volumen plazme in KOP z umetnimi koloidi. Živali, zdravljene z RL, so kljub vzdrževanju enakega osrednjega venskega tlaka imele padec plazemskega volumna in slabšo porabo kisika v tkivih in metabolno acidozo. Med koloidi je HEŠ bolj izboljšal srčni utripni volumen in tkivno oksigenacijo kot želatina. V preglednem članku eksperimentalnih študij in kliničnih študij pri septičnem in hemoragičnem šoku je Hasibeder (13) ugotovil boljšo tkivno oksigenacijo pri zdravljenju s koloidi (HEŠ, želatina, kri). Opozoril je na omejitve meta analiz, zlasti heterogeno populacijo bolnikov, različno drugo zdravljenje, različne odmerke tekočin in hitrost dajanja itn.

Nedavno je bilo objavljenih tudi več študij o vplivu RL in koloidov na vnetno dogajanje in apoptozo v raznih organih pri hemoragičnem šoku. Tako je Rhee s sodelavci (14) ugotovil, da je prišlo do aktivacije nevtrofilnih levkocitov po uporabi RL, ne pa krvi. Deb in sodelavci (15) pa so ugotovili, da je prišlo pri reanimaciji z RL do apoptoze ozkega črevesa in jeter, ne pa po uporabi krvi. Ista skupina je tudi ugotovila, da pride po reanimaciji z RL ali HEŠ do apoptoze v pljučih, manj pa po uporabi sveže plazme ali albumina (16).

V nedavni kanadski študiji o uporabi koloidov pri kritično bolnih so ugotovili, da večina zdravnikov predpisuje v šokovnih stanjih koloide, najpogosteje albumine in pentaškrob (17). Utemeljitev za uporabo posameznih koloidov niso dali. Zaključek študije je, da očitno na izbiro sintetičnega koloida vpliva trženje teh pripravkov.

### **Koloidi proti kristaloidom pri otrocih**

Pri opečenih otrocih sta bili napravljeni 2 študiji v velikih opeklinskih centrih Shriners Burns Institute-a v ZDA. V prvi Greenhalgh in sod. (18) niso našli razlike v kliničnem poteku, trajanju hospitalizacije, zapletih in smrtnosti med skupino z večjo koncentracijo albuminov v krvi (25-35 g/L) in skupino z majhno koncentracijo albuminov (15-25 g/L) po končani fazi šoka pri normalno hranjenih opečenih otrocih. V drugi so Sheridan in sod. (19) ugotovili, da huda hipoalbuminemija (10-25 g/L) po prvih 2-3 dneh ni negativno vplivala na pljučno in črevesno funkcijo, celjenje ran in izid zdravljenja, morda zaradi kompenzatornega dviga akutnih vnetnih proteinov. Pri retrospektivni študiji opečenih otrok, zdravljenih ob sprejemu samo s koloidi ali kristaloidi in koloidi, niso našli pomembnih razlik (20).

Za neonatalno populacijo je Greenough na podlagi pregleda slovnice ugotovila, da so bolj priporočljivi kristaloidi kot koloidi tako pri zdravljenju hipovolemije kot tudi dilucijske izmenjave. Prav tako ne svetuje dajanja albuminov pri sicer neprizadetih novorojenčkih

s hipoalbuminemijo in med oživljanjem (21). Študije v preteklosti so sicer pokazale, da so humani albumini učinkoviti pri dvigu tlaka, pospeševanju diureze in korekciji metabolne acidoze, a kristaloidi so bili prav tako učinkoviti in so celo povzročili manj retence tekočin (22). Skupina Greenoughove je nadalje ugotovila, da pri dajanju albuminov nedonošenčkom z zelo nizko porodno težo lahko pride do poslabšanja pljučne funkcije in dolgotrajnejše potrebe po kisiku (23). Pri sledenju nedonošenčkov z zelo nizko porodno težo so ugotovili neugoden vpliv koloidov na kasnejši nevrološki razvoj (24). Na temelju teh izsledkov je skupina za oživljanje novorojenčkov, ki je sodelovala pri pripravi zadnjih priporočil za reanimacijo ameriškega združenja za srce (25), zapisala, naj se pri oživljanju novorojenčkov uporabljajo kristaloidi in, pri krvavitvi, kri, albumine pa je odsvetovala.

Manj je podatkov o priporočljivosti albuminov pri kritično bolnih otrocih, ki slonijo na izsledkih večjih študij. Pri zdravljenju septičnega šoka pri otroku je Carcillo (26) priporočil praviloma kristaloide (RL) – do 60 ml/kg t.t. že pred začetkom intenzivnega zdravljenja. Drugi so pri septičnem šoku svetovali najprej kristaloide (60 ml/kg), nato koloide (27). Nadel in sod. (28) so na temelju dobrih rezultatov zdravljenja septičnega šoka pri meningokokni sepsi otroka s humanimi albumini (do 80 ml/kg tt) ugotovili, da ostajajo humani albumini koloid izbire pri hudem šoku otroka. V priporočilih ameriškega združenja za srce (29) se sicer za reanimacijo priporočajo kristaloidne raztopine, vendar poudarjajo, da ni trdnega dokaza za škodljivost uporabe albuminov. Gupta in Tasker sta ugotovila (30), da ni dovolj podatkov v slovstvu, da bi priporočila dajanje humanih albuminov hipoalbuminemičnim otrokom z onkološko boleznijo.

## **Sklep**

Številne meta-analize študij humanih albuminov pri šoku, travmi in opeklinah sicer niso prepričljivo pokazale škode pri uporabi humanih albuminov, so pa pokazale na potrebo ponovnega preverjanja indikacij za dajanje koloidov, zlasti albuminov. Tako v nedavnem komentarju J.L.Vincent (31) postavlja na prvo mesto med potrebnimi multicentričnimi študijami v enotah intenzivne terapije izbor tekočinskega zdravljenja pri šoku.

Na Kliničnem oddelku za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo smo v zadnjih letih zmanjšali porabo humanih albuminov zlasti pri hipoalbuminemiji od 226 enot ( $\alpha$  100 ml Octagam-a) leta 2000, prek 169 enot leta 2001 na 40 enot v 10 mesecih leta 2002.

## LITERATURA

1. Derganc M. Tekočinsko zdravljenje otroka s kirurškim obolenjem. *Zdrav vestn* 1980; 49:519-23.
2. Haljamäe H. Albumin to use or not to use? Contemporary alternatives. In: Baron JF, Treib J eds. Volume replacement. Springer, Berlin, 1998:1-22.
3. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomized trials. *BMJ* 1998;317:23-24.
4. Velanovich V. Crystalloid versus colloid resuscitation: a meta-analysis of mortality. *Surgery* 1989;105:65-71.
5. Schierhout G, Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solution in critically ill patients: a systematic review of randomised trials. *BMJ* 1998;316:961-4.
6. Choi PT, Yip G, Quinonez LG, Cook DJ. Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med* 1999;27:200-10.
7. Alderson P, Schierhout G, Roberts I, Bunn F. Colloids versus crystalloids for resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD000567.
8. Waikar SS, Chertow GM. Crystalloids versus colloids resuscitation in shock. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000;9:501-4.
9. Mahlon MW, Navicki RJ. Patient survival after human albumin administration. *Ann Intern Med* 2001;135:149-64.
10. The A, Bunn, Lefebvre C, Li W, Li L, Roberts I, Schierhout G. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients (Cochrane review). *Cochrane database Syst Rev* 2002;CD001208
11. Blunt MC, Nicholson JP, Park GR. Serum albumin and colloid osmotic pressure in survivors and non-survivors. *Anesthesia* 1998;53:755-61.
12. Marx G, Cobas Meyer T, et al. Hydroxyethylstarch and modified fluid gelatine maintain plasma volume in a porcine model of septic shock with capillary leakage. *Intensive Care Med* 2002;28:629-35.
13. Hasibeder WR. Fluid resuscitation during capillary leakage: does the type of fluid make the difference. *Intensive Care Med* 2002;28:532-4.
14. Rhee P, Burris D, Kaufmann C, Pikoulis M, Austin B, Ling G, Harviel D, Waxman K. Lactated Ringer's solution resuscitation causes neutrophil activation after haemorrhagic shock.
15. Deb S, Martin B, Sun L, Ruff P, Burris D, Rich N, DeBreux S, Austin B, Rhee P. Resuscitation with lactated Ringer's solution in rats with haemorrhagic shock induce immediate apoptosis. *J Trauma* 1999;46:582-8.
16. Deb S, Martin B, Talens E, Burris D, Kaufmann C, Rich N, Rhee P. Lactated Ringer's solution and hetastarch but not plasma resuscitation after rat hemorrhagic shock is associated with immediate lung apoptosis by the up-regulation of the Bax protein. *J Trauma* 2000;49:47-53.
16. Miletin MS, Stewart TE, Norton PG. Influence on physicians choices of intravenous colloids. *Intensive Care Med* 2002;28:917-24.
18. Greenhalgh DG, Housinger TA, Kagan RJ, Rieman M, James L, Novak S, Farmer L, Warden DG: Maintenance of serum albumin levels in pediatric burn patients: a prospective, randomized trial. *J Trauma* 1995;39:67-73.
19. Sheridan D, Prelack K, Cunningham JJ. Physiologic hypoalbuminemia is well tolerated by severely burned children. *J Trauma* 1997;44:48-452.
20. Cocks AJ, O'Connell A, Martin H. Crystalloids, colloids, and kids: a review of paediatric burns in intensive care. *Burns* 1998;24:17-24.
21. Greenough A. Use and misuse of albumin infusions in neonatal care. *Eur J Pediatr* 1998;699-702.
22. So KW, Fok TF, Ng PC, Wong WW, Cheung KL. Randomised controlled trial of colloid or crystalloid in hypotensive preterm infants. *Arch Dis Child* 1997; 76:F43-F 46.
23. Kawadia V, Greenough A, Dimitriou G, Hooper R. Randomised trial of fluid restriction in ventilated very low birth weight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;83:F91-96. 2
24. Greenough A, Cheeseman P, Kawadia V, Dimitriou G, Morton M. Colloid infusion in the perinatal period and abnormal neurodevelopmental outcome in very low birth weight infants. *Eur J Pediatr* 2002;161:319-23.
25. Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 11: Neonatal resuscitation. *Circulation* 2000;102 (Suppl 1):I-343-I 358.
26. Carcillo JA, Davis AL, Zaritsky A. Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock. *JAMA* 1991; 266(9): 1242-5.
27. Giroir BP, Levin DL, Perkin RM. Shock. In: Levin D L, Morris FC eds. *Essentials of pediatric intensive care*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Churchill Livingstone, 1997: 280-301.
28. Nadel S, Munter C, Britto J, Levin M, Habib P. Albumin: saint or sinner? *Arch Dis Child* 1998;79:384-5.
29. Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care: Cardiovascular Care. Part 10: Pediatric advanced life support. *Circulation* 2000;102 (Suppl 1):I-291-I 342.
30. Gupta S, Tasker R. Does giving albumin infusion in hypoalbuminaemic children with oncological disease affect colloid osmotic pressure and outcome? *Arch Dis Child* 2002;86:380-1.
31. Vincent JL. The randomized controlled trial turns pro. *Intensive Care Med* 2002;28:1200-2.



## HEMOLITIČNA BOLEZEN PLODA IN NOVOROJENČKA

Irena Bricl

Ena najpomembnejših nalog transfuzijske medicine skupaj s porodničarji je preprečevanje, prepoznavanje in zdravljenje *hemolitične bolezni ploda in novorojenčka*.

Hemolitična bolezen ploda in novorojenčka (HBPN) nastane zaradi skrajšane življenjske dobe plodovih oziroma novorojenčkovih eritrocitov. Hemolizo sprožijo protitelesa v krvi nosečnice, ki prehajajo skozi posteljico v plodov krvni obtok in se vežejo na eritrocitne antigene, ki jih je plod podedoval od očeta.

Za hudo obliko hemolitične bolezni so najpogosteje odgovorna protitelesa anti-D. Poleg teh lahko povzročijo HBPN še številna druga protitelesa; najpogosteje so to protitelesa specifičnosti anti-A in anti-B, sledijo anti-K, anti-c, anti-E in anti-C protitelesa.

### Antenatalne imunohematološke preiskave

V patogenezi HBPN imajo pomembno vlogo vsaj trije dejavniki:

- **koncentracija eritrocitnih protiteles** v krvnem obtoku nosečnice, ki lahko prehajajo skozi posteljico;
- prisotnost **antigenov na plodovih eritrocitih**, proti katerim delujejo omenjena protitelesa;
- **imunski razkroj eritrocitov**, ki ga povzročijo ta protitelesa.

Klinično pomembna protitelesa so vedno imunoglobulini G in so reaktivna pri +37°C. Pri nosečnicah so se razvila ta protitelesa bodisi zaradi prejete transfuzije ali pa prejšnje nosečnosti.

Prepoznavanje teh protiteles je najpomembnejša naloga antenatalnega testiranja.

### Algoritem imunohematoloških preiskav med nosečnostjo in po porodu

**Vsaki nosečnici** je potrebno do 12. tedna nosečnosti določiti krvno skupino ABO in RhD ter ugotoviti navzočnost eritrocitnih aloprotiteles (ICT – indirektni Coombsov test).

**Pri vseh RhD negativnih nosečnicah** testiranje ICT ponovimo v 28. tednu nosečnosti. RhD negativnim nosečnicam, pri katerih nismo dokazali protiteles anti-D, vbrizgamo zaščitni odmerek imunoglobulina anti-D. ICT ponovno naredimo po porodu in določimo krvno skupino ABO in RhD ter direktni Coombsov test (DCT) pri vseh novorojenčkih, katerih matere so RhD negativne. Vsem RhD negativnim neimuniziranim otročnicam, ki so rodile RhD pozitivnega otroka, ponovno vbrizgamo zaščitni odmerek Ig anti-D.

**RhD pozitivnim nosečnicam** naredimo ICT samo enkrat, do 12. tedna nosečnosti, kasneje med nosečnostjo pa teh preiskav ne ponavljamo.

Kadar koli z ICT dokažemo navzočnost eritrocitnih aloprotiteles, je treba le-te identificirati (preiskavo imenujemo **specifikacija eritrocitnih protiteles**) in ovrednotiti njihov klinični pomen. Nadalje ugotovimo titer prisotnih protiteles in določimo njihovo agresivnost (**test ADCC - Antibody Dependent Cell Cytotoxicity**). Preiskavo za ugotavljanje titra protiteles ponavljamo vsake 4 tedne, kasneje (po 18.– 20. tednu nosečnosti) pa vsaka 2 tedna.

Na osnovi serijskih rezultatov titra protiteles in testa ADCC se porodničarji odločajo za dodatne preiskave, npr. ultrazvok, amniocentezo ali hordocentezo.

Iz vzorca plodovnice lahko določimo plodov status RhD, kar je pomembno predvsem pri nosečnicah z visokim titrom protiteles anti-D, dokazanih že v prejšnjih nosečnostih

oziroma pri nosečnicah, pri katerih je bila pri plodu opravljena intrauterina transfuzija ali izmenjalna transfuzija pri novorojenčku.

### **Klinično pomembna protitelesa med nosečnostjo**

Najpomembnejša protitelesa, ki lahko povzročijo zmerno do hudo obliko HBPN, so:

- v krvnoskupinskem sistemu Rh:	anti-D, anti-c, anti-C, anti-E, anti-e, anti-Ce, anti-C <sup>+</sup> ;
- v krvnoskupinskem sistemu Kell:	anti-K, anti-k;
- v krvnoskupinskem sistemu Duffy:	anti-Fy <sup>a</sup> ;
- v krvnoskupinskem sistemu Kidd:	anti Jk <sup>a</sup> .

Protitelesa, ki povzročijo **hudo obliko HBPN**, so **anti-D, anti-c in anti-K**.

HBPN zaradi protiteles anti-D je danes redka zaradi sistematične predporodne in poporodne zaščite vseh RhD- negativnih žensk.

Protitelesa anti-c pogosto najdemo tudi v kombinaciji s protitelesi anti-E. Samo protitelo anti-E ne povzroči tako hude oblike hemolitične bolezni kot takrat, kadar je prisotno v kombinaciji s protitelesom anti-c.

Če pri nosečnici odkrijemo protitelesa anti-c, anti-E, anti-Kell, je smiselno določiti ustrezne eritrocitne antigene pri partnerju. Če pri partnerju ne dokažemo eritrocitnega antigena, proti kateremu delujejo protitelesa v krvi nosečnice, se HBPN ne bo razvila. Zahtevo po testiranju partnerja naj poda izbrani ginekolog.

Protitelesa anti-K pogosto povzročajo hudo obliko hemolitične bolezni. Anemijo povzroči supresija eritropoeze s protitelesi anti-K. Zato titri protiteles anti-K niso dobri kazalci hemolitične bolezni. Določitev plodovega statusa Kell je dobrodošla predvsem takrat, ko je partner heterozigot (Kk). Genotipizacijo lahko opravimo iz vzorca plodovnice ali iz vzorca plodove krvi.

Spektrofotometrično določanje koncentracije bilirubina prav tako ni dober kazalec razvoja hemolitične bolezni, kajti anemija je posledica hemolize plodovih eritrocitov in supresije eritropoeze.

Protitelesa, ki ponavadi ne povzročijo HBPN, so:

- anti Le <sup>a</sup> , anti-Le <sup>b</sup> , anti-Lu <sup>a</sup> , anti-P, anti-N, anti-Xg
- tako imenovana "high titre – low avidity" protitelesa

### **ABO HBPN - Hemolitična bolezen zaradi neskladnosti v krvnoskupinskem sistemu ABO**

Neskladnost v krvnoskupinskem sistemu ABO dokažemo v 2 % vseh rojstev. V skoraj vseh primerih ABO HBPN ima ženska krvno skupino 0, otrok pa krvno skupino A ali B. Huda oblika HBPN se razvije pri enem od 3000 rojstev. Blage oblike HBPN se razvijejo pri enem od 150 primerov. Značilno je, da v periferni krvi novorojenčka dokažemo številne sferocite. Pri novorojenčku ponavadi dokažemo pozitivni direktni Coombsov test (DCT). Fototerapija je potrebna v manj kot 5 % primerov, izmenjalna transfuzija pa le v posameznih primerih. ABO HBPN se ponavadi razvije že v prvi nosečnosti, klinična slika pa v naslednjih nosečnostih ni hujša, tako kot je to pravilo pri Rh D HBPN.

### **Imunoprofilaksa Rh D z imunoglobulinom anti-D**

Imunski odziv na antigen RhD lahko preprečimo z vbrizganjem imunoglobulina (Ig) anti-D. Vbrizganje Ig anti-D prepreči primarno imunizacijo, kadar je razmerje med protitelesi in eritrociti vsaj 20-25 µg protiteles / ml eritrocitov. Pri manjšem razmerju pride do imunizacije.

Neskladje med materino in otrokovo krvno skupino RhD (mati RhD-negativna in otrok RhD-pozitiven) se pojavi pri eni od desetih nosečnosti. Že prva nosečnost z RhD-pozitivnim in ABO skladnim otrokom sproži primarno imunizacijo pri 17 % RhD-negativnih žensk, če niso deležne imunoprofilakse Rh D.

Kljub doslednemu izvajanju imunoprofilakse po porodu se še vedno imunizira 1,6–1,9 % RhD-negativnih žensk. Vzrok za neuspeh preprečevanja imunizacije RhD je bodisi premajhne odmerke Ig anti-D ali pa prepozen vnos Ig anti-D. Slednje lahko pri večini nosečnic preprečimo, če vbrizgamo Ig anti-D v 28. tednu nosečnosti, kar imenujemo predporodna imunoprofilaksa RhD. Potem, ko je bila uvedena, se je pojavnost imunizacij znižala na 0,1 % RhD-negativnih žensk. Premajhnemu odmerku Ig anti-D se skušamo izogniti z določanjem količine plodovih eritrocitov v krvi RhD-negativne nosečnice oz. otročnice. Za določanje fetomaternalne krvavitve največ uporabljamo test Kleihauer-Betke (KBT) in pretočni citometer (PCM). Količino fetalne krvi je treba določiti pri vsaki RhD-negativni otročnici, ki je rodila RhD-pozitivnega otroka. Sprva so menili, da vbrizganje anti-D imunoglobulina RhD-negativni otročnici lahko škoduje RhD-pozitivnemu plodu. Kasneje so ugotovili, da je ta bojazen neupravičena. Če RhD-negativni nosečnici vbrizgamo 300  $\mu\text{g}$  Ig anti-D v 28. tednu nosečnosti, ga v plodovem krvnem obtoku ne dokažemo več od 30  $\mu\text{g}$ . Prenos Ig anti-D skozi posteljico je namreč zelo počasen.

Odmerki Ig anti-D, ki se uporabljajo v različnih državah, niso poenoteni. V Sloveniji velja, da vsaki RhD-negativni nosečnici vbrizgamo 300  $\mu\text{g}$  Ig anti-D v 28. tednu nosečnosti. Po porodu vbrizgamo vsaki RhD-negativni otročnici, ki je rodila RhD-pozitivnega otroka, 150  $\mu\text{g}$  Ig anti-D ter določimo količino fetomaternalne krvavitve (FMK). Če dokažemo krvavitev, večjo od 15 ml, je treba tej otročnici vbrizgati ustrezen dodatni odmerek Ig anti-D.

Ob prekinitvi nosečnosti vbrizgamo 50  $\mu\text{g}$  Ig anti-D do 12. tedna nosečnosti, pri prekinitvah po 12. tednu nosečnosti pa 300  $\mu\text{g}$  Ig anti-D. Prav tako je treba Ig anti-D vbrizgati ob vseh zunajmaterničnih posegih in krvavitvah med nosečnostjo. Odmerek prilagodimo trajanju nosečnosti.

Stopnja imunizacij Rh D v Sloveniji je nizka in primerljiva z večino visoko razvitih držav. To smo dosegli s prilagajanjem strokovne doktrine najnovejšim spoznanjem s področja imunoprofilakse RhD, ki smo jo tudi uzakonili.

## Proizvodnja Ig anti-D

Ig anti-D je poliklonsko protitelo, pridobljeno iz plazme hiperimuniziranih dajalcev. V 95 % primerov so to RhD-negativne ženske, ki so se imunizirale med nosečnostjo. Trenutno poteka več študij, da bi omogočili proizvodnjo in uporabo učinkovitega monoklonskega imunoglobulina anti-D.

## REFERENCE

1. Napier JAF. Haemolytic Disease of the Newborn; In: Napier JAF. Handbook of Blood Transfusion Therapy. 2<sup>nd</sup> ed. Chichester. New York. Toronto. Brisbane. Singapore: John Wiley 8 series, 1995: 287-315
2. McCleary M, Roberts I. Prenatal and Childhood Transfusions. In: Murphy MF, Pamphilon DH. Practical Transfusion Medicine. Oxford: Blackwell Science, 2001: 87-107
3. Skupski DW, Wolf CFW, Buseel JB. Fetal and Perinatal Transfusion Therapy. In: Petz LD, Scott NS, Kleinman S, Spence RK, Strauss RG. Clinical Practice of Transfusion Medicine. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Churchill Livingstone, 1996:607-29
4. Vengelen-Tyler V. Perinatal Concerns in Transfusion Practice. In: Vengelen-Tyler V. Technical Manual. Bethesda: AABB, 1999: 495-512

## IZMENJALNA TRANSFUZIJA KRVI PRI ZLATENIČNIH NOVOROJENCIH

Borut Bratanič

### Uvod

Izmenjalna transfuzija krvi (ET) je urgenten poseg, s katerimi pri novorojencih nadomestimo določen volumen krvi s praviloma enakim volumnom ustrezne krvi dajalca. Cilj posega je odstraniti iz novorojenčevega krvnega obtoka škodljive snovi in izboljšati slabokrvnost zaradi morebitne hemolize.

ET je bila prvi ukrep, ki je pri Rh izoimunizaciji med materjo in plodom učinkovito preprečila hudo okvaro možganov (kernikterus, bilirubinsko encefalopatijo). Prvo poročilo o takem posegu je objavil A. P. Hart leta 1925, ko je opisal ET, ki jo je izvedel njegov kolega J. L. MacDonald v Torontu (Hospital for Sick Children) pri novorojenčku, ki je bil rojen 18. decembra 1924. Tedaj je dr. MacDonald » ... eksangviniral tristo mililitrov krvi iz sprednje fontanele in hkrati dal transfuzijo 335 ml krvi v notranjo veno safeno na levem gležnju«. Oba posega sta potekala hkrati. Naslednje jutro je bila pri novorojenčku zlatenica občutno manj izražena. Deček je poseg preživel in se je kasneje normalno razvijal brez znakov kernikterusa (1).

Po Landsteinerjevem odkritju Rh-faktorja (2) je približno 20 let po prvem objavljenem opisu ET hematolog Wallerstein uvedel izvajanje ET z odvzemanjem krvi iz sagitalnega sinusa ter transfundiranjem Rh-negativne krvi v periferno veno novorojenca (3). Daimond in kolegi pa so prvi uporabili za ET plastične katetre, ki so jih uvajali v umbilikalno veno. To je bil postopek, ki je tedaj postal dovolj varen za široko splošno uporabo (4) in ga že leta uspešno uporabljamo tudi na našem oddelku (5).

V tabeli 1 je za zadnjih 10 let prikazana pogostnost različnih indikacij za ET na Neonatalnem oddelku Pediatrične klinike v Ljubljani.

Tabela 1.

Pogostnost in indikacije za ET na Neonatalnem oddelku Službe za neonatologijo, Pediatrične klinike, KC Ljubljana, v zadnjih 10 letih. (Vir: letna poročila o delu Neonatalnega oddelka).

Indikacije	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	Skupaj
ABO alosenzibil.	8	11	10	5	10	11	7	9	4	7	82
Hyperbilirubin.	3	7	6	3	/	4	3	/	2	5	33
Rh isosenzibilisat.	2	3	2	4	3	1	/	4	/	/	19
Sepsis	5	1	1	1	1	1	1	1	/	1	13
Nedon. in zlat.	2	/	2	1	1	/	/	/	/	/	6
Spherocytosis	1	/	1	2	/	/	/	/	/	/	4
Polycytaemia	2	/	/	2	/	/	/	/	/	/	4
Resorb. hematom.	/	/	/	/	1	/	/	/	/	/	1
Skupaj	23	22	22	18	16	17	11	14	6	13	162

V zadnjih 10 letih smo največkrat uporabili ET pri hudi hiperbilirubinemiji zaradi ABO alosenzibilizacije med materjo in otrokom. Z uspešnim preprečevanjem Rh izosenzibilizacije je ta nekoč najpogostejša indikacija sedaj pri nas šele na tretjem mestu. Iz tabele je tudi očitno upadanje skupnega letnega števila posegov, kar je opaziti tudi v drugih razvitih državah, kjer kakor pri nas za uspešno zmanjševanje hiperbilirubinemije pri novorojencih vse več uporabljajo fototerapijo (6).

Čeprav je bila ET sprva namenjena zdravljenju hude anemije in hiperbilirubinemije predvsem pri Rh inkompatibilnosti med materjo in njenim plodom, je kasneje prišlo do širjenja indikacij, kot je razvidno tudi iz naših izkušenj in tabele I (sepsa, policitemija).

Skupni cilj pri vseh novejših indikacijah za poseg je hitro odstranjevanje endogenih ali eksogenih škodljivih snovi ali povzročiteljev iz krvnega obtoka novorjencev. Tako v strokovni literaturi poročajo o uporabi ET pri zdravljenju ostalih hudih hemolitičnih stanj, kot je npr. bolezen srpastih celic (7). Razen ob zapletenih septičnih stanjih uporabljajo ET tudi pri hudih okužbah s plazmodijem in babesio (8). ET uporabijo tudi pri zastrupitvi s fenobarbitionom (9) ali s svincem (10). Pri ekstremni nedonošenosti je pogost zaplet ne-oligurična hiperkaliemija, ki jo je ob ostalih načinih zdravljenja možno zdraviti tudi z ET (11). Z ET so zdravili akutno presnovno odpoved pri boleznih javorovega sirupa (12), in (ob kemoterapiji) tudi kongenitalno levkemijo pri Downovem sindromu (13). Kot dodatni terapevtski ukrep je bila ET uporabljena pri prirojenem pomanjkanju faktorja V (14) in pri trombotični trombocitopenični purpuri (15).

### **Terapevtski cilji ET**

Ob hitrem zmanjševanju hiperbilirubinemije so dodatni cilji posega še štirje:

- a) odstranitev s protitelesi prekritih eritrocitov, ki so vir dodatnega nastajanja bilirubina;
- b) zdravljenje anemije (kadar je prisotna);
- c) odstranitev materinih protiteles iz krvi novorojenca;
- č) odstranitev ostalih strupenih produktov hemolize.

Učinkovitost ET je odvisna od deleža zamenjane krvi. Pri donošenem novorojenčku je ocenjena telesna količina krvi približno 85 ml/kg tel. teže. Celotnega volumna krvi brez nevarnosti za novorojenčka ni mogoče niti ni potrebno zamenjati. Pri metodi »povleci – potisni«, ko poteka ET skozi umbilikalni kateter, z zamenjavo dvojnega volumna krvi (170 ml/kg tel. teže) odstranimo približno 85 odstotkov otrokovih rdečih krvničk (16).

Čeprav z dvojnimi volumni zamenjave krvi odstranimo 85 odstotkov otrokovih eritrocitov, pa ob tem iz novorojenčevega telesa odstranimo le 25 odstotkov celotne količine bilirubina. Veliko bilirubina se veže v tkivih, od koder postopoma prehaja nazaj v krvni obtok.

Tako so ravni koncentracije bilirubina v krvnem obtoku po posegu na približno 60 odstotkih ravni bilirubina pred posegom. Kasneje se vzpostavlja novo ravnovesje med tkivno in krvno ravni bilirubina, ki je na približno 70 do 80 odstotkih ravni pred ET.

Uravnovešanje koncentracij poteka hitro in je zaključeno že po 30 minutah. Zato so pričeli izvajati »dvo stopenjsko« izmenjevanje krvi, ko so ET z dvojnimi volumni krvi na polovici prekinili za 30 minut. V tem času naj bi prišlo do prehoda bilirubina iz tkiv v krvni obtok in ET naj bi postala učinkovitejša pri odstranjevanju bilirubina iz telesa. Meritve pred in po posegu so to trditev podprle (17), kljub temu pa tega načina ET niso veliko uporabljali.

### **Tehnika in postopanje pri ET**

ET poteka običajno skozi kateter premera 5 ali 8 Fr, ki ga pod strogimi sterilnimi kavtelami uvedemo v umbilikalno veno, kot je bilo opisano že pred desetletji (4). Izmenjava otrokove krvi z dajalčevo poteka z 20 mililitrsko brizgalko po metodi »povleci – potisni«. Najprej otrokovo kri skozi plastični umbilikalni kateter aspiriramo (10 do 20 ml) in jo nato z obratom 4 smernega ventila, ki je nameščen na brizgalki odbrizgamo v plastični zbiralnik. Nato iz plastenke dajalčevo kri aspiriramo (10 do 20 ml) ter jo počasi, po istem umbilikalnem katetru vbrizgamo v otroka.

Druga možnost za izvedbo ET je transfuzija krvi skozi umbilikalni kateter v umbilikalno veno in hkrati odzemanje otrokove krvi skozi umbilikalni arterijski kateter. Transfuzijo v umbilikalno arterijo odsvetujejo zaradi teoretične nevarnosti aortnega retrogradnega toka krvi, ki bi lahko povzročil prefuzijo možganov s hipoksično in acidotično krvjo dajalca (18).

Kri za ET naj bo sveža (< 72 ur od odvzema), konzervirana s CPD ali ACD, brez antigenov ob imunski hemolitični boleznini ter navzkrižno preizkušena z otrokovo krvjo. Čeprav je reakcija »presadka zoper gostitelja« pri ET zelo redka, pa posebno pri nedonošenčkih priporočajo pred posegom obsevanje krvi. Dajalčevo kri je potrebno delno koncentrirati, ker kri odraslih nima zadostne koncentracije hemoglobina v primerjavi s krvjo novorojencev (Tabela 2).

**Tabela 2.**

Normalne vrednosti hemoglobina (Hb) in hematokrita (Htc) pri nedonošenčkih in donošenih novorojenčkih (modif. po 19).

Vrednost	Gestacijska starost						
	28 ted.	34 ted.	Popkovna kri	1. dan	3. dan	7. dan	14. dan
Hb (g/L)	145	150	168	184	178	170	168
Htc (%)	45	47	53	58	55	54	52

Kri za ET mora biti pred posegom ogreta na telesno temperaturo v ustreznem grelcu.

Postopek izmenjave poteka počasi. Priporočena hitrost enega cikla (odvzem, odstranjevanje in vbrizganje enake količine krvi) je 5 do 10 ml/kg tel. teže otroka v treh minutah. Ob tem traja celotna dvojna izmenjava krvi od ene do dveh ur. Pri tej hitrosti je poseg varen in učinkovit. Prehitro izmenjevanje krvi lahko povzroči neugodne hemodinamske posledice, ki se kažejo kot velika nihanja krvnega tlaka (20). Taka hemodinamika pa lahko neugodno vpliva na krvni pretok v možganih in v prebavilih.

Med ET je pri otroku potrebno neprekinjeno spremljati vitalne znake (pulz, dihanje, SaO<sub>2</sub>, krvni tlak, telesno temperaturo).

Približno pri 5 odstotkih sicer zdravih novorojenčkov se bo med ET pojavila simptomatska hipokalcemija, zato na vsakih 100 ml zamenjane krvi intra vensko dodajamo kalcijev glukonat. Kljub dodajanju pa na ionizirani kalcij ne moremo veliko vplivati (21). Dodajanje kalcija mora biti počasno zaradi nevarnosti nastanka bradikardij ali srčnega zastoja pri prehitrem dajanju zdravila. Ob simptomatski hipokalcemiji je priporočljivo začasno zaustaviti postopek ET. Raven kalcija v krvi se postopoma normalizira, ko se citrat, ki je dodan dajalčevi krvi (in veže nase kalcij v krvi), razgradi v jetrih otroka.

Dodajanje albumina otroku pred ali med ET bistveno ne izboljša terapevtskih učinkov posega (22).

### Možne nevarnosti pri ET

Med in po posegu so možni številni zapleti. Ti so lahko kardiovaskularni, hematološki, gastrointestinalni, biokemični in okužbe. Tabela 3.

**Tabela 3.** Seznam možnih zapletov pri ET (18).

Kardiovaskularni	Aritmije
	Srčni zastoj
	Volumska preobremenitev
	Zračna embolija ali embolija s strdkom
	Tromboza
	Vazospazem

<b>Hematološki</b>	Srpaste celice (v dajalčevi krvi)
	Trombocitopenija
	Krvavitve (prevelika doza heparina v dajalčevi krvi)
	Reakcija presadka zoper gostitelja
	Mehanične ali termične poškodbe dajalčevih celic
<b>Gastrointestinalni</b>	Nekrotizantni enterokolitis
	Perforacija črevesa
<b>Biokemični</b>	Hiperkaliemija
	Hipernatremija
	Hipokalcemija
	Hipomagnezemija
	Acidoza
	Hipoglikemija
<b>Okužbe</b>	Bakteriemija
	Virusne okužbe (hepatitis, CMV)
	Malarija
<b>Mešani</b>	Hipotermija
	Perforacija umbilikalne vene
	Apnoe
	Izguba učinkovin iz obtoka

Umrljivost, povezana z ET, je na splošno med 0,3 in 0,95/100 posegov. V naši deset letni seriji pri 162 posegih ni bilo smrtnih izidov, med ostalimi zapleti smo pri 8 (4,9%) pacientih ugotavljali bradikardijo (pulz med 90 in 110/min) ter slabše oscilirajočo srčno akcijo na kardiorespirografu, ki je trajala od 4 do 12 ur po ET in je pri vseh spontano prenehala. Pri dveh bolnikih ni bilo mogoče uvesti katetra v umbilikalno veno in je bila pred posegom potrebna kirurška priprava vene za ET.

Podatki obsežnejših študij o morbiditeti povezani z ET navajajo, da zaradi posega zbolijo v povprečju 6,7 odstotka otrok (23). V novejšem času postaja poseg manj pogost in teoretično se zato tudi izurjenost operaterjev zmanjšuje. Torej bi bilo možno v zadnjih letih pričakovati več zapletov. V novejših virih ugotavljajo, da je bilo po ET pri 25 resno bolnih novorojencih obravnavanih na dveh ameriških intenzivnih neonatalnih enotah v letih med 1980 in 1995, najmanj 12 odstotkov hudih zapletov. Smrtnost zaradi posega je bila pri isti skupini 8 odstotna (24). Pogostejši resni zapleti so bili: simptomatska hipokalcemija, krvavitev zaradi trombocitopenije, zapleti s strani katetra ter apnoe in bradikardija, zaradi katerih je bilo potrebno novorojenca oživljati. Zato avtor priporoča izvajanje posega v ustanovah, kjer je vse pripravljeno za takojšnje zdravljenje zapletov, ki lahko resno ogrozijo zdravstveno stanje ali življenje otrok (24).

Eden najresnejših zapletov je nekrotizantni enterokolitis (NEC), kjer etiologija še vedno ni popolnoma jasna. Vzrok bi lahko bila ishemija črevesa ob kongestiji portalnega venskega sistema med injiciranjem bolusov krvi v umbilikalni kateter (25). Obenem pa, posebno ob prehitrem izmenjevanju krvi, lahko pride tudi do znatnega zmanjševanja arterijskega tlaka v splanhničnem področju (20).

Ob ostalih omenjenih zapletih pa lahko med ET, čeprav izjemno redko, pride tudi do prenosa virusov iz krvi dajalca v otroka. Podatkov za našo državo nimamo, v Združenih državah Amerike pa je ocenjeno tveganje za prenos virusov s transfuzijo v letih 1991 do 1993: za HIV 1:493.000 testiranih transfuzijskih enot (95-odstotni interval zaupanja 202.000 do 2.778.000), za humani T-celični limfotropni virus (HTLV) 1:641.000 (256.000 – 2.000.000), za virus hepatitisa C (HCV) 1:103.000 (28.000 – 288.000), za virus hepatitisa B (HBV) 1:63.000 (31.000 – 147.000) (26).

Čeprav se zapletom navedenim v tabeli 3 ni mogoče docela izogniti, pa so znatno redkejši, če poseg izvajajo izkušeni operaterji v neonatalnih enotah za intenzivno nego ali terapijo, kjer je možno strokovno natančno opraviti poseg in stalno spremljati bolnikovo stanje pred, med in po posegu.

## LITERATURA

1. Hart AP. Exanguination transfusion in a newborn infant in 1925. *J Pediatr* 1948; 32: 760.
2. Landsteiner K, Weiner AS. An agglutinable factor in human blood recognizable by immune sera for Rhesus blood. *Proc Soc Exper Biol Med* 1940; 43: 223.
3. Wallerstein H. Treatment of severe erythroblastosis by simultaneous removal and replacement of the blood of the newborn infant. *Science* 1946; 103: 583-4.
4. Diamond LK, Allen FH, Thomas WO. Erythroblastosis fetalis. VII. Treatment with exchange transfusion. *N Engl J Med* 1951; 244: 39-40.
5. Bratanič B, Sever M. Umestnost izmenjalne transfuzije krvi. *Zdrav Vestn* 1986; 55: suppl I: 17 - 22.
6. Bratanič B. Fototerapija hiperbilirubinemije v neonatalnem obdobju. *Med Razgl* 1988; 27: 115 - 28.
7. Danielson CF. The role of red blood exchange transfusion in the treatment and prevention of complications of sickle cell disease. *Ther Apher* 2002; 6: 24-31.
8. Powell VI, Grima K. Exchange transfusion for malaria and babesia infection. *Transfus Med Rev* 2002; 16: 239-50.
9. Sancak R, Kucukoduk S, Tasdemir HA, Belet N. Exchange transfusion treatment in a newborn with phenobarbital intoxication. *Pediatr Emerg Care* 1999; 15: 268-70.
10. Hamilton S, Rothenberg SJ, Khan FA, Manalo M, Norris KC. Neonatal lead poisoning from maternal pica behavior during pregnancy. *J Natl Med Assoc* 2001; 93: 317-9.
11. Mildemberger E, Versmold HT. Pathogenesis and therapy of non-oliguric hyperkalemia of the premature infant. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 415-22.
12. Yoshino M, Aoki K, Akeda H, Hashimoto K, Ikeda T, Inoue F, Ito M, et al. Management of acute metabolic decompensation in maple syrup urine disease: a multi-center study. *Pediatr Int* 1999; 41: 132-7.
13. Fernandez MC, Weiss B, Atwater S, Shannon K, Matthay KK. Congenital leukemia: successful treatment of a newborn with (5;11)(q31;q23). *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; 21: 152-7.
14. Lee WS, Chong LA, Begum S, Abdullah WA, Koh MT, Lim EJ. Factor V inhibitor in neonatal intracranial hemorrhage secondary to severe congenital factor V deficiency. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23: 244-6.
15. Piastra M, Curro V, Chiaretti A, Viola L, Tortorolo L, Polidori G. Intracranial hemorrhage at the onset of thrombotic thrombocytopenic purpura in an infant: therapeutic approach and intensive care management. *Pediatr Emerg Care* 2001; 17: 42-5.
16. Veall N, Mollison PL. The rate of red cell exchange in replacement transfusion. *Lancet* 1950; 2: 792-7.
17. Valaes T. Bilirubin distribution and dynamics of bilirubin removal by exchange transfusion. *Acta Paediatr* 1963; 52, suppl 149: 1-115.
18. Watchko JF. Exchange transfusion in the management of neonatal hyperbilirubinemia. In: Maisels MJ, Watchko JF, editors. *Neonatal jaundice*. Overseas Publishers Association, Amsterdam: 2000. p. 169-76.
19. Klaus MH, Fanaroff AA. Care of the high-risk neonate. WB Saunders, Philadelphia: 2001. p. 574.
20. Aranda JV, Sweet AY. Alterations in blood pressure during exchange transfusion. *Arch Dis Child* 1977; 52: 545-8.
21. Maisels MJ, Li TK, Piechocki JT, Werthman MW. The effect of exchange transfusion on serum ionized calcium. *Pediatrics* 1974; 53: 683-6.
22. Ruys JH, van Gelderen HH. Administration of albumin in exchange transfusion. *J Pediatr* 1962; 61: 413-7.
23. Keenan WJ, Novak KK, Sutherland JM, Bryla DA, Fetterly KL. Morbidity and mortality associated with exchange transfusion. *Pediatrics* 1985; 75 (suppl): 417-21.
24. Jackson JC. Adverse events associated with exchange transfusion in healthy and ill newborns. *Pediatrics* (online) 1997; May, 99: E7, dosegljivo na URL: <http://www.pediatrics.org>
25. Touloukian RJ, Kadar A, Spencer RP. The gastrointestinal complications of neonatal umbilical venous exchange transfusion. A clinical and experimental study. *Pediatrics* 1973; 51: 36-43.
26. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. The risk of transfusion-transmitted viral infections. *N Engl J Med* 1996; 334: 1685-90.



# INTRAUTERINA TRANSFUZIJA

Tončka Završnik, Vasilij Cerar

## Uvod

Bolezen novorojenčka s hidropsom, zlatenico in anemijo so najprej prepoznali kot eno bolezen leta 1932. Levin s sodelavci je leta 1941 odkril vzrok anemije, ko so odkrili rhesus (Rh) protitelesa le na rdečih krvničkah prizadetih novorojenčkov. Sedem let pozneje je Chown dokazal transplacentarno fetomaternalno krvavitev kot vzrok za izoimunizacijo matere. Leta 1961 je postala hemolitična anemija prva ozdravljiva bolezen ploda, ko je Liley ugotovil potek bolezni in nato uspešno zdravil obolele plodove z intraperitonealno transfuzijo krvi. Preventivno imunizacijo Rh negativnih oseb z Rh pozitivnimi protitelesi je uvedel Freda leta 1964. Leta 1984 je Rodeck s sodelavci dosegel visoko preživetje hidropičnih plodov z intravaskularno transfuzijo.

Kljub tem pomembnim odkritjem in zdravljenjem pa ostaja hemolitična bolezen ploda resna bolezen in sodi le v roke specialista za fetomaternalne bolezni.

## Incidenca

Hemolitična bolezen novorojenčkov zaradi Rh D izoimunizacije je bila nekoč med poglavitnimi dejavniki za perinatalnoubolevnost in umrljivost. Danes je dajanje hiperimunega gamaglobulina proti Rh D pomembno znižalo prevalenco bolezni in zdaj znaša en do šest primerov na 1000 živorojenih otrok.

Stopnja resnosti hemolitičnega bolezni ploda niha in sicer: od nobenih znakov ob rojstvu do fetalnega hidropsa in intrauterine smrti ploda, lahko že v 17. tednu nosečnosti.

Brez kakršnega koli zdravljenja 45–50% otrok nosečnic z izoimunizacijo nima znakov anemije ob rojstvu ali je ta zelo blaga, 25–30% ima neko stopnjo hepatosplenomegalije, zmerno anemijo in zlatenico, ki se hitro razvije v prvih 24 urah življenja. Če ni pravičnega zdravljenja (izmenjalna transfuzija), nastopi možganska okvara-kernikterus, ki lahko povzroči smrt ali pa težko prizadetost (gluhost, spastičnost, horeoatetoza).

Preostalih 20–25% plodov razvije hidrops in običajno umre v maternici ali v neonatalnem obdobju, če ni primernega zdravljenja.

V polovici teh primerov se hidrops razvije od 18. – 30. tedna nosečnosti.

Najpogosteje gre za izoimunizacijo anti D, vendar je zaradi razširjene imunoprofilakse in manjšega števila porodov ta postala sorazmerno manj pogosta. Do izraza prihajajo drugi antigeni, ki lahko povzročijo razvoj hemolitične bolezni ploda. Ti so:

Glavni razlog za nastanek drugih protiteles je transfuzija krvi. Po transfuziji se pri 1–2% prejemnikov razvijejo atipična protitelesa. Nekatera teh so anti C, anti E in anti Kell, ki lahko povzročijo resno hemolitično bolezen in intrauterino smrt ploda. Zdravijo se tako kot anti D izoimunizacija.

## Patofiziologija hemolitične bolezni ploda in novorojenčka

V nosečnosti z eritrocitno izoimunizacijo prestopajo materina hemolitična protitelesa skozi placento in se vežejo na plodove eritrocite, ki nato razpadajo v fetalnem retikulo-endotelijskem sistemu. Pri zmerni do srednje resni bolezni kompenzacijsko poraste intramedularna hematopoeza, v zelo resnem obolenju pa se ponovno vzpostavi ekstramedularna eritropoeza. Rh D izoimunizacijo lahko preprečimo z ante- in postnatalno imunoprofilakso.

**Izoimunizacija matere** nastane ob stiku s tujimi eritrocitnimi antigeni, ki jih je plod podedoval po očetu. Primarni imunski odgovor na antigen D nastane v času od 6

tednov do 12 mesecev. Običajno je slab, sestavljajo ga pretežno IgM protitelesa, ki ne prehajajo skozi placento. Tako v prvi nosečnosti običajno ni velikega tveganja za razvoj hemolitične bolezni.

Naslednja izpostavljenost antigenu sproži anamnestični odgovor, ki je hiter in pretežno s protitelesi IgG, ki prehajajo skozi placento. Bowman je opazoval dolžino časa med prvim in ponovnim stikom z antigenom in ugotovil, da se z večjim časovnim presledkom poveča tudi odziv s povečano količino antigena in povečano vezljivostjo z eritrociti.

Ti dejavniki povečujejo tveganje resnosti obolenja ploda.

**Fetalna hematopoeza** poteka v treh, prekrivajočih se fazah, ki ustrezajo glavnemu hematopoetičnemu organu: mezoblastna, hepatalna in mieloična.

Eritropoeza se prične v rumenjakovem mehurčku 21. dne embriogeneze, nadaljuje se v jetrih in v 16. tednu gestacije v kostnem mozgu. Zmanjšan prispevek jeter označuje upad števila cirkulirajočih eritroblastov.

Srednja vrednost fetalnega hemoglobina linearno raste med gestacijo – od 10 g/dl v 16 tednu na 15 g/dl v 40. tednu. Nosečnost z eritrocitno izoimunizacijo skrajša življenjsko dobo eritrocitov, ker so prekriti s protitelesi in v retikuloendotelialnem sistemu propadejo. V nasprotju z antigeni ABO je antigen Rh dobro razvit že 30. dan gestacije.

### **Razvoj hemolitične bolezni**

Materina protitelesa se vežejo na eritrocitne antigene ploda in eritrociti razpadajo v sistemu RES hitreje kot normalno. Reakcija prizadetega ploda je povsem različna glede na količino in vrsto protiteles, vezljivosti protiteles, učinkovitosti prehoda skozi placento, materinih antigenov HLA, zrelosti in učinkovitosti sistema RES. Anemija ploda se lahko razvije v nekaj mesecih. Eritropoetin je povišan, eritropoeza lahko nastane kjer koli v fetoplacentarni enoti. Povečani sta vranica in jetra. V obtok vstopajo nezreli, nukleirani eritrociti, od tod tudi ime eritroblastosis fetalis.

Vse posledice za plod so povezane z anemijo. Blago anemijo plod dobro prenaša. Ko pa se anemija slabša, nastopijo presnovne spremembe. Ker so eritrociti glavni fetalni pufer, se razvije metabolična acidemija in poviša se laktat, ki pa se prečisti s prehodom krvi skozi placento. Plod kompenzira anemijo s hiperdinamično cirkulacijo kot posledico zmanjšane viskoznosti krvi ter s periferno vazodilatacijo zaradi nižje oksigenacije. V skrajni anemiji, ko pade fetalni hemoglobin pod 6 g/dl, se razvije hidrops ploda. Ta nastane kot posledica portalne hipertenzije zaradi infiltriranja jeter z eritropoetskim tkivom in hipoproteinemije zaradi motene sinteze proteinov. Nastopi dekompenzacija kardiovaskularnega sistema in hidropičen plod umre.

Zmerna anemija je deficit hemoglobina za 2-4 SD, ena SD je približno 1,2 g/dl. Resna anemija pa je nad 4 SD deficita hemoglobina.

### **Napovedovanje anemije ploda**

Resnost hemolize plodovih eritrocitov lahko napovedujemo na več načinov:

- anamneza predhodno prizadetih nosečnosti,
- raven hemolitičnih protiteles v materini krvi,
- koncentracija bilirubina v plodovnici,
- ultrazvočne spremembe videza ploda in placente,
- spremenjen zapis CTG,
- spremembe v hitrosti pretoka krvi v plodovem obtoku, merjenega z doplerjem.

## 1. Anamneza

Bolezen je progresivno bolj izražena v vsaki naslednji nosečnosti z RhD pozitivnim plodom.

2. Raven hemolitičnih protiteles je bila glavna metoda za ugotavljanje stopnje anemije. Indirektni Coombsov test je v povezavi z anemijo. Če je  $< 1/32$ , gre lahko za zmerno anemijo. Obstaja pa širok razpon rezultatov, ker je stopnja anemije odvisna od individualnih variacij prehoda protiteles skozi placento, ekspresije antigenov na eritrocitih ter fetalne eritropoeze v odgovor na anemijo. Kordocentezo bi morali napraviti pri vrednosti protiteles nad  $1/128$  ali višini protiteles nad  $15 \text{ IU/ml}$ .

3. Koncentracija bilirubina v plodovnici, dobljena z amniocentezo, je posredno povezana s stopnjo anemije. Vendar pa ta metoda ne daje bolj prepričljivih rezultatov kot ostale neinvazivne metode. V 2-3% je vrednost netočna.

Nevarnost amniocenteze je v povzročitvi dodatne senzibilizacije. Prav tako podatki o spektrofotometrijsko določeni koncentraciji bilirubina slabo korelirajo stežo hemolize v 2/3 nosečnosti, bolje pa v 3/3. Prav tako ta metoda ni primerna za ugotavljanje anemije v izoimunizaciji na antigene Kell.

4. Ultrazvočne spremembe ploda in placente so naslednje: povečana debelina placente, povečan obseg plodovega abdomna, hidramnij, hiperehogeno črevo, tekočina v osrčniku in trebušni votlini. Posamezne spremembe govorijo za anemijo ploda, ne moremo pa oceniti stopnje anemije. Jasno je ugotovljeno le, da je plod z ultrazvočno vidnimi znaki hidropsa vedno hudo anemičen, v odsotnosti hidropsa pa ni prepričljivih ultrazvočnih znakov, ki bi lahko ločili zmerno od hude anemije.

5. CTG zapis hudo anemičnega ploda je v visoki korelaciji s sinusoidno krivuljo. Zmerno anemičen plod pa ima lahko ali povsem normalno krivuljo CTG ali patološko krivuljo - decelerativno ali nereaktivno.

6. Doplerjeva analiza pretokov krvi

Neinvazivna metoda za študij fetalnega obtoka je pomembna za odkrivanje hemodinamskih sprememb v prilagoditvi ploda na anemijo. Impedanca toka krvi v uterini in umbilikalni arteriji je normalna, povečana pa je hitrost krvi v posameznih plodovih žilah. Od vseh preiskav za napovedovanje anemije ploda je z doplerjem dokazana hiperdinamična cirkulacija najbolj natančna.

## Nadzor nosečnosti za odkrivanje in zdravljenje izoimunizacij

V Sloveniji se je zaradi dobre Rh D-imunoprofilakse zelo zmanjšalo število izoimuniziranih nosečnic (od 20% testiranih Rh D negativnih nosečnic leta 1960 na 0,01% v letu 1998). Vsaki nosečnici ob prvem pregledu določimo krvno skupino, Rh-faktor in ICT (indirektni Coombsov test) za prisotnost iregularnih protiteles. Imunoprofilakso izvajamo med nosečnostjo pri neimuniziranih nosečnicah ob krvavitvi, invazivnih diagnostičnih postopkih in v 28. tednu nosečnosti ter po porodu RhD-pozitivnega otroka.

Če se pojavi izoimunizacija, imunoprofilaksa ni več možna. Takšna nosečnica sodi k specialistu za fetomaternalno medicino.

V prvi nosečnosti z izoimunizacijo redno kontroliramo titer protiteles in ultrazvočno nadzorujemo plod. Ob porastu titra protiteles ali ob ultrazvočnih znakih za anemijo ploda se odločamo za invazivno diagnostiko (serijske amniocenteze za določanje fetalnega bilirubina ali za kordocentezo).

Kadar ima nosečnica že v anamnezi prizadet plod ali novorojenčka, titri protiteles niso več uporabni kot presejalni testi. Če je oče ploda heterozigot, je zdaj možno določiti plodovo krvno skupino z metodo molekularne biologije- s polimerazno verižno reakcijo (PCR) iz celic v plodovnici, pa tudi iz DNA plazme. V Sloveniji smo prvič napravili amniocentezo za določitev plodovega Rh-D genotipa s PCR leta 1996, preiskava je bila napravljena v Amsterdamu. Zdaj tudi v Sloveniji na Zavodu za transfuzijsko medicino v Ljubljani opravljajo to preiskavo.

Trenutno tam poteka raziskovalna naloga za razvoj metod za določanje RhD-genotipa ploda iz periferne krvi nosečnice.

Glavna cilja nadzora nosečnice z izoimunizacijo sta:

- predvideti, kateri plod bi lahko bil resno prizadet, in v kateri višini nosečnosti se bi razvil hidrops ali grozi smrt ploda
- drugi cilj je pravočasno korigirati anemijo ploda z intrauterinimi transfuzijami in sprožiti porod v optimalnem času.

## **Zdravljenje**

### **Intraperitonealna transfuzija**

V 60. letih so z intraperitonealno transfuzijo pod RTG kontrolo poročali o 24 - 54 odstotnem uspehu. Visoki so bili s posegom povezani zapleti (25%). Hidropični plodovi so slabo resorbirali kri iz trebušne votline in niso preživel. Ko so uvedli posege pod kontrolo ultrazvoka, se je tehnika transfuzije izboljšala.

Intraperitonealno se transfundirajo koncentrirani eritrociti in kri se resorbira v obtok preko limfatičnih poti, za kar so potrebni dihalni gibi, ki pa jih hidropičen plod skoraj nima. Zato je uspeh transfuzije slab. Volumen potrebne krvi za transfuzijo se izračuna po Bowmanovi formuli in je kompromis med količino potrebne krvi za korekcijo anemije in količino krvi, ki jo lahko varno vbrizgamo v intraperitonealno votlino.

$$\text{Bowmanova formula: Volumen} = (\text{tedni gestacije} - 20) \times 10 \text{ ml}$$

Dnevno se resorbira 10% vbrizgane krvi.

Pomanjkljivosti postopka so številne: počasna resorpcija, velika nevarnost poškodb, nevarnost prevelikega intraperitonealnega tlaka in obstrukcija venskega priliva. Edina prednost je tam, kadar je intravaskularni dostop zelo otežen, to je pri nizki gestaciji.

V Sloveniji smo delali intraperitonealne transfuzije od leta 1984 do 1994. V Porodnišnici Ljubljana smo izvedli zadnjo intraabdominalno transfuzijo leta 1994.

### **Intravaskularna transfuzija**

Prve intravaskularne transfuzije so bile narejene v 60. letih z direktno intravaskularno transfuzijo po uterotomiji s slabimi rezultati. V 80. letih so bili posegi narejeni s pomočjo fetoskopa, z napredkom tehnologije pa z ultrazvočno kontrolo s kordocentezo v umbilikalno ali hepatično veno.

Ker so ti postopki zelo zahtevni in potrebujejo sodobno ultrazvočno napravo in izkušeno ekipo ter najmanj 10 posegov letno, je zaradi vse redkejše indikacije za intrauterino transfuzijo v Sloveniji premalo primerov za ustrezno sodobno zdravljenje. V zadnjih 10 letih je bil pri 3 mrtvorojenih plodovih vzrok smrti Rh izoimunizacija – v enem primeru kot reakcija na pozno amniocentezo in porasta titrov protiteles na 1:524.288, v dveh primerih pa po intrauterini transfuziji pri isti nosečnici v dveh zaporednih nosečnostih.

V centrih z dovolj posegi in izurjeno ekipo je poročano preživetje po intrauterini transfuziji več kot 85%, v prisotnosti hidropsa je preživetje slabše. Zato smo sprejeli odločitev, da pošiljamo težje pacientke na intrauterino transfuzijo v tujino. V zadnjih 5 letih je bila pri 5 nosečnicah postavljena indikacija za intrauterino transfuzijo, od tega pri eni nosečnici v dveh nosečnostih.

### **Indikacije za IUT**

Intrauterina transfuzija je ob odsotnosti hidropsa ploda upravičena edino ob dokazani težji anemiji ploda (Ht pod 30% za gestacijo). Edina natančna metoda za določanje

resnosti anemije je jemanje vzorca plodove krvi s kordocentezo in določanje koncentracije fetalnega hemoglobina. Ker lahko kordocenteza povzroči fetomaternalno krvavitev in porast koncentracije hemolitičnih protiteles pri materi, se lahko obolenje ploda poslabša. Zato so agresivni postopki rezervirani za pacientke s slabo anamnezo, za tiste z zelo visokim titrom protiteles, s sinusoidno krivuljo CTG ali s hiperdinamično cirkulacijo (hitrost pretoka krvi v arteriji cerebri medii - peak velocity- nad 2SD za gestacijo).

Pri nosečnicah s slabo anamnezo naj bi bila prva kordocenteza napravljena 10 tednov pred časom najbolj zgodnjega resnega zapleta v prejšnjih nosečnostih (smrt ploda ali novorojenčka).

### **Postopek IUT**

Pod kontrolo visoko ločljivega ultrazvoka se izbere mesto vboda, nato se z dolgo iglo debeline 20G do 26G s tehniko proste roke ali z vodilom napravi kordocenteza popkovne vene. Ponekod uporabijo lokalno anestezijo podkožja in miometrija. Za preprečitev fetalnih gibov in nevarnosti poškodb popkovnice uporabljajo nekateri centri nevromuskularne antagoniste (pankuronium).

Najprej se vzame vzorec plodove krvi za določitev fetalnega hemoglobina in se z iglo v žili določi koncentracija Hb. Če je ta pod normalnim območjem, se v žilo vbrizgajo prej obsevani, izprani sveži koncentrirani eritrociti RhD-negativne krvi, kompatibilne z materjo, s hitrostjo 10 ml/min. Količina potrebne krvi se izračuna iz normalnega povprečnega volumna krvi za določeno gestacijsko starost, koncentracije Hb ob začetku transfuzije, koncentracije Hb dajalčeve krvi in želene ciljne koncentracije. Ob koncu transfuzije naj bi bil Ht na 50 - 70% referenčne vrednosti, pri anemičnem plodu pa manj, do 25%.

Za IUT (intrauterino transfuzijo) uporabimo koncentrirane eritrocite s Ht 70-80. Kri z višjim Ht se zaradi visoke viskoznosti slabo meša s plodovo krvjo, kri z nižjim Ht pa predstavlja zaradi večjega volumna nepotrebno obremenitev plodovega obtoka.

Med transfuzijo je potrebno nadzirati utrip plodovega srca in tok krvi v žili. Ob koncu transfuzije se znova določi Ht plodove krvi.

Naslednje transfuzije so predvidene glede na osnovi fetalnega Hb ob koncu transfuzije in na osnovi opazovanj, da pada plodov hemoglobin za 0,3 g/dl na dan in Ht za 0,01/dan. Vendar se je potrebno odločati individualno, ker je razpon v vrednostih koncentracije hemoglobina širok. Transfuzija zavre eritropoezo, agresivnost protiteles je različna. Plod je potrebno tedensko nadzirati in ugotavljati pojav zgodnjega ascitesa ter ocenjevati hiperdinamični pretok krvi. Transfuzije se ponavljajo prvič hitreje, nato na 2 do 3 tedne do 33-36 tedna. Porod se glede na težo bolezni predvidi v 34. -38. tednu gestacije.

### **Nevarnosti kordocenteze in intrauterine transfuzije**

Nevarnosti kordocenteze so naslednje:

- fetalna bradikardija (pretežno po naključni punkciji arterije umbilikalis);
- prezgodnji razpok jajčnih ovojev;
- prezgodnji porod;
- vnetje – horioamnionitis;
- krvavitev iz popkovnice, tromboza popkovne žile;
- krvavitev iz placentе;
- fetomaternalna krvavitev.

Nevarnosti intrauterine transfuzije so povezane s kordocentezo. Če se vbrizga kri, čeprav samo 1 ml, v Wartonov gel, ki obdaja popkovnične žile, lahko nastane tamponada popkavnice in smrt ploda. Z obdelavo krvi z obsevanjem preprečimo nastanek sindroma presadek proti gostitelju.

Intravaskularna transfuzija ima poleg dviga hematokrita mnoge učinke na plod. Porast peptidov in prostagliklinov prispeva k boljši toleranci obremenitve krvnega obtoka, ki bi bil po porodu usoden.

Transfuzijsko zdravljenje je združeno s hitro supresijo eritropoeze. Pade raven fetalnega eritropoetina, po tretji transfuziji pade zato raven retikulocitov pod 1%. Če sta pred porodom narejeni vsaj dve transfuziji v tritedenskem presledku, je pomembno manj poporodnih zapletov pri novorojenčku, kot je npr. hiperbilirubinemija.

Po intrauterinih transfuzijah je zavrtta eritropoeza in se lahko razvije anemija pri nekaj tednov starem otroku, ker je življenjska doba transfundiranih eritrocitov končana. Ta anemija ima značilno nizko število retikulocitov. Zato je potrebno pri otroku po intrauterinih transfuzijah tedensko spremljati Ht in število retikulocitov. Včasih je potrebno do 16 tednov, da se povišajo retikulociti. Primerni postopki so dajanje manjših odmerkov krvi ali dajanje eritropoetina.

## **Zaključek**

Kljub zelo razširjenemu programu desenzibilizacije bo še vedno nekaj nosečnic, ki bodo razvile izoimunizacijo RhD, poleg tega se večja števila atipičnih reakcij rhesus in non rhesus. Pri teh ravno tako lahko nastane hemolitična bolezen. Edina natančna metoda za določnje resnosti obolenja je kordocenteza. Ker se lahko po kordocentezi poveča koncentracija materinih hemolitičnih protiteles in s tem poslabša obolenje, so ti posegi rezervirani za pacientke z visokim titrom protiteles, slabo anamnezo predhodnih nosečnosti, patološkimi pretoki plodove krvi in z ultrazvočnimi znaki anemije.

Nosečnice z anamnezo, ki govori za zelo resno hemolitično bolezen, bi morala biti kordocenteza napravljena 10 tednov pred časom prejšnje fetalne ali neonatalne smrti. Nosečnicam brez prizadetih plodov v anamnezi je potrebno nadzirati raven protiteles na 2-3 tedne od 16. tedna dalje. Če v teh nosečnostih ostane raven protiteles nizka, pod 15 IU/ml, je dovoljen porod ob roku. Če pa raven protiteles poraste, je potrebna kordocenteza za opredelitev resnosti bolezni.

Za ponovno kordocentezo se odločimo, če se pojavi visok porast materinih hemolitičnih protiteles, ob ultrazvočnih znakih anemije (hidrops, ascites ali kardialni izliv) ali hiperdinamični cirkulaciji ter pri pojavu sinusoidne krivulje ali deceleracij v krivulji CTG. S kordocentezo ugotovimo težo anemije in jo korigiramo s transfuzijo. Zaželeno je intravaskularna transfuzija, ki se v istem postopku nadaljuje. Na tak način se izboljša preživetje ploda in tudi zmanjša hiperbilirubinemija po rojstvu.

## REFERENCE

1. Bricl I, Glonar L, Vogler A. Anti-D immunisation prevention with antenatal Rhd immunoprophylaxis and determination of the amount of fetomaternal hemorrhage after childbirth in Slovenia. In: Novak-Antolič Ž, editor. Učinkovitost predporodnega varstva v Sloveniji. Zbornik prispevkov/. Novakovi dnevi, 2000 jun 1-3; Moravske Toplice, Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Združenje za perinatalno medicino, 2000; 72-6.
2. Bowman JM. Neonatal management. In: Queenan JT, ed. Modern management of the Rhesus problem, 2nd edn., Hagerstown, MD: Harper and Row, 1977.
3. Moise KJ Jr. Management of rhesus alloimmunisation in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002 Sep; 100(3): 600-11.
4. Novak-Antolič Ž. Rh imunizacija. In: Pajntar M, Novak-Antolič Ž, et al. Nosečnost in vodenje poroda. Ljubljana: Cankarjeva založba, 1994; 69-73.
5. Costa JM, Giovangrandi Y, Ernault P, Lohman L, Nataf V, El Halali N, Gautier E. Fetal RHD genotyping in maternal serum during the first trimester of pregnancy. *Br. J Haematol* 2002 Oct; 119 (1): 255-60.
6. Geifman-Holtzman O, Wojtowycz M, Kosmas E, Artal R. Female alloimmunisation with antibodies known to cause hemolytic disease. *Obstet Gynecol* 1997 Feb; 89(2): 272-5.
7. Nicolaides KH, Soothill PW, Clewell W et al. Fetal haemoglobin measurement in assessment of red cell isoimmunisation. *Lancet* 1988; 1: 1073-5.
8. Rodeck Ch, Nicolaides KH, Warsof SL et al. The management of severe rhesus isoimmunisation by fetoscopic intravascular transfusions. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 769-74.
9. Vyas S, Nicolaides KH, Campbell S. Doppler evaluation of the middle cerebral artery in anemic fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1066-8.
10. Weiner CP. Fetal hemolytic disease. In: High risk pregnancy, ed James DK et al, WB Saunders, London 1999; 343-61.
11. Mari G, Adrignolo A, Abuhamad AZ, Pirhonen J, Jones DC, Ludomirsky A, Copel JA. Diagnosis of fetal anemia with Doppler ultrasound in the pregnancy complicated by maternal blood group immunisation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5: 400-5.

## DOZOREVANJE HEMOSTAZE V OTROŠKEM OBDOBJU

Majda Benedik-Dolničar

### Izvleček

Strjevanje krvi je pri plodu in dojenčku dinamičen sistem, ki se še razvija. Razlike so odvisne tako od gestacijske starosti kot od starosti otroka po rojstvu. Koncentracije mnogih beljakovin, pomembnih za koagulacijo krvi, dosežejo ravni odraslih pri 6 mesecih starosti, vendar trajajo značilne razlike tako v povprečnih vrednostih kot v območju normalnih vrednosti vse do zgodnje ali kasne otroške dobe.

Prikazane so razlike v odzivih trombocitov, žilne stene, v beljakovinah, ki sodelujejo pri koagulaciji ter pri fibrinolizi.

Poudarjen je fiziološki pomen teh razlik za zaščito pred pojavom tromboze in pljučne embolije.

### Uvod

Beljakovine, ki sodelujejo pri koagulaciji krvi, ne prestopajo placente. Zarodek jih prične tvoriti v 10. tednu gestacije in nato njihova koncentracija postopno narašča.

Strjevanje krvi je pri plodu in dojenčku dinamičen sistem, ki se še razvija. Absolutne ter relativne koncentracije posameznih sestavin koagulacijskega sistema se ob rojstvu pri zdravih donošenih in nedonošenih otrocih precej razlikujejo od vrednosti pri odrasli populaciji, toda razlike ne kažejo enotnega vzorca. Razlike so odvisne tako od gestacijske starosti kot od starosti otroka po rojstvu. Ker pa te razlike pri zdravem novorojenčku in dojenčku ne povzročajo niti krvavitve niti tromboz, jih imamo za fiziološke (1).

Zaradi prirojenih ali še pogosteje pridobljenih bolezenskih motenj se pa lahko pojavijo težke krvavitve ali tromboze, zlasti v prvem tednu življenja. Pri obravnavi teh motenj, ki predstavljajo poseben problem, moramo upoštevati kakšen je normalen razvoj človeškega koagulacijskega sistema, pri spremljanju rezultatov terapevtskih ukrepov pa referenčne vrednosti za ta obdobja.

### Presejalni testi hemostaze

Število trombocitov (Tr) je pri novorojenčkih podobno kot pri odraslih. Čas krvavitve, merjen po Ivy-ju, ki ocenjuje medsebojno delovanje Tr in žilne stene, je pri novorojenčkih krajši kot pri odraslih, in to na račun višjega hematokrita, bolj velikih eritrocitov in višje ravni vonWillebrandovega faktorja (VWF) in njegovih visokomolekularnih multimerov (2). V otroškem obdobju pa je zgornja normalna vrednost za čas krvavitve po Ivy-ju višja kot pri odraslih (1,3).

Če ocenjujemo primarno hemostazo z novim sistemom PFA (platelet function analyzer - analizator trombocitne funkcije), so vrednosti zapiralnega časa pri novorojenčkih v območju nižjih normalnih referenčnih vrednosti, kasneje pa, verjetno zaradi povprečno nižje koncentracije hemoglobina, nekoliko daljše v primerjavi z normalnimi vrednostmi pri odrasli populaciji. Vendar razlika ni pomembna (4).

Povprečne vrednosti protrombinskega časa (PČ) oziroma vrednosti INR (international normalized ratio), po katerem se izničijo velike razlike v občutljivosti različnih tromboplastinskih reagentov za koncentracije koagulacijskih beljakovin v plazmi, se značilno ne razlikujejo od vrednosti pri odraslih. Izrazito pa variira PČ pri novorojenčkih vse do starosti 6 mesecev. Vrednosti aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (APTČ) so pri novorojencu in do 6. meseca starosti v povprečju daljše in tudi



variabilnost je večja. Vrednosti PČ in APTČ pa postanejo pri 6 mesecih starosti podobne vrednostim pri odraslih. Trombinski čas, narejen ob prisotnosti Ca, pa je že ob rojstvu podoben kot pri odrasli populaciji (5,6).

### **Trombociti pri novorojenčku**

Tr se med porodom aktivirajo, na kar opozarjajo zvišane ravni tromboksana B<sub>2</sub>, β-tromboglobulina, Tr faktorja 4 v popkovni krvi. Aktivacijo Tr lahko povzročijo spremembe temperature, hipoksija, acidoza, adrenergična stimulacija ter trombotogeni učinek amnijske tekočine.

Agregacija Tr z adrenalinom je v popkovni krvi precej motena zaradi znižanih alfa-adrenergičnih receptorjev. Lahko gre za zakasnitev v dozorevanju teh receptorjev ali pa za zasedbo s kateholamini, ki se sprostijo ob porodu. Moten pa je tudi odgovor na kolagen. Normalizira pa se agregacija Tr po 48 urah življenja.

Ker pa je raven VWF in njegovih visokomolekularnih multimerov povišana, je najverjetneje to vzrok za povečano aglutinacijo Tr v popkovni krvi ob nizki koncentraciji ristocetina.

Število Tr, povprečni volumen in njihova življenjska doba so pri novorojenčkih podobni kot pri odrasli populaciji.

Povprečno število Tr je pri prezgodaj rojenih rahlo nižje kot pri donošenih novorojenčkih (2,6).

### **Žilna stena**

V hemostazi igra endotel kompleksno vlogo. Prepreči trombotične zaplete v fizioloških pogojih in pospeši tvorbo fibrina ob poškodbi. Prostaciklin je močan vazodilatator, inhibira agregacijo Tr in sproščanje substanc iz Tr ter pospeši fibrinolizo. V popkovni krvi ga je veliko. To pripomore k vzdrževanju nizkega perifernega žilnega odpora, kar je tipično za fetalni obtok z nizkim krvnim tlakom kljub zelo visokemu srčnemu iztisu. Tudi dušikov oksid (endotelni faktor relaksacije) oblikuje napetost žil v pljučih ploda. Po rojstvu vpliva na normalno zniževanje pljučnega žilnega odpora. Močno tudi zavira aktiviranje Tr in prilepljanje Tr na poškodovano žilno steno.

Sposobnost endotelnih celic za sproščanje tkivnega plazminogen aktivatorja (t-PA) in inhibitorja aktivatorja plazminogena (PAI) je pri mladih znižana (2,6).

### **Koagulacija**

Koagulacija krvi je ob rojstvu aktivirana, na kar kažejo zvišane koncentracije fibrinopeptida A, kompleksov trombin-antitrombina in aktiviranega proteina C (APC). To je dobro nadzorovano in se samo ustavi (2).

Raven štirih kontaktnih faktorjev (XII, XI, prekalikrein, visokomolekularni kininogen) in štirih od vitamina K odvisnih faktorjev (II, VII, IX, X) je ob rojstvu nizka. Povprečne koncentracije FII, IX, X so nižje od 50%, raven FVII pa je enaka 67% vrednosti pri odraslih. Pri prezgodaj rojenih so te vrednosti še nižje. Počasi pa se zvišujejo do 6. meseca starosti, ko se približajo vrednostim pri odraslih (2,5-7).

V celotnem otroškem obdobju pa ostanejo koncentracije od vitamina K odvisnih faktorjev in FXI za 15 do 20% nižje kot pri odraslih, kajti razvoj koagulacijskega sistema je postopen in se dokonča šele v kasnih letih mladostništva (2).

Kritičen encim v hemostazi je trombin. Ker je količina nastalega trombina pri novorojenčkih premosorazmerna koncentraciji protrombina, to je FII, je tvorba trombina v primerjavi z odraslimi znižana za približno 50%. Zaradi nizke koncentracije drugih prokoagulantov tvorba trombina tudi zakasni, podobno kot pri odraslih po zdravljenju s kumarini ali s heparinom. Pri bolnem novorojencu se koncentracije strjevalnih faktorjev

še dodatno znižajo, kar lahko tako moti tvorbo trombina, da se pojavijo krvavitve. V prisotnosti endotelne celične površine je tvorba trombina še nadalje znižana (2, 8-10).

Po obdobju dojenčka sposobnost tvorbe trombina naraste, a je še vedno za 20% nižja kot pri odraslih (2).

Ravni fibrinogena, faktorjev V, VIII, XIII ter VWF ob rojstvu niso znižane. Fetalni fibrinogen, ki vsebuje več sialične kisline, kar povzroči podaljšan TČ, če ga izvedemo brez dodatka kalcija, izgine v zgodnjem obdobju dojenčka. Koncentracija je ob rojstvu podobna koncentraciji pri odraslih (2,6). Po rojstvu pa še narašča in doseže najvišjo koncentracijo 5. dan življenja (11).

Koncentraciji VWF in njegovih visokomolekularnih multimerov sta ob rojstvu in v prvih 3 mesecih življenja zvišani in tudi vrednosti za FVIII in VWF so pri prezgodaj rojenih v celotnem postnatalnem obdobju blizu ali nad vrednostmi pri odrasli populaciji. Čeprav koncentracije mnogih beljakovin koagulacije krvi dosežejo ravni odraslih pri 6 mesecih starosti, ostanejo še značilne razlike tako v povprečnih vrednostih kot v območju normalnih vrednosti vse do zgodnje ali kasne otroške dobe (1).

### **Inhibitorji koagulacije krvi**

Koncentracije inhibitorjev koagulacije krvi se pri novorojenčkih razlikujejo od tistih pri odraslih. Povprečne vrednosti inhibitorjev antitrombina III (AT), heparinskega kofaktorja II, proteina C (PC) in proteina S (PS) so pri prezgodaj rojenih 1. dan nižje od 50% vrednosti pri odraslih (11) in še v prvem tednu življenja so koncentracije vseh v območju, ko se pri odraslih heterozigotih pojavijo spontane tromboze (6). Kljub temu pa zdrav novorojenec nima spontanih tromboz razen pri homozigotnem ali dvojnem heterozigotnem pomanjkanju inhibitorja. Najbolje je opisano homozigotno pomanjkanje PC in S, ki lahko povzroči poškodbo možganov ali oči že pred rojstvom, purpuro fulminans v prvih urah ali dneh po rojstvu in redkeje trombozo velikih žil (2).

Direktni inhibitor trombina AT doseže povprečno koncentracijo pri odraslih v starosti 3 mesecev. Bolan prezgodaj rojeni otrok, ki ima značilno tveganje za TE, ima pogosto raven AT pod 0.30 E/ml, kar omejuje odgovor na heparin (13). Pri zdravih plodovih gestacijske starosti 19 do 38 tednov pa so koncentracije AT med 0.20 do 0.37 E/ml (14).

Koncentracija makroglobulina  $\alpha_2$  ( $\alpha_2$ M), drugega direktnega inhibitorja trombina, je v plazmi novorojencev podobna kot je pri odraslih, nato pa narašča in v 6 mesecu starosti doseže približno 2-kratno raven pri odraslem (1,2,6,7).

Drug mehanizem inhibiranja koagulantne aktivnosti trombina je sistem PC/PS, ki je odvisen od vitamina K in inaktivira aktivni FV in VIII. Fetalna oblika PC se razlikuje od oblike pri odraslih. Ravni inhibitorjev PC so ob rojstvu zelo nizke in ostanejo nizke še prvih 6 mesecev življenja ter v zgodnjem otroškem obdobju. Tudi celotna količina PS je ob rojstvu znižana. Funkcionalna aktivnost pa je podobna kot pri odraslih, ker je PS v celoti prisoten v prosti obliki (1,2,6,7).

Inhibitor poti, ki jo sproži tkivni faktor (TFPI), je tretji mehanizem uravnavanja tvorbe trombina, ker prepreči po nastanku majhnih količin trombina njegovo nadaljnje nastajanje preko inhibicije aktiviranega FVII. Koncentracije TFPI so v popkovni krvi in pri novorojenčkih znižane na 64% odraslih vrednosti (2,7).

Pri novorojenčkih je torej inhibiranje trombina počasnejša, vendar je vseeno celotna sposobnost inhibicije trombina podobna kot je pri odraslih zaradi povečane vezave trombina z inhibitorjem  $\alpha_2$ M. Kasneje v otroškem obdobju pa je sposobnost plazme za inhibicijo trombina značilno višja kot pri odraslih zaradi vztrajanja povišane koncentracije tega inhibitorja (2).

## Fibrinoliza

Ob rojstvu je fibrinolitični sistem aktiviran. Hkrati pa je sposobnost fetalnega fibrinolitičnega sistema za tvorbo plazmina v primerjavi z odraslimi znižana. Plazminogen je ob rojstvu v fetalni obliki. Njegova koncentracija je enaka 50% koncentracije pri odraslih in tudi v celotnem postnatalnem življenju so vrednosti plazminogena pri prezgodaj rojenih nižje, kot v odraslem obdobju. Zato je hitrost tvorbe plazmina pri novorojenčku znižana, na to pa vplivajo tudi ravni antiplazmina  $\alpha_2(\alpha_2AP)$ , ki so podobne kot pri odraslih (približno do 80%).

Pri novorojenčkih je tudi značilno zvišana koncentracija tkivnega plazminogeneskega aktivatorja (t-PA) in njegovega inhibitorja (PAI-1). Koncentraciji teh dveh beljakovin sta pa v popkovni krvi značilno nižji od vrednosti v plazmi odraslih. To si lahko razložimo s povečanim sproščanjem t-PA in PAI-1 iz endotela kmalu po rojstvu (1,2,6,7).

## Mehanizem razlik v hemostazi otrok in odrasle populacije

Mogoče so razlike odsev razlik v hitrosti nastajanja in izločanja beljakovin in v povečanem očistku sestavin koagulacijskega sistema iz plazme.

Sinteza beljakovin koagulacije je znižana zaradi nezrelosti jeter. Dokazali so, da je manj informacijske ribonukleinske kisline (mRNK) za protrombin v jetrih ovčjega ploda. Vsaj nekaj koagulacijskih beljakovin se pri novorojencu izčisti iz krvi hitreje kot pri odraslih. Razlog za hitrejši očistek pri novorojencu ni jasen, mogoče deloma zaradi povečanega bazalnega metabolizma (2,3,6).

Razliko v hemostazi otrok in odraslih lahko povzroča tudi različni razpolovni čas beljakovin. Tako je razpolovni čas za fibrinogen značilno krajši pri novorojenih živalih in pri dojenčkih s sindromom dihalne stiske (RDS) v primerjavi z odraslimi z RDS (6). Pri dojenčkih, ki so potrebovali izmenjalno transfuzijo krvi, pa so dokazali krajši razpolovni čas AT kot pa pri zdravih odraslih (2).

Dozorevanje hemostaze je na splošno pospešeno pri prezgodaj rojenih in je hitrejšo v primerjavi z donošenimi otroki.

## Razpravljanje

V zgodnjem obdobju po rojstvu se koagulacijski sistem tako pri prezgodaj rojenem kot pri donošenem otroku precej razlikuje od odraslega. Toda vzorec ni enoten. To kaže na zelo selektiven vzorec dozorevanja sistema koagulacije krvi, vendar to je fiziološki pojav, ker zdravi dojenčki ne kažejo niti spontanah krvavitev, niti čezmernih krvavitev med operacijo ter ima celo bistveno prednost, ker znižane ravni več zelo pomembnih koagulacijskih beljakovin in zvišana raven  $\alpha_2 M$  prispevajo k zmanjšanemu tveganju otrok za razvoj tromboze. Če pa trombi nastanejo, imajo novorojenci in otroci z nizko koncentracijo protrombina manjše nagnjenje k širjenju trombov (2, 6,7,13).

Obstajajo pa tudi kompenzacijski mehanizmi za splošno nezrelost koagulacijskega sistema, kot so npr. povišane koncentracije VWF in njegovih visokomolekularnih multimer, kar pri novorojenčku lahko pospeši adhezijo trombocitov (6).

Nezrelost hemostaze pa vseeno lahko povzroči, da le majhne spremembe v koncentraciji določenih beljakovin, odgovornih za koagulacijo krvi, npr. že zaradi mile stopnje hipoksije ali RDS, lahko vplivajo na ravni koagulacijskih beljakovin in njihovih inhibitorjev. Porušeno ravnotežje lahko hitro povzroči krvavitev npr. hemoragično bolezen novorojenčka zaradi pomanjkanja od vitamina K odvisnih faktorjev ali pa trombozo. Kadar se pojavi tromboza pri bolnem novorojencu, je sposobnost heparina, da učinkovito nevtralizira višek trombina v trombusu lahko motena zaradi nizke koncentracije AT. Dodatek AT pa to rezistenco lahko premaga (2,7,11).

Zaradi pomembnih razlik v koagulacijskem sistemu otrok in odraslih je pomembno, da poznamo referenčne vrednosti za posamezna starostna obdobja.

Najpomembneje poznati te vrednosti zaradi natančne diagnoze prirojenih ali pridobljenih motenj koagulacije krvi. Pri nedonošenčku npr. lahko že dokažemo težko hemofilijo A (HA) in B ter srednjo in lahko HA. Bolj pogosto lahko obliko VWB, pa je v prvih mesecih življenja težje odkriti, ker je VWF reaktant akutne faze in zaradi zvišane koncentracije VWF v zgodnjem obdobju po rojstvu. Težko odkrijemo tudi heterozigote inhibitorjev koagulacije krvi.

Srednje težko in težko obliko pridobljene motnje strjevanja krvi, diseminirane intravaskularne koagulacije krvi in motnje zaradi jetrne bolezni pa lahko odkrijemo, saj so ravni fibrinogena, FV ter VIII že pri prezgodaj rojenih podobne kot pri odraslih. Natančna diagnoza pomanjkanja od vitamina K odvisnih faktorjev je pri novorojenčkih težka. Bolje je izmeriti razliko med koncentracijo od vitamina K odvisnih faktorjev in njihovo aktivnostjo ali pa izmeriti neposredno prisotnost dekarboksiliranih oblik (6, 15).

### **Zaključek**

Dozorevanje sistema koagulacije krvi je fiziološki pojav, ki ima celo bistveno prednost, ker znižane ravni več zelo pomembnih koagulacijskih beljakovin in zvišana raven  $\alpha_2$ M prispevajo k zmanjšanemu tveganju otrok za razvoj tromboze.

Klinični pomen rahlega znižanja povprečne koncentracije določenih koagulacijskih beljakovin in inhibitorjev v plazmi pa še ni raziskan. Vendar pa se lahko zgodi, da zaradi nižjih normalnih vrednosti, ki lahko trajajo tudi do 16. leta (1), pri otroku postavimo diagnozo motnje strjevanja krvi, kadar to možnost preučujemo, čeprav je dejansko nima.

## REFERENCE:

1. Andrew M, Vegh P, Johnston M, Bowker J, Ofosu F, Mitchell L. Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood* 1992; 80:1998-2005.
2. Andrew M. Developmental hemostasis: relevance to hemostatic problems during childhood. *Semin Thromb Hemostasis* 95; 21: 341-56.
3. Sanders J, Holtkamp C, Buchanan G. The bleeding time may be longer in children than in adults. *Am J Ped Hem Onc* 1990; 12:314-8.
4. Carcao MD, Blanchette VS, Dean JA et al. The platelet function analyzer (PFA 100): a novel in vitro system for evaluation of primary haemostasis. *Br J Haematol* 1998;101:70-3.
5. Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, Powers P. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood* 1987; 70: 165-72.
6. Andrew M. Developmental hemostasis: relevance to newborns and infants. In: Nathan GD, Orkin SH (eds.): *Hematology of infancy and childhood* 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Saunders 1998: 114-157.
7. Andrew M. Developmental hemostasis: relevance to thromboembolic complications in pediatric patients. *Thromb Hemost* 1995; 74: 415-25.
8. Andrew M, Paes B, Johnston M. Development of the hemostatic system in the neonate and young infant. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1990; 12: 95-104.
9. Andrew M, Schmidt B, Mitchell L, Paes B, Ofosu F: Thrombin generation in newborn plasma is critically dependent on the concentration of prothrombin. *Thromb Haemostas* 1990; 63:27-30.
10. Viera A, Ofosu F, Andrew M. Heparin sensitivity and resistance in the neonate: An explanation. *Thromb Res* 1991; 63: 85-99.
11. Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, Castle V, Powers P. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. *Blood* 1988; 72:1651-7.
12. Sutor AH, Massicotte P, Leaker M, Andrew M. Heparin therapy in pediatric patients. *Semin Thromb Hemostasis* 1997; 23:303-19.
13. Monagle P, Michelson AD, Bovill E, Andrew M. Antithrombotic therapy in children. *Chest* 2001; 119:344-70S.
14. Reverdiau-Moalic P, Delahousse B, Bardos GBP, et al. Evolution of blood coagulation activators and inhibitors in the healthy human fetus. *Blood* 1996; 88:900-6.
15. Andrew M, Paes B, Milner R et al. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. *Blood* 1988; 72:1651-7.

## 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  $60 \times 10^9$  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 obsevani z gama žarki v odmerku 25 Gy (5). Prav tako je potrebno obsevani 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 asimpomatska 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- $\alpha$ , interlevkin-1  $\beta$ ). 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*. 5<sup>th</sup>ed. 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  $\alpha$ -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

# **INDIKACIJE IN NEVARNOSTI UPORABE SVEŽE ZMRZNJENE PLAZME IN KONCENTRATOV FAKTORJEV STRJEVANJA KRVI**

Lidija Kitanovski, Majda Benedik-Dolničar

## **Izvieček**

Avtorici opisujeta indikacije za uporabo plazme in koncentratov faktorjev strjevanja krvi ter novejših koncentratov zaviralcev strjevanja kot tudi nevarnosti povezane z njihovo uporabo.

## **Uvod**

V plazmi človeka se nahajajo različni proteini in številni od njih so vpleteni v kompleksni sistem koagulacije, njene inhibicije in fibrinolize. Pomanjkanje ali nepravilno delovanje (zaradi tvorbe nedelujoče ali nepravilno delujoče proteinske molekule) teh proteinov je posledica različnih prirojenih in pridobljenih stanj, med slednjimi ima vidno mesto sindrom diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK). Kadar imamo opravka s pomanjkanjem enega ali nekaj plazemskih proteinov lahko manjkajoče proteine (faktorje), kadar je to potrebno, nadomestimo s koncentratami posameznih faktorjev (kot npr. s koncentratom faktorja VIII, IX ali VII) ali s koncentratami kombinacije več faktorjev (kot npr. s koncentratom faktorjev protrombinskega kompleksa). Tovrstni koncentratami so lahko pridobljeni z rekombinantno tehnologijo (rekombinantni) ali iz plazme (plazemski). Slednje z različnimi postopki (toplotna obdelava, metoda topilo-detergent) virusno inaktiviramo in s tem zmanjšamo tveganje za prenos nekaterih virusnih povzročiteljev bolezni. Kadar gre za stanja s pomanjkanjem številnih, različnih proteinov plazme ali kadar koncentrata manjkajočega faktorja ni na razpolago pa za njihovo nadomeščanje, če je to potrebno, uporabimo plazmo. Trenutno sta v uporabi dve vrsti plazme, sveža zmrznjena plazma, pridobljena od enega dajalca in virusno inaktivirana plazma (najpogosteje uporabljena metoda inaktivacije virusov je metoda topilo-detergent, govorimo o "solvent-detergent-treated" plazmi; SDP), ki je pridobljena iz plazemskega "poola". Plazme ne uporabljamo za zdravljenje hipovolemije, hipoproteinemije in stanj imunske pomankljivosti, namesto nje uporabimo za ta stanja primernejše nadomestke plazme.

## **Indikacije za in nevarnosti zdravljenja s plazmo**

Trenutno sta v uporabi dve vrsti plazme: sveža zmrznjena plazma (angl. fresh frozen plasma; FFP) in virusno inaktivirana plazma. Prvo pridobimo od enega dajalca s frakcionacijo polne krvi ali v postopku plazmafereze. Čimprej po odvzemu (znotraj 6 ur) jo hitro zmrzujemo. Vsebuje fiziološke količine funkcionalno aktivnih plazemskih proteinov. Tveganje za prenos virusov (HIV, HBV, HCV) zmanjšamo s 6 mesečnim hranjenjem plazme in ponovnim testiranjem dajalcev na virusne povzročitelje. Za virusno inaktivacijo plazme najpogosteje uporabljamo metodo topilo-detergent (angl. solvent-detergent-treated plasma; SDP). SDP pridobimo iz "poola" plazme, ki jo po postopku filtracije (s katerim odstranimo celice in celične delce) virusno inaktiviramo in po razdelitvi v posamezne enote zmrzujemo. Z omenjeno metodo inaktivacije praktično onemogočimo prenos virusov z lipidno ovojnico (HIV, HBV, HCV). Tveganja za prenos okužbe z virusi, ki ne vsebujejo lipidne ovojnice (parvovirus B19 in HAV) ta postopek ne zmanjša, zmanjšati ga skušamo s testiranjem plazemskega "poola" na HAV in parvovirus B19. Dodatno zaščito predstavljajo nevtralizirajoča protitelesa iz "poola" plazme, ki lahko preprečijo klinično manifestno okužbo z virusom hepatitisa A ali parvovirusom B19. Zaradi postopka virusne inaktivacije, SDP vsebuje nižjo aktivnost inhibitorjev plazmina, proteina S in antitripsina (za 75%, 35% in 25%) in za 5-15%

nižjo aktivnost ostalih faktorjev strjevanja krvi in inhibitorjev koagulacije. Kljub razlikam v njihovi sestavi v študijah niso dokazali pomembne razlike med klinično učinkovitostjo in toleranco obeh (1).

Če so postopki pridobivanja pravilni, obe vrsti (FFP in SDP) praktično ne vsebujeta aktiviranih faktorjev strjevanja krvi in jih je moč uporabiti celo pri bolnikih z aktivirano hemostazo.

## **I. Indikacije za uporabo plazme:**

### **1.1. Splošne smernice za pravilno/neppravilno uporabo plazme**

- Uporaba plazme je *opravičena* pri
- stanjih pomanjkanja faktorjev strjevanja krvi in inhibitorjev koagulacije, za katere ni na voljo ustreznih varnih koncentratov
  - stanja z dokazano klinično uspešno terapevtsko izmenjavo plazme
- Uporaba plazme *ni opravičena* pri hipovolemiji, hipoproteinemiji in stanjih imunske pomankljivosti
- Za hitro izničenje učinka peroralnih antikoagulantov ima prednost koncentrat faktorjev protrombinskega kompleksa (2-5).
- Uporaba plazme brez laboratorijske potrditve pomembne koagulopatije večinoma ni opravičena (edina izjema so mikrovaskularne krvavitve pri masivno transfundiranih bolnikih s hudimi krvavitvami)

### **1.2. Uporaba plazme pri posameznih indikacijah**

#### **- akutna izguba krvi in masivne transfuzije**

nadomeščanje plazme običajno ni potrebno dokler izguba krvi ne presega 70% celokupnega volumna krvi (6). Plazmo uporabimo pri masivnih transfuzijah (zamenjava več kot celokupnega volumna krvi v 24 urah), če so prisotne mikrovaskularne krvavitve ob pomembno podaljšanih časih koagulacije (za vsaj 1,5 krat nad normalnimi) ali ne glede na te (kadar bi izvide preiskav čakali predolgo). Rutinske transfuzije plazme (2 enoti plazme za vsakih 5 enot transfundiranih eritrocitov) se več ne priporočajo.

Ker je zanesljiva ocena izgub težka in je podatek o številu uporabljenih enot koncentriranih eritrocitov (zlasti pri hitrem izgubljanju krvi) slab pokazatelj izgub, kot tudi zaradi logističnih razlogov (čas potreben za pripravo plazme pred njeno uporabo) svetujejo pri masivno transfundiranih bolnikih uporabo plazme (1), kadar

- po uporabi vsaj 4 enot koncentriranih eritrocitov (pri odraslemu bolniku) bolnik še vnaprej hitro izgublja kri (nadaljna izguba krvi pri odraslem presega 100 ml/min)
- izguba krvi presega celokupen volumen krvi (kar pri odraslem ustreza porabi 4-12 enot koncentriranih eritrocitov) in ne moremo dovolj hitro pridobiti rezultate presejalnih testov strjevanja krvi (protrombinski čas (PČ), parcialni trombotoplastinski čas (PTČ), trombinski čas (TČ) oziroma fibrinogen)
- PČ > 18 s (0,37) oz. INR > 1,8 ali PTČ > 45 s in/ali fibrinogen < 1,0 g/l

V teh razmerah hitro (v približno pol ure) transfundiramo 10-15 ml plazme na kg telesne teže (TT). Pogosto je za vzpostavitev hemostatske ravni faktorjev strjevanja potrebno uporabiti plazmo večkrat zapored. Da se izognemo hipotermiji je potrebno vse enote plazme pred uporabo segreti na 37 °C.

#### **- diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK)**

ni dokazov o koristi rutinske uporabe plazme pri stanju DIK-a. Tovrstno zdravljenje uporabimo pri bolnikih z *aktivno krvavitvijo* (7,8) in *pred načrtovanim invazivnim posegom* pri laboratorijsko potrjeni pomembni koagulopatiji ali pri bolnikih z *velikim tveganjem za nastanek krvavitve* (1,7,8). O uporabi teh oblik zdravljenja se odločamo previdno, ker lahko dodatno aktivirajo sistem koagulacije in poslabšajo stanje bolnika. Zdravljenje s plazmo ne temelji na dokazih kontroliranih študij.

Če ni nevarnosti volumnske preobremenitve hitro infundiramo 10-20 ml plazme/kg TT. Ker z uporabo plazme vedno ne dosežemo normalizacije plazemskega nivoja antitrombina III (AT) se pri bolniku z nižano serumsko koncentracijo AT in hudim DIK-om odločimo za uporabo koncentrata AT. Redko je vodilni vzrok krvavitev hiperfibrinoliza, tedaj je potrebna istočasna uporaba antifibrinolitčnih agensov.

#### - kompleksna koagulopatija pri jetrnih boleznih

Ni prospektivnih kontroliranih študij o uporabi plazme pri tovrstnih bolnikih. Svetujejo (1,7) njeno uporabo pri manifestnih krvavitvah ali kot pripravo na operativni poseg ali biopsijo jeter pri bolniku s hudo jetrno boleznijo in pomembno podaljšanimi časi strjevanja krvi. Profilaktična transfuzija plazme pri nekaterih invazivnih posegih (npr. perkutana biopsija jeter, paracenteza, torakocenteza) ni potrebna, če INR ne presega vrednosti 2,0 (7).

Uporabimo 10-20 ml plazme/kg TT. Tveganje volumnske preobremenitve je pri bolnikih z jetrno boleznijo še izrazitejše.

#### - trombotična trombocitopenična purpura (TTP)

Terapevtska izmenjava plazme je najpomembnejša oblika zdravljenja TTP. Svetujejo (1) dnevno izmenjavo celokupnega volumna plazme 40 ml/kg, dokler število trombocitov ne naraste in tudi po prenehanju zdravljenja ne vztraja nad  $100 \times 10^9/l$ . Po potrebi lahko zamenjani volumen plazme zvišamo na 60 ml/kg in izvajamo postopek dvakrat dnevno. Transfuzija plazme je manj učinkovita in jo omejimo na tiste s kronično ponavljajočo se TTP, kjer nadomeščamo vsaj 10 ml plazme/kg TT na 1-3 tedne.

#### - kongenitalno pomanjkanje faktorjev strjevanja in inhibitorjev koagulacije, kadar ni na razpolago ustreznega koncentrata

Smernice so navedene v poglavju koncentradi faktorjev strjevanja krvi.

#### - izmenjava plazme pri novorojenčkih s hudo hemolizo ali hiperbilirubinemijo

Izmenjalno transfuzijo pri novorojenčkih izvajamo z uporabo koncentrata eritrocitov in plazme. Zaradi tveganja za prenos imunokompetentnih celic in možnega pojava po-transfuzijske bolezni presadka proti gostitelju (angl. graft versus host disease; GVHD) pri imunsko nezrelem novorojenčku je potrebno, če ne uporabljamo SDP, plazmo obsevati.

#### - izventelesna membranska oksigenacija (angl. extracorporeal membrane oxygenation; ECMO)

Pri majhnih novorojenčkih obstaja diskrepanca med volumnom krvi in polnitvenim volumnom oksigenatorja, zaradi česar je potrebna predhodna polnitev oksigenatorja ne le s koncentriranimi eritrociti, pač pa tudi s plazmo.

**Britanski komite** (9) za standarde v hematologiji (angl. British Committee for Standards in Haematology; **BCSH**) razdeli indikacije za uporabo plazme v definitivne in pogoje (tabela 1)

Tabela 1: Indikacije za uporabo plazme, ki jih je podal BCSH

### Definitivne indikacije

1. Nadomeščanje pomanjkanja posameznih koagulacijskih faktorjev, kadar specifičnega koncentrata ni na voljo
2. "Izničenje" učinka peroralnih antikoagulantov: prednost imajo koncentradi protrombinskega kompleksa
3. pomanjkanje vitamina K: prednost imajo koncentradi protrombinskega kompleksa
4. DIK – kadar so prisotni klinični znaki akutne krvavitve
5. TTP
6. Podedovana pomanjkanja inhibitorjev koagulacije (antitrombin III, protein C, protein S), kadar specifičnega koncentrata ni na voljo
7. Pomanjkanje C1 esteraznega inhibitorja, kadar specifičnega koncentrata ni na voljo

### Pogojne indikacije

1. Masivne transfuzije s porušenjem koagulacijskih testov
2. Jetrne bolezni – če obstajajo abnormalnosti koagulacije in klinična krvavitve
3. Uporaba zunajtelesnega krvnega obtoka – ob dokazani koagulacijski abnormnosti, ki ni posledica uporabe heparina\*
4. Specifične pediatrične indikacije – običajno sepsa z/brez DIK-a\*\*

\* krvavitve so pogost zaplet posegov na odprtem srcu pri katerih uporabljajo zunajtelesni srčni obtok in dolgo so smatrali, da je pridobljena okvara trombocitov poglavitni hemostatski defekt po teh posegih. Danes je znano, da kljub uporabi visokih doz heparina med zunajtelesnim srčnim obtokom nastopi aktivacija koagulacije in fibrinolitičnega sistema. Presejalni koagulacijski testi so pogosto porušeni, vendar ni korelacije med abnormalnimi laboratorijskimi vrednostmi in kliničnimi krvavitvami (10), ki so pogosto povezane s pretirano aktivacijo fibrinolitičnega sistema, česar pa presejalni testi ne odražajo. V splošnem se zdi, da je koncentracija koagulacijskih faktorjev zadostna za vzpostavitev hemostaze (10-12) in zdi se (13), da imajo pri zdravljenju tovrstnih krvavitvev antifibrinolitični agensi prednost pred plazmo.

\*\* za uporabo plazme pri otrocih starejših od 6 mesecev večinoma veljajo enake smernice kot za odrasle (do te starosti serumska raven koagulacijskih faktorjev in naravnih inhibitorjev koagulacije večinoma že doseže vrednosti odraslih). Zaradi manjše koncentracije nekaterih faktorjev strjevanja in inhibitorjev koagulacije pri otrocih mlajših od 6 mesecev, v stanju akutne krvavitve ali DIK-a hitreje nastopi pomanjkanje teh faktorjev in se nekoliko bolj zgodaj odločamo za njihovo nadomeščanje s plazmo, vendar je nujna klinična presoja in ustrezno laboratorijsko spremljanje, čeprav je tolmačenje rezultatov koagulacijskih testov pri otrocih mlajših od 6 mesecev pogosto težko.

Svoje smernice (7) je leta 1997 podalo tudi kanadsko združenje (angl. Canadian Medical Association; CMA) in se bistveno ne razlikujejo od zgoraj opisanih.

V poznejši prospektivni študiji (14) o uporabi FFP na podlagi smernic, ki jih je podala CMA ugotavljajo, da je pogostost neustrezne uporabe FFP (45%) približno enaka kot v predhodno objavljenih študijah (kjer je znašala od 10% -73%) (15-18). Najpogostejša stanja za katera so smatrali, da je bila uporaba plazme nepotrebna prikazuje tabela 2.

Tabela 2: stanja pri katerih je bila plazma uporabljena po nepotrebnem

Aktivna krvavitev/priprava na nujen operativen ali drug invaziven poseg pri $z$ INR ali PČ (sec) $\leq 1,5$ x normale
Koagulopatija brez kliničnih znakov krvavitve
Aktivna krvavitev z normalnim profilom koagulacije
Aktivna krvavitev brez znanega profila koagulacije
Priprava na manjše posege pri bolniku z jetrno boleznijo in INR $\leq 2,0$
"Izničenje" učinka peroralnih antikoagulantov v odsotnosti kliničnih znakov krvavitve

## 2. Kontraindikacije za zdravljenje s plazmo

- prirojeno pomanjkanje imunoglobulinov A razreda
- dokazana intoleranca (hude alergične reakcije na plazmo ali njene komponente)

### 3. Neugodni učinki zdravljenja s plazmo

- vročinske reakcije se pojavljajo pri manj kot 1% bolnikov, ki prejmejo transfuzijo plazme in pri do 10% bolnikov podvrženih postopku izmenjave plazme
- blage alergične reakcije, kot je koprivnica se pojavljajo pri 1% bolnikov. Pogostost hudih alergičnih reakcij in anafilaktičnih reakcij znaša manj kot 1 na 100.000
- znaki citratne toksičnosti (parestezije, anksioznost, trzljaji, krči, motnje srčnega ritma) se lahko pojavijo pri hitri transfuziji velikih količin plazme in so skrb vzbujajoče posebej pri novorojenčkih in bolnikih z jetrno boleznijo. Nastanejo zaradi s citratom povzročene hipokalcemije, potrebno je intravensko dajanje kalcija. Ker se citrat metabolizira v bikarbonat se lahko pojavi metabolna alkalozna.
- s transfuzijo povezana okvara pljuč je redko stanje, ki se lahko pojavi po transfuziji FFP, najbrž pa ne po uporabi SDP. Visok titer anti-HLA ali antigranulocitnih protiteles v enoti FFP (v enoti SDP, pripravljene iz plazemskega "poola" so eventuelno prisotna tovrstna protitelesa močno razredčena) preko granulocitne agregacije kompromitirajo pljučno mikrocirkulacijo.
- volumska preobremenitev (večja nevarnost za bolnike z kardiopulmonalnimi boleznimi in ledvičnim popuščanjem)
- hemolitične transfuzijske reakcije lahko nastopijo, če transfundiramo ABO neskladno plazmo in so lahko hude kadar bolnikom s krvno skupino A, B ali AB transfundiramo velike količine plazme krvne skupine O.
- FFP (ne pa SDP) vsebujejo minimalne količine limfocitov, ki lahko pri imunsko oslabljenih bolnikih povzročijo nastanek po-transfuzijske bolezni presadka proti gostitelju (GVHD). Temu se izognemo z uporabo obsevane plazme (30 Gy).
- tveganje prenosa virusnih povzročiteljev bolezni
- bolniki s hudim prirojenim pomanjkanjem faktorjev strjevanja lahko po transfuziji plazme razvijejo nevtralizirajoča protitelesa, inhibitorje proti manjkajočim proteinom

### Indikacije za in nevarnosti zdravljenja s koncentraty faktorjev strjevanja krvi

Zgodnja 80. leta so prinesla spoznanje, da koncentraty faktorjev, pripravljene iz plazme tisočih dajalcev, prenašajo viruse hepatitisa in virus človeške imunske pomanjkljivosti (HIV) ter tako lahko povzročajo resne in/ali kronične bolezni okužbe z virusom HIV, hepatitis B in hepatitis C.

V zadnjih dveh desetletjih so razvili metode, s katerimi inaktivirajo viruse, ki so ušli presejalnim testom plazme dajalcev in se uporabljajo tudi pri izdelavi visoko prečiščenih koncentratov iz krvne plazme. Te metode so izrazito zmanjšale nevarnost prenosa okužbe s krvjo, niso pa povsem odpravile nevarnosti prenosa parvovirusa B19 ter še nepoznanih dejavnikov okužbe.

Zelo važno je tudi pretehtati nevarnost, da bi koncentraty sprožili pojav inhibitorjev. Kaže, da niti zelo čisti koncentraty, narejeni iz plazme, ali koncentraty, pripravljene z rekombinantno tehniko, niti načini inaktiviranja virusov niso v dokazani zvezi z nastajanjem inhibitorjev (19).

Visoko prečiščeni koncentraty FVIII so odločilnega pomena pri zdravljenju ali preprečevanju krvavitev pri hemofiliji A (HA). Alergične reakcije so redke oziroma izjemne. Pripravek je stabilen na sobni temperaturi in je idealen za uporabo na domu. Že pripravljen koncentrat v plastični brizgalki je stabilen na temperaturi 20 do 23°C več kot teden dni (20), zato se lahko uporablja v nepretrgani infuziji. Na trgu so tudi rekombinantni koncentraty FVIII.

Pri lahki obliki HA in pri simptomatskih prenašalkah HA, če je le mogoče, uporabljamo derivat vazopresina, desmopresin (DDAVP). Je učinkovit, varen, ga je dovolj na trgu in je poceni.

Neaktivirani (PCC) oziroma aktivirani (APCC) koncentracije protrombinskega kompleksa, to je koncentracije, ki vsebujejo faktorje II, VII, IX in X, so uspešni pri visoki koncentraciji oziroma visoki odzivnosti inhibitorjev za FVIII/IX v 48 do 64% (21). Slaba lastnost njihove uporabe je v tem, da je učinek na hemostazo nepredvidljiv, da je trajanje učinka negotovo, da ne moremo laboratorijsko spremljati učinkovitosti hemostaze, ker ni testov za oceno učinkovitosti in da obstaja nevarnost tromboze pri uporabi velikih in pogostih odmerkov. Pri analizi objavljenih primerov tromboze ali DIK-a pa je bilo jasno, da so se ti zapleti pojavili le pri dajanju zelo visokih odmerkov PCC ali APCC, ki so često presegle 200 in celo 300 E/kg/dan, nikoli pa pri odmerjanju manj kot 100 E/kg/dan (22). Tvrstne težave s strjevanjem krvi lahko poveča istočasna uporaba antifibrinolitičnih zdravil, kot sta Cyclocapron ali Amicar (23), ki ju smemo dati 12 ur po vbrizganju koncentrata protrombinskega kompleksa (24). Ti koncentracije vsebujejo majhne količine FVIII in večje količine FIX, zato lahko tudi sprožijo novo nastajanje inhibitorjev za FVIII pri hemofiliji A ali za FIX pri hemofiliji B (23). Hranijo se lahko na sobni temperaturi in so stabilni. Po pripravi jih moramo uporabiti v 3 dneh (20), redko povzročijo alergično reakcijo in se jih lahko uporablja pri samozdravljenju. Pri bolnikih z inhibitorji za FVIII/IX pa je dokazano bolj učinkovit *aktivirani rekombinantni FVII* (25).

Če so uporabljali PCC pri bolnikih brez hemofilije npr. pri kirurških posegih, pri velikih poškodbah z obilno krvavitvijo, pri težki motnji delovanja jeter ali pri novorojenčkih, pri katerih so jetra nezrela, so večkrat poročali o pojavu globoke venske tromboze, pljučne embolije in DIK-a. Za preprečitev teh težav se priporoča dodatek 5-10 enot heparina na mililiter že pripravljenega koncentrata (26).

*Visoko prečiščen koncentrat FIX* iz plazme ali pa *rekombinantni FIX* je zdravilo izbire za zdravljenje ali preprečitev krvavitev pri HB.

Pomanjkanja drugih faktorjev strjevanja krvi so po pogostosti precej redkejša kot vWB, HA in HB. Prenašajo se običajno preko avtosomnih genov. Težave s krvavitvami imajo praviloma le homozigoti. Težko pomanjkanje FXII se običajno odkrije naključno zaradi podaljšanega parcialnega tromboplastinskega časa. Bolniki s težkim pomanjkanjem ali strukturno nepravilnostjo fibrinogena, protrombina, FV, VII, X ali XIII, pa čezmerno krvavijo (26). Pri bolnikih s pomanjkanjem faktorja XI nagnjenost k krvavitvi bolj variira kot pri HA ali HB (27).

*Koncentrat FVII iz plazme* je dosegljiv in je primeren za bolnike s prirojenim pomanjkanjem FVII. Pri nas se še ne uporablja.

Od leta 1984 izdelujejo v Veliki Britaniji (Oxford), od leta 1993 pa v Franciji *koncentrat FXI*. V Nemčiji pa je na voljo tudi koncentrat FXIII. Ker pa je razpolovna doba FXIII okoli 6 dni je mogoče s preventivno uporabo 1 do 2 vrečk plazme enkrat mesečno pri bolniku preprečiti težave (26).

Uporaba koncentrata FXI je povezana s tveganjem za nastanek trombemboličnih komplikacij. Dodatek heparina (10 E/ml) je rešil ta zaplet. Zato je od leta 1993 naprej dodan koncentratu. Toda vseeno se je pri 4 bolnikih starih 61 do 85 let in z že obstoječo srčnožilno boleznijo pojavila tromboza. Zato pri nevarnosti za pojav tromboze svetujejo uporabo SDP (27). Relativno dolga razpolovna doba FXI omogoča enkrat dnevno dajanje plazme v odmerku 20 ml/kg, pri zmernem pomanjkanju FXI uporabimo plazmo le kadar z uporabo drugih hemostatikov (fibrinska lepila, anti-fibrinolitiki, dezmozpresin) ne uspemo zaustaviti krvavitve.

Za bolnike s *pomanjkanjem tistih faktorjev, za katere ni na razpolago koncentratov*, se uporablja *plazma*. Vendar se tudi ob priporočenem največjem odmerku dvigne koncentracija strjevalnega faktorja krvi za manj kot 20 E/ml. Mlad, vitek bolnik z normalnim delovanjem srca in pljuč pa lahko prenese v eni uri tudi 18 ml plazme na kg TT. V primeru, da je potrebno doseči visoko koncentracijo faktorja strjevanja krvi, lahko dajemo svežo zmrznjeno plazmo v obliki izmenjalne plazmafereze, da se izognemo volumski preobremenitvi. Plazma naj bo virusno inaktivirana (26). Pri nas se še ne uporablja.



Pri DIK-u je znižana koncentracija AT, naravnega inhibitorja trombina. Pojavi se tudi motnja v sistemu inhibitorjev proteina C/proteina S. Uspešno so uporabili koncentrat AT in proteina C pri DIK-u. *Koncentrat AT* uporabimo pri hudem DIK-u z znaki večorganske odpovedi (28,29,30), uporaba *koncentrata proteina C* je zaenkrat omejena le na uporabo v okviru kliničnih študij (31). Manjkajoče inhibitorje koagulacije lahko pri teh bolnikih nadomeščamo tudi s plazmo. Kljub temu pa je uporaba plazme pri teh bolnikih upravičena le če aktivno krvavijo (7,8), pred načrtovanim invazivnim posegom ali pri velikem tveganju za nastanek krvavitve (1,7,8). Za uporabo plazme se odločamo previdno, ker lahko dodatno aktivira sistem koagulacije krvi in poslabša stanje bolnika (8).

## **Zaključek**

Nadomeščanje plazemskih proteinov, tako aktivatorjev kot zaviralcev strjevanja krvi je možno s plazmo in koncentratih teh faktorjev. Za nadomeščanje s plazmo se odločimo pri stanjih s pomanjkanjem več faktorjev in kadar ni na voljo ustreznega koncentrata s katerim bi lahko nadomestili manjkajoči faktor/faktorje. V nasprotnem primeru uporabimo ustreznih virusno inaktiviran iz plazme pridobljen ali rekombinantni koncentrat. Pri zdravljenju diseminirane intravaskularne koagulacije se za uporabo plazme odločamo previdno (kadar bolnik aktivno krvavi, pred načrtovanim invazivnim posegom, če smo predhodno laboratorijsko dokazali pomembno koagulacijsko motnjo in ev. pri visokem tveganju za pojav krvavitve). Pri težkem stanju z večorgansko odpovedjo in visoko pričakovano umrlivostjo uporabimo koncentrat AT. Plazma ni primerna za zdravljenje hipovolemije, hipoproteinemije in stanj imunske pomankljivosti.

## REFERENCE:

1. Hellstern P, Muntean W, Schramm W s sod. Practical guidelines for the clinical use of plasma. *Thrombosis Research* 2002; 107: S53-57.
2. Fredriksson K, Norrving B, Stromblad LG. Emergency removal of anticoagulation after cerebral hemorrhage. *Acta Neurol Scand* 1992; 23: 972-7.
3. Makris M, Greaves M, Phillips WS s sod. Emergency oral anticoagulant reversal: the relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. *Thromb Haemost* 1997; 77: 477-80.
4. Pindur G, Mörsdorf S. The use of prothrombin complex concentrates in the treatment of hemorrhages by oral anticoagulation. *Thromb Res* 1999; 95: S57-61.
5. Cartmill M, Dolan G, Byrne JL s sod. Prothrombin complex concentrate for oral anticoagulant reversal in neurosurgical emergencies. *Br J Neurosurg* 2000; 14: 458-61.
6. Presidency of the European Union /Federal Ministry of Health/Commission of the European Communities. Blood safety in the European community: an initiative for optimal use. Wildbad Kreuth: Conference Proceedings 1999, Syllabus-Fresh frozen plasma: p. 12-7. p 40-3, p 69-71 p 119-26.
7. Expert Working Group. Guidelines for red blood cell and plasma transfusion for adults and children. *Can Med Assoc J* 1997; 156 (Suppl 11): S1-S24.
8. Riewald M, Riess H. Treatment options for clinically recognized disseminated intravascular coagulation. *Sem Thromb Hemost* 1998; 24: 53-59.
9. Contreras M, Ala FA, Greaves M s sod. British Committee for Standards in Haematology. Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of fresh frozen plasma. *Transfusion Medicine* 1992; 2: 57-63.
10. Gelb A, Roth R, Levin J s sod. Changes in blood coagulation during and following cardiopulmonary bypass, lack of correlation with clinical bleeding. *Am J Clin Pathol* 1996; 106: 87-99.
11. Woodman R, Harker L. Bleeding complications associated with cardiopulmonary bypass. *Blood* 1990; 76: 1680-97.
12. Milam J, Austin S, Martin R s sod. Alteration of coagulation and selected clinical chemistry parameters in patients undergoing open-heart surgery without transfusions. *Am J Clin Pathol* 1981; 76: 155-62.
13. Vander Salm T, Ansell J, Okike O s sod. The role of epsilon-aminocaproic acid in reducing bleeding after cardiac operation: a double blind randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 95: 538-40.
14. Luk C, Eckert KM, Barr R s sod. Prospective audit of the use of fresh frozen plasma, based on Canadian Medical Association transfusion guidelines. *CMAJ* 2002; 166: 1539-40.
15. Blumberg N, Laczin J, McMican A s sod. A critical survey of fresh frozen plasma use. *Transfusion* 1986; 26: 511-3.
16. Jones HP, Jones J, Napier JA s sod. Clinical use of FFP: results of a retrospective process and outcome audit. *Transfus Med* 1999; 8: 37-41.
17. Brien WF, Butler RJ, Inwood MJ. An audit of blood component therapy in a Canadian general teaching hospital. *CMAJ* 1989; 140: 812-5.
18. Mozes B, Epstein M, Ben Bassat J s sod. Evaluation of the appropriateness of blood and blood product transfusion using preset criteria. *Transfusion* 1989; 29: 473-6.
19. Berntorp E. Factor VIII concentrates. In: Forbes CD, Aledort L, Madhok R eds. *Hemophilia*. 1<sup>st</sup> ed Chapman in Hall, 1997: 181-92.
20. Martinowitz U, Schulman S. Continuous infusion of coagulation products. *Int J Pediatr Hematol Oncol* 1994; 1:471-8.
21. Lusher JM, Blatt PM, Penner JA. Autoplex vs Proplex: a controlled double blind study of effectiveness in acute hemarthrosis in hemophiliacs with inhibitors to factor VIII. *Blood* 1983; 62: 1135-8.
22. Leissing CA. Use of prothrombin complex concentrates and activated prothrombin complex concentrates as prophylactic therapy in haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 1999; 5 (Suppl 3): 25-32.
23. Dimichele DM. Inhibitors in haemophilia: a primer. *Haemophilia* 2000; 6 (Suppl 1): 38-40.
24. Inhibitor subcommittee of the association of hemophilia clinic directors of Canada. Suggestions for the management of factor VIII inhibitors. *Haemophilia* 2000; 6 (Suppl 1): 52-59.
25. Teitel JM. Recombinant factor VIIa versus aPCCs in haemophiliacs with inhibitors: treatment and cost considerations. *Haemophilia* 1999; 5 (Suppl. 3): 43-49.
26. Kasper CK. Hereditary plasma clotting factor disorders and their management. *Haemophilia* 2000; 6 (Suppl 1):13-27.
27. Bolton-Maggs PHB. Factor XI deficiency and its management. *Haemophilia* 2000; 6 (Suppl 1): 100-109.
28. White B, Perry D. Acquired antithrombin deficiency in sepsis. *British Journal of Haematology* 2001; 112: 26-31.
29. Bick RL. Disseminated Intravascular Coagulation: A Review of Etiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Management: Guidelines for Care. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 2002; 8: 1-31.
30. De Jonge E, van der Poll T, Kesecioglu J. Anticoagulant factor concentrates in disseminated intravascular coagulation: Rationale for the use and clinical experience. *Sem Thromb Hemost* 2001; 27: 776-74.
31. Bernhard GR, Vincent JL, Laterre PF s sod.. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699-709.

HEMOVIGILANCA / HAEMOVIGILANCE

## HAEMOVIGILANCE – WHY ?

Paul F. W. Strengers

### Introduction

The treatment of patients with blood and blood products has become an important issue in quality care medicine. Blood transfusions are often taken place as part of the treatment of a great number of hereditary and acquired diseases, are prescribed by almost all medical specialities, but imply potential dangers like immunological reactions and viral infections. However, administration of a blood product is easily to document. But above all, blood is donated by voluntary and non-remunerated blood donors which imposes an important responsibility on those professionals who prescribe blood as a treatment.

A blood supply of high quality and quantity requires apart from the contribution of voluntary blood donors, a well organised system of donor selection, blood drawing, safety and compatibility testing, controlled production at high quality, and not at the least, optimal usage of blood and blood products in clinical care, and vigilance of adverse events – haemovigilance-.

Although several reports have been published on adverse events, including transfusion-associated deaths, the relative risk based on the number of actual cases divided by the number of units of blood products issued or transfused, is relatively low. From the public but also from the medical-scientific point of view, however, the perception of risks related to blood seems to be not correlated to the actual magnitude of the risk. This might be explained by the history of the transmission of blood borne viruses, by the social and legal consequences of these viral transmissions mainly for patients and their relatives but in some cases also for politicians and professionals in the field of blood transfusion and transfusion medicine, by inadequate responses from blood banks and blood transfusion centres and by lack of communication. Already in 1990, it was advised that "management systems for transfusion facilities should be created or revised to include the specific identification of personnel eligible to administer transfusions, to provide written guidance and appropriate training, including recognition and management of errors, and to implement measures that target safe transfusion practice" (1). With the focus on blood safety mainly to safety measures preventing the potential transmission of micro-organisms, and more recently also regarding unknown risks like the transmission of prions, still questions regarding clinical safety in transfusion medicine are not (sufficiently) answered and need to be addressed.

If errors are taken place at the beginning of the handling process in the hospital, the effect on the clinical outcome might be dramatically. Reports of transfusion incidents in the State of New York in 1990-2000, and in the United Kingdom in 1996-1998 and in 1996-2000 showed that more than 50% of the reported incidents were caused by administrative failures (2,3). Of these administrative failures, 10-50% was the result of a wrong blood drawing or of wrong identification of the blood sample. Further, in 10% of the errors, it was forgotten to order an irradiated or leuco-depleted blood product. These studies showed that 1. not well-identified blood samples are an important source of errors in blood transfusion incidents, and 2. the blood product, which is really required, is not always requested.

The risk that inappropriate blood component transfusion is given depends of a great number of variables. Identification errors, notably administrative errors play an important part.

## Haemovigilance

The aim of haemovigilance is to detect and to analyse all untoward effects of blood transfusion in order to correct their cause and to prevent recurrence, and to improve the safety of blood transfusion..

Haemovigilance is defined as: "a set of surveillance procedures covering the whole transfusion chain (from the collection of blood and its components to the follow-up of its recipients), intended to collect and assess information on unexpected or undesirable effects resulting from the therapeutic use of labile blood products, and to prevent their occurrence and recurrence" (4). The word haemovigilance is derived from the word pharmacovigilance, which encompasses activities and systems to collect information useful in supervising medicinal products, with particular reference to adverse drug reactions in human beings, and to evaluate such information scientifically. Adverse reactions are defined as reactions which are harmful and unintended and which occur at doses normally used in man for the prophylaxis, diagnosis or treatment or the modification of physiological function(s). Haemovigilance concerns blood components: whole blood, erythrocytes concentrates, thrombocytes concentrates and fresh frozen plasma. Pharmacovigilance in transfusion medicine concerns plasma derivatives: clotting factor concentrates, immunoglobulins, albumin and other fractionated products. Since January 1, 1993, in European legislation plasma derivatives are considered to be pharmaceuticals, and the manufactures have to comply with the European regulations on pharmacovigilance (5).

## History of Haemovigilance

The pioneer work on haemovigilance started in France in 1991, with the set up of monitoring systems by Blood Transfusion Committees followed by the start of the Centre National d'Hémovigilance in 1992 (6). Since 1993, multiple definitions of haemovigilance have been formulated. In some definitions, only focus was laid on the transfusion act, while in other countries haemovigilance started from the very first part of the blood collection process. Further, some systems focussed on the follow-up of only immediate adverse events, others on long-term adverse events, and others on both. Because of the complex interactions in the transfusion chain, the scope of haemovigilance is all levels of potential transfusion hazards, i.e. from the selection of potential donors to the transfusion to the recipient. To reach this goal: the core of haemovigilance, as a system of public health surveillance, is a prospective surveillance and alert system.

On European level, haemovigilance started around 1995. The European Council published its Resolution of June 2, 1995 and a Communication on "Blood Safety and Self-Sufficiency in the Community" with the aim to improve public confidence in the safety of the blood supply. The word "haemovigilance" appeared in documents of the European Commission, and an invitation to tender was published to carry a feasibility project on the establishment of a haemovigilance network in the European Community. The results of the project should be threefold: a. identify objectives, methods and means related to the establishment of a Community-wide haemovigilance network which would also serve to improve exchanges of information between the Member States; b. promote co-operation between the Member States on the systematic monitoring of risks and hazards associated with blood collection and transfusion and provide guidance in this respect; c. determine the measures that add value to the actions and measures of Members States and which need to be proposed to the European Commission in order to enhance the safety of the blood chain. In the same year and for the first time on ISBT Congresses, at the ISBT 5<sup>th</sup> Regional (4<sup>th</sup> European) Congress in Venice, Italy, a haemovigilance symposium "Haemovigilance procedures in Transfusion Medicine" was organised. The conclusion of this symposium was that haemovigilance should be considered as part of the

quality assurance process in transfusion medicine. Collection of data is the key to quality assurance in medicine, but it was recognised that not all data are equally important and that those, which are really important, should be brought to the surface (7). In 1996, the European Commission organised at an informal meeting of Ministers of the European Commission in Adare, Ireland, a Colloquium on Blood, which resulted in the document "Blood Safety and Self-Sufficiency: an Agenda for the European Community". Six areas of action were defined and one of them was haemovigilance. In the United Kingdom, the Serious Hazards of Transfusion (SHOT) scheme was launched, which receives and collates reports of death or complications of transfusion of blood or components on a voluntary confidential basis. In SHOT's first annual report the findings indicated that blood itself is extremely safe, but it draw attention to the need to direct resources towards the development of novel systems to ensure that it is correctly administered (8).

In 1997, the first European Seminar on Haemovigilance was organised by the Agence Francaise du Sang in Bordeaux, France. This inventory meeting was very inspiring and as a result in February 1998 in Paris, the initiative was taken to set up of a European Network on Haemovigilance. In the same year, the second European Seminar on Haemovigilance was organised in Lyon, France. In 1999 the European Commission issued the report on the feasibility of a haemovigilance network (the Haeman Report). In 2000 and 2001, the 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> European Seminars on haemovigilance took place.

At the European Seminars, discussions were organised on the organisation of haemovigilance systems (voluntary or compulsory), the required (type of) data, the data on blood donors, the data on the usage of blood components or also on plasma derivatives, definitions, materio-vigilance and on the security of systems. Further the set up-of an alert system and a web-site as a tool of communication was discussed intensely.

## **Haemovigilance and the European Blood Directive**

In European legislation, adverse event reporting in transfusion medicine is prepared. In the Draft Directive 2002 EC, the need for a common procedure for notifying serious adverse reactions and events and notification format is mentioned in two articles (9).

Article 15:

### **1. Members States shall ensure that:**

- any serious adverse events (accidents and errors) related to the collecting, testing, processing, storage and distribution of blood and blood components which may have an influence on their quality and safety, as well as any serious adverse reactions observed during or after transfusion which may be attributed to the quality and the safety of blood and blood components are notified to the competent authority,
- blood establishments have in place a procedure accurately, efficiently and verifiably to withdraw from distribution blood or blood components associated with the notification referred to above.

### **2. These serious adverse events and reactions shall be notified in accordance with the procedure and notification format referred to in Article 29(i).**

Article 29:

The following technical requirements and their adaptation to technical and scientific progress shall be decided in accordance with the procedure referred to in Article 28(2):

- (i) Community procedure for notifying serious adverse reactions and event and notifying format

These objectives require a change in approach of professionals in blood transfusion. Most blood banks are producing blood components, deliver these precious products to the hospitals, provide advice if needed on the usage, but have no real insight in the actual therapeutic use of the products in clinical care. Further, the use of blood components in the hospital is wide spread, in many different departments, for elderly, adults and children, and in many different clinical indications. Finally, most blood banks and blood centres have not sufficient access to hospitals. Discussions on haemovigilance have clarified that most blood banks and blood transfusion centres were not taking part in regular transfusion medicine. So, the new initiative required a new approach.

### **European Haemovigilance Network**

The objectives for a European Haemovigilance Network (EHN) are aiming to increase blood safety at a European level (10). Early detection of an adverse event is needed. The aim of EHN is to develop and maintain in Europe a common structure with regards to safety of blood and blood products aimed on haemovigilance of blood transfusion and transfusion medicine. To assess the real risk, information should be pooled, and epidemiological data should be collecting systematically to evaluate differences between countries and the reasons for the differences. Information should be harmonised. At the same time, focus should be laid on materio-vigilance because it was recognised that the same material could be used in different countries. A first inventory showed that legislation in the field of haemovigilance was not equal and that not in all countries regulation concerning haemovigilance exists by law. In Austria, France, Germany, Netherlands, Sweden and Switzerland, notification of AEs to the authorities is mandatory. In Denmark, only notification of viral infection by blood is required. However, at the same time, it was recognised that in a mandatory system AEs are not always reported and that underreporting exists. Notification on a voluntary basis is implemented in Belgium, Greece, Ireland, Luxembourg, Russia, Sweden, and the United Kingdom.

**EHN has the following objectives:**

1. favour exchange of valid information between members
2. increase rapid alert and / or early warning between the members
3. encourage joint activities between the members
4. undertake educational activities in relation to haemovigilance.

**Further:**

1. standardisation of processes and forms, by developing common 'mother' matrixes.
2. compilation and analysis of European data, generated by national systems
3. assistance in the implementation of the European Blood Directive, in relation to legal provisions.

### **Adverse event reporting**

One of the objectives of haemovigilance is notification of side effects and /or incidents related to the clinical use of labile blood components. Adverse event reporting in blood transfusion and transfusion medicine is complex. It depends on the collaboration between blood banks or blood transfusion services with clinicians and hospitals. It implies knowledge of blood banking, transfusion medicine and routine clinical care of all gender and ages, of potential hazards of transfusion, of immune-haematology, of microbiology, and of epidemiology. An adverse event may have its cause in every single part of the chain from donor to recipient. In adverse events reporting, reference may take place to a proven problem, a potential problem, or to a justified doubt

In almost all blood transfusion centres, a single donation of a donor will be processed into a number of different products, i.e. an unit of red cell concentrate, an unit of platelets, an unit of Fresh Frozen Plasma, and these units might be divided or processed

into more products. Blood components are produced from whole blood or apheresis donations, and depending of the blood drawing and processing techniques, a high number products with different specifications are prepared. The shelf life of these products are not equal and therefore the moment in time of actual use of each unit prepared from the same donation may differ. In case the unit of platelets harms the recipient, for example because of a bacterial transmission, a rapid alert can warn the blood bank, the blood transfusion service or the ward of the hospital in order not to issue or to transfuse the unit of red cells or the unit of FFP prepared from the same donation because of the potential adverse reaction, which was detected during or after the transfusion of the first unit used.

**This example shows that a notifying system has to consists of two components:**

1. A Rapid Alert / Early Warning system, and
2. A Reporting system for Adverse Reactions to Blood Component Transfusion.

The European Haemovigilance Network (EHN) has developed reporting forms for Rapid Alert reporting and for Adverse Reaction to Blood Component Transfusion reporting in order to standardise the information process needed to take appropriate action to prevent the occurrence or recurrence of unexpected or undesirable effects resulting from the therapeutic use of labile blood products. The draft reporting forms developed in work shops and intensely discussed at plenary sessions at the Seminars of EHN, and have been endorsed by all EHN members at the 4<sup>th</sup> EHN Seminar in Athens in 2001. It was decided that each member should advocate for the use of these documents in the haemovigilance organisation in their home country, aiming for implementing only one format of adverse events reporting documents in all European haemovigilance systems.

### **Rapid Alert System**

The objectives of a Rapid Alert System (RAS) are enabling to make corrective actions in the shortest period of time. RAS is being used for signalling the appearance of clusters of clinical signals after transfusion, hidden or apparent defects of disposable materials used in the chain of blood transfusion, such as leakage of filter housings, holes in blood bags, defects in apheresis material, problems with equipment, and others. RAS allows quick and safe transmission of correct and precise data to quality assurance responsible persons in blood transfusion centres and to competent authorities allowing to decide on possible action in order to maintain or improve safety in blood transfusion. Quick transmission of information, potentially important for the safety, quality and efficacy in a structured predefined way is needed for passing information from one actor to another.

Because of the importance of the message and the preciseness of the information to prevent unnecessary and unjustified actions, a number of practical aspects should be taken into account.

#### **1. before using the Rapid Alert System:**

- the pertinent information has to be brought to an official qualified person (Blood Safety Officer, BSO),
- the information has to be checked to be correct, and as far as possible complete,
- in case a manufacturer of a device is implicated, written information and/or confirmation should be requested from the manufacturer.

#### **2. using the Rapid Alert System:**

- a validated Alert Report Form should be used,
- the requested information should be filled in with special care to lot and batch numbers, and other reference numbers needed for traceability,
- actions considered, suggested, or requested should be described,



- additional information should be attached, like written information and/or confirmation from the manufacturer,
- the information should be dispatched in a predefined way to the Department responsible for blood safety at the National Competent Authority.

### 3. after using the Rapid Alert System:

- investigations on the adverse event should continue,
- additional information should be dispatched, concerning outcome, impact, consequences, etc.,
- reactions from other informed parties like BSOs from other countries should be collected, compiled and disseminated in order to ensure an overview of actions taken and the follow-up thereafter.

## Reporting Form for Adverse reaction to Blood Component Transfusion

The report Form for Adverse Reaction to Blood Component Transfusion is developed by EHN to assist the BSO in the investigation of the clinical adverse event. It may help to assist the physician in order to define the course of action, and in trying to define the adverse event in the (in most cases complex) treatment of the patient involved. In the final report of the adverse event, this document should always be included and signed and dated by both the physician and the BSO.

## EHN Web-site

Ten Member States of the European Union – Belgium, France, Denmark, Greece, Ireland, Portugal, Luxembourg, Finland, Netherlands, and United Kingdom - are 10 full members of EHN. Non-EU Member States as Australia, Canada, Switzerland and Norway are associate member, and Brazil, Spain and Romania have expressed their wish to join as associate member.

As a tool for optimal connection and information exchange, the Internet web-site [www.ehn-org.net](http://www.ehn-org.net) has been developed. This web-site has two zones of information, a public domain with general information on blood transfusion organisations, data on donors, data on donations, data on blood components etc. of each member, and a protected domain with the Rapid Alert System. The Rapid Alert System (RAS), where only one person per country has access to, is used for rapid dissemination of (emerging) threats, clusters of adverse events, materio-vigilance, problems with equipment etc..

EHN Seminars are organised almost every year to discuss in Working Parties and plenary sessions questions to be solved, like: which information is related to immediate security of blood products, what is useful to be exchanged at European level, how to ensure scientific coherence of data, how to compare systems, how to standardise transfusion data, how to establish cross-border traceability and how to harmonise technical support.

The next 5<sup>th</sup> European Haemovigilance Seminar will be organised in Amsterdam, February 6-7, 2003.

## Conclusion

Haemovigilance has an important function in safeguarding transfusion medicine. Errors have to be prevented and improvement in the use of blood products might be achieved through an audit process based on simple indicators, providing the responsible clinicians with continuous feedback of results obtained. Ten years ago, the Sanguis Study already showed that in three year period such an audit programme reduced both excessive preoperative requesting and actual transfusion of red cell units and plasma in elective surgical patients by 22, 20, and 70%, respectively (11).

Continuous feedback of data in laboratory medicine reduce excessive ordering of laboratory test and other resources. And more importantly, intensive "marketing" of

accepted practice guidelines is required to produce changes in clinical transfusion practice.

Uniform Rapid Alert Forms and Adverse Reaction Forms are important means of communication for rapid dissemination of information on adverse events in blood transfusion. Fax, e-mail and the Internet are tools to be used to inform all parties involved and all parties which may benefit from this information. It has to be realised, however, dissemination of this information may imply legal aspects, regarding privacy and liability, if not handled with care. All actors involved in a rapid alert are potentially prone to be hold liable for any damage to one of the parties involved. These legal aspects should be taken into account but in no way it should hold back persons from taking the necessary measures from preventing the occurrence or recurrence of an adverse event.

REPORTING FORM FOR ADVERSE REACTION TO BLOOD COMPONENT TRANSFUSION				
<b>Patient</b>		sex: M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> ; age: ... file number: .....		
Date of transfusion: .....		Delay of reaction after transfusion: .....min / ..... hours / ..... days / ..... years (Others informations are confidential and appears only on the hospital form)		
<b>Transfused component</b>	Type:	<input type="checkbox"/> RC <input type="checkbox"/> platelets <input type="checkbox"/> plasma <input type="checkbox"/> granulocytes <input type="checkbox"/> allogeneic <input type="checkbox"/> autologous		
	Preparation:	<input type="checkbox"/> whole blood processing <input type="checkbox"/> apheresis		
<b>Place of distribution</b>	Characteristics:	<input type="checkbox"/> leucodepleted <input type="checkbox"/> irradiated <input type="checkbox"/> CMV negative <input type="checkbox"/> plasma depleted <input type="checkbox"/> SD treated <input type="checkbox"/> safe quarantine <input type="checkbox"/> antigen matched <input type="checkbox"/> other (specify): .....		
		<input type="checkbox"/> hospital <input type="checkbox"/> blood bank		
Symptoms and clinical / biological signs of reaction				
<b>Signs</b>	Before	after	<b>Symptoms (1)</b>	<b>Symptoms (2)</b>
Temperature °C	.....	.....	<input type="checkbox"/> discomfort	<input type="checkbox"/> lower back pain
Blood pressure (mm Hg)	.....	.....	<input type="checkbox"/> chills	<input type="checkbox"/> chest/abdominal pain
Pulse	.....	.....	<input type="checkbox"/> itching	<input type="checkbox"/> nausea/vomiting
Haemoglobinurea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> urticaria	<input type="checkbox"/> dyspnea
Cardiac arrhythmia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> redness	<input type="checkbox"/> acute renal failure
Others: .....			<input type="checkbox"/> rash	<input type="checkbox"/> shock
			<input type="checkbox"/> jaundice	<input type="checkbox"/> loss of consciousness
			<input type="checkbox"/> other: .....	<input type="checkbox"/> others: .....
				<input type="checkbox"/> positive DAT
				<input type="checkbox"/> Hyperbilirubinemia
				<input type="checkbox"/> ALT > 2N
				<input type="checkbox"/> Transfusion refractoriness
				<input type="checkbox"/> Other: .....
<b>Conclusions or Syndrom (only one for each report):</b>				
<b>Immunological</b>				
<input type="checkbox"/> Hemolysis ABO				
<input type="checkbox"/> Hemolysis irreg ab				
<input type="checkbox"/> Immunisation:				
<input type="checkbox"/> RC <input type="checkbox"/> Granulocyte				
<input type="checkbox"/> HLA <input type="checkbox"/> IgA				
<input type="checkbox"/> HPA				
<input type="checkbox"/> PTP				
<input type="checkbox"/> allergy (mild)				
<input type="checkbox"/> anaphylaxis				
<input type="checkbox"/> TRALI				
<b>Infectious</b>				
<input type="checkbox"/> Component Bacterial contamination				
Germ (s): .....				
<input type="checkbox"/> HIV				
<input type="checkbox"/> HBV				
<input type="checkbox"/> HCV				
<input type="checkbox"/> CMV				
<input type="checkbox"/> Other agent: .....				
<b>Others</b>				
<input type="checkbox"/> Non Hemolytic Fever T.R				
<input type="checkbox"/> TA-GVHD				
<input type="checkbox"/> Pulmonary oedema (cardiac failure, overload)				
<input type="checkbox"/> Hemosiderosis				
<b>Severity</b>				
<input type="checkbox"/> 0. no effect				
<input type="checkbox"/> 1. immediate, no vital				
<input type="checkbox"/> 2. immediate, vital				
<input type="checkbox"/> 3. long term morbidity				
<input type="checkbox"/> 4. death				
<b>Imputability</b>				
<input type="checkbox"/> 0. excluded				
<input type="checkbox"/> 1. possible, dubious				
<input type="checkbox"/> 2. likely, probable				
<input type="checkbox"/> 3. certain, proven				
Other relevant clinical information: (e.g. prior condition of the patient)				
Patient outcome:				
<b>Transfusion process</b>				
Location: <input type="checkbox"/> op.theatre, <input type="checkbox"/> Intensive Care Unit, <input type="checkbox"/> medical, <input type="checkbox"/> paediatric, <input type="checkbox"/> outpatient clinic, <input type="checkbox"/> other:				
Time: <input type="checkbox"/> working hours, <input type="checkbox"/> night shift, <input type="checkbox"/> week end				
Incorrect component transfused: yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>				
where in the process did the error occur: ..... ..... (cross matching laboratory, hospital blood transfusion service, delivery/transfer to the clinical ward, etc...)				
Associated involvement: <input type="checkbox"/> materiovigilance <input type="checkbox"/> pharmacovigilance <input type="checkbox"/> reagent-laboratory failure				

EHN-4X05

**REFERENCE:**

1. Sazama, K. Reports of 355 transfusion-associated deaths: 1976 through 1985. *Transfusion* 1990; 30:583-590.
2. Linden J.V. et al. A report of 104 transfusion errors in New York State. *Transfusion* 1992;32:601-606.
3. 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;319:16-19
4. Faber, J-C. Haemovigilance around the world. *Vox Sang*, 2002; 83, (suppl.1): 071-076.
5. Committee for Proprietary Medicinal Products: Guideline for competent authorities on the undertaking of pharmacovigilance procedures. (III/3963/92), EN, 1994.
6. Salmi R. Les supports épidémiologiques de l'hémovigilance. *Transf Clin Biol*, 1994; 6:421-424.
7. Strengers P.F.W. and Heier H-E, Haemovigilance procedures in Transfusion Medicine. In: Proceedings of the ISBT 5<sup>th</sup> Regional (4<sup>th</sup> European) Congress, Eds: U. Rossi, A.L. Massaro, G. Sciorelli. 1997: 953.
8. SHOT Steering Group, SHOT Annual Report 1997-1998, 1999.
9. Directive 2002 // EC of the European Parliament and of the Council of setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood components and amending Directive 2001/83/EC, article 15 and 29.i.
10. Faber J-C. Haemovigilance in Europe: the European haemovigilance network. *Transf Clin Biol* 2001; 8: 285-290.
11. Sirchia G., Giovanetti A.M., McClelland B., Fracchia G.N. Safe and Good Use of Blood in Surgery (Sanguis). European Commission, 1994.



**ALERT REPORT**

<b>REFERENCE :</b>  ____ / ____ . ____ . ____ / ____ . ____ <small>(country/pays)      (date : YYYY MM DD)      (time : HH - MIN)</small>	<b>From :</b>
<b>Subject / Objet :</b>	
<b>DESCRIPTION :</b>	
<b>Appended Documents :</b> (documents joints)  ***** This report is for your information only and does not suggest any action *****	
<b><u>If device implication (MATERIOVIGILANCE):</u></b> Denomination :	<b><u>Key words / Mots clefs :</u></b>
Producer address / Adresse Fournisseur :	1.
Product code / code produit :	2.
Batch nr / n° de lot :	3.
Expiry / expiration :	4.
Incidence : (Nr of events/period - Nb d'incidents / période)	5.
<b>To : → this report is automatically dispatched to the members of EHN group.</b>	

## **LESSONS LEARNT FROM HAEMOVIGILANCE IN GREAT BRITAIN AND EUROPE**

John Revill

Haemovigilance schemes aim to collect data and analysis untoward effects of blood and blood component administration in order to correct their cause and prevent recurrence.

### **The objectives include**

- To aid improvements in clinical care to reduce risk to patients
- To demonstrate to the public and professionals the safety of the existing systems
- Present risks and benefits in perspective
- Show that problems are recognised and effectively tackled - no "cover-ups"
- Improve public confidence

This was approached in the UK by forming the Serious Hazards of Transfusion scheme (SHOT). SHOT is a confidential, anonymised scheme for the reporting of serious adverse events of blood transfusion. Launched in November 1996 the data is used to inform policy in the transfusion services, improve standards of transfusion practice, aid production of clinical guidelines for the use of blood components and educate users on transfusion hazards and their prevention

Importantly the scheme is independent of the National Blood Services, being organised by representatives of interested Royal Colleges and professional bodies

SHOT invites reports of major adverse events complicating blood transfusion in the UK. It collects data on incorrect transfusions of blood and blood components (IBCT) and major immunological and infectious complications.

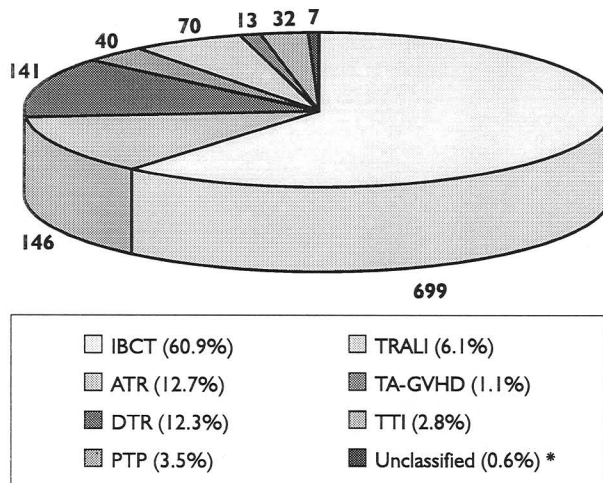
Hospitals report adverse events directly to the SHOT Office with 7 categories of events. These are

- Incorrect blood/component transfused (IBCT)
- Acute transfusion reaction (ATR)
- Delayed transfusion reaction (DHTR)
- Transfusion-associated graft-versus-host-disease (TA-GVHD)
- Transfusion-related acute lung injury (TRALI)
- Post-transfusion purpura (PTP)
- Transfusion transmitted infection, including bacterial contamination (TTI)

In addition a Near Miss events scheme attempts to obtain data for errors in the transfusion process which are detected before any blood or blood component is administered. It is hoped that these incidents will identify both the strong points and deficient areas in procedures.

Whilst the SHOT scheme is voluntary the overall participation is 92%. Of the 413 hospitals eligible to participate, 199 submitted initial reports and 180 indicated that they had seen no incidents.

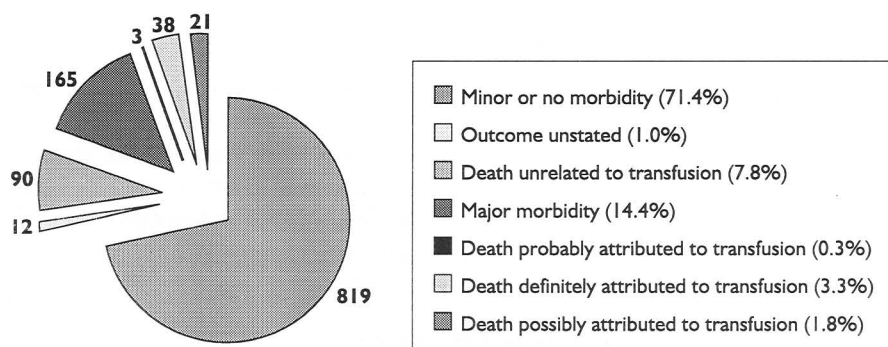
The breakdown of reports from 1996 - 2001 are shown below (Total = 1148)



Mortality and morbidity data for all events were requested, with morbidity being defined as the presence of one or more of

- Intensive care admission and / or ventilation
- Dialysis and / or renal dysfunction
- Major haemorrhage from transfusion induced coagulopathy
- Intravascular haemolysis
- Potential RhD sensitisation in a female of child-bearing age
- Persistent viral infection
- Acute symptomatic confirmed infection (viral, bacterial or protozoal)

Overall mortality/morbidity from 1996 - 2001 (Total = 1148)



Incorrect blood component transfused (IBCT) incidents are defined as "all reported episodes where a patient was transfused with a blood component or plasma product which did not meet the appropriate requirements or which was intended for another patient".

Cumulative data for the period 1 Oct 1996 - 31 Sept 2001, from the 1148 fully analysed questionnaires, has shown that 699 (60.9%) were IBCT incidents, comprising the largest single category. 161 were ABO incompatible transfusions leading to 9 deaths, with another 73 instances of RhD incompatibility. Other errors included failure to meet special requirements e.g. for irradiated components.

### Categories of IBCT reported 1996 – 2001 (Total 699)

Category	No. of cases
Major ABO incompatibility	161
RhD incompatibility	73
ABO/RhD compatible	195
Other red cell incompatibility	37
Inappropriate transfusion	61
Special requirements not met	122
Anti-D	37
Other	1
<b>Blood group not stated</b>	<b>12</b>

Multiple procedural failures were identified in 49% of cases, with 112/699 reports having 3 or more errors in the procedures. 2 incidents were identified as having 7 failures in the process leading to the IBCT.

55% of errors arose at the point of collection from hospital storage site or at the time of administration, 28% in the hospital blood bank and 13% at the point of prescription, sampling or request.

Approximately 36% of hazards were immune complications (ATR, DTR, PTP, TRALI, TA-GVHD) The outcome in 70 fully analysed cases of TRALI included 18 deaths and 49 cases of major morbidity, making this the 2nd most common cause of transfusion-related morbidity/mortality after ABO incompatibility.

### Immunological reactions - mortality and morbidity 1996 - 2001 (Total =410)

		ATR	DTR	PTP	TA-GVHD	TRALI
<b>Deaths - imputability</b>	Definitely related	2	4	1	13	6
	Probably related	0	0	0	0	2
	Possibly related	4	1	1	0	10
	Unrelated	13	14	3	0	3
<b>Major Morbidity</b>		<b>3</b>	<b>18</b>	<b>11</b>	<b>0</b>	<b>49</b>
<b>Minor or No Morbidity</b>		<b>121</b>	<b>103</b>	<b>24</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Outcome unknown</b>		<b>3</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>TOTAL</b>		<b>146</b>	<b>141</b>	<b>40</b>	<b>13</b>	<b>70</b>

In the first 3 years of reporting 12 cases of TA-GVD were identified but since the introduction of universal leucodepletion in the UK only 1 further case has been reported. The significance of this is not yet clear. The underlying diagnosis in these 13 patients was B cell malignancy (6), cardiac surgery (3), congenital immunodeficiency (2), autoimmunity (1), and no risk factors identified (1).

### Transfusion transmitted infections 1995 - 2001

	Donations	Recipients
<b>HAV</b>	1	1
<b>HBV</b>	8	9
<b>HCV</b>	2	2
<b>HIV</b>	1	3
<b>Bacteria</b>	25	25
<b>Malaria</b>	1	1
<b>HTLV</b>	1	1
<b>TOTAL</b>	<b>39</b>	<b>41</b>

Infectious complications comprised 2.8% of cases (32/1148) of which 21 were due to bacterial contamination resulting in 6 deaths, 5 in recipients of platelets. In 8/25 bacterial infections the donor's skin was confirmed as the source of the infection.

Bacterial contamination was therefore the predominant cause of post transfusion infection.

### Neonatal and Paediatric concerns

Neonatal and paediatric clinical practices involved in blood transfusion are very different from adult practices. The need to give small, usually measured, volumes of blood components necessitates modified procedures for administration, whilst because of concerns about the immaturity of immune systems at a very young age and the potential for future long life, additional special requirements are recommended for this unique group of patients.

Established haemovigilance schemes do not differentiate age related incidents and consequently a full evaluation of specific problems in neonatal and paediatric patients reported to haemovigilance schemes is not possible. However some data has been extracted from the UK SHOT reports and this is presented below.

### Neonatal and Paediatric incidents reported to SHOT 1996 to 2001

In the 5 years of SHOT reporting the scheme has received a total of 88 cases involving children up to the age of 18. For this group the percentage of incidents reported by type was similar to that seen over all age groups with 79% Incorrect (or inappropriate) Blood Component Transfused (IBCT), 11% Acute Transfusion Reactions (ATR), 8% Transfusion-related Acute Lung Injury (TRALI), and 2% Transfusion-associated Graft-Versus-Host-Disease (TA-GVHD).

**Table 1**  
**Age, No. of cases, Incident type**

Age	No. of cases	Incident type			
		IBCT	ATR	TRALI	TA-GVHD
0 to 1 day	6	6	0	0	0
>1 day to 1 week	10	9	1	0	0
>1 week to 1 month	9	6	2	0	1
>1 month to 1 year	10	9	1	0	0
>1 year to 5 years	15	11	1	3	0
>5 years to 10 years	10	9	0	1	0
>10 years to 18 years	28	19	5	3	1
<b>TOTAL</b>	<b>88</b>	<b>69</b>	<b>10</b>	<b>7</b>	<b>2</b>

### Immunological complications

#### Acute Transfusion Reactions (n = 10)

Age range 2 days to 17 years

Reactions were to platelets in 2 cases and red cells in 8 cases. In 7 cases the cause of the reaction was unclear or not known. The 3 reactions whose cause was identified were:

- i Reaction to unspecified plasma protein.
- ii Anti IgA detected. Patient IgA deficient.
- iii Patient increased his own drip rate as he was anxious to attend a social event that evening.

All patients survived with no ill effects.

### Transfusion Related Acute Lung Injury (n = 7)

Age range 2 years to 17 years

4 patients made a full recovery.

3 patients died – unsure if related to the transfusion.

### Transfusion associated Graft versus Host Disease (n = 2)

2 cases were seen.

The first was a 13 day old male baby. An anaemic premature neonate, he was 32 weeks at birth and 34 weeks at transfusion.

The 2<sup>nd</sup> was a 14 year old girl with acute lymphocytic leukaemia.

Both patients died from TA-GVHD.

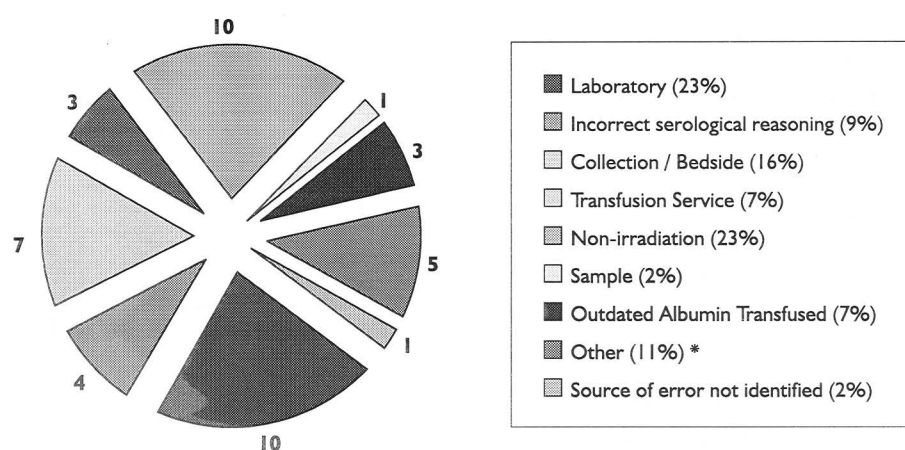
### Incorrect (or inappropriate) Blood Component Transfused (N = 69)

Total statistics are given for the 69 patients in the age range < 1 day to 18 years, but only those patients under 6 years old have been analysed in any depth. In one case in particular the patient, whilst being under 18 years of age, was being treated for a post-partum haemorrhage and would not have been on a paediatric ward.

Of the 69 patients who received an incorrect or inappropriate transfusion, 39 were female and 30 male. 53 suffered no ill effects as a result of their transfusions, 10 recovered after suffering some morbidity or potential morbidity including 2 with intravascular haemolysis, 5 died of their underlying condition and in 1 case the outcome was not given.

### 44 cases involved children under the age of 6

**Figure 1**  
**Types of incidents reported (n=44)**



### \*Other category incidents reported

Case 1 - correct product transfused despite incorrect name on unit.

Case 2 - red cells used were too old for an exchange transfusion

Case 3 - misinterpreted prescription for RBCs 50 mL to be given over 4 hours as 50 mL per hour for 4 hours.

Case 4 - 8 paediatric red cell packs transfused instead of 1 adult unit.

Case 5 - red cells given after false low Hb result from a diluted sample.



### Morbidity

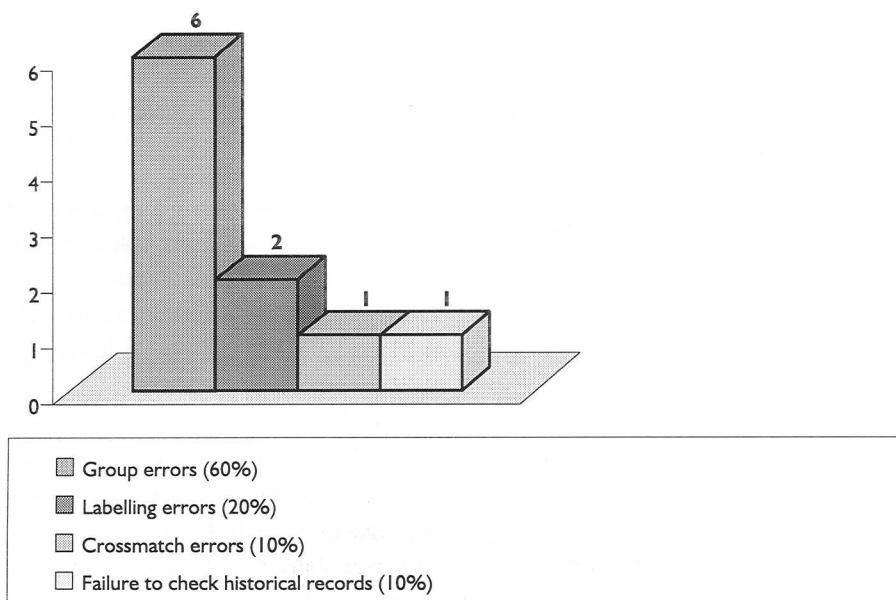
7 cases resulted in morbidity for the patient or a potential development of anti D in female children.

**Table 2**  
**7 cases with morbidity**

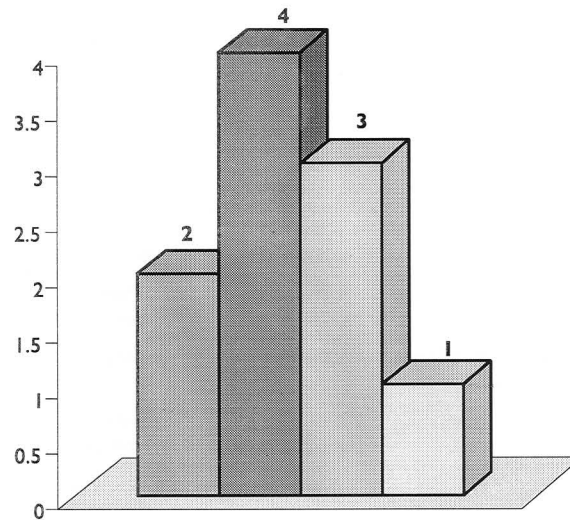
Case no.	Product	Group of product	Group of patient	Error	Outcome
1.	RBC	O RhD pos	O RhD neg	Laboratory group error	Possible sensitisation
2.	RBC + Platelets	O RhD pos	A RhD neg	Laboratory group error	Possible sensitisation
3.	RBC	O RhD pos	A RhD pos	Laboratory group error	Heamoglobinuria
4.	RBC	A RhD pos	B RhD neg	Laboratory group error	Fever, rigors, loin pain
5.	RBC	O RhD pos	O RhD neg	Selection error	Possible sensitisation
6.	RBC	---	---	Cells too old for exchange transfusion	Cardiac problems and electrolyte imbalance
7.	Platelets	O---	B---	Transfusion Service sent grp O platelets for a group B patient without checking for high titre ABO antibodies. The unit was very high titre anti-B.	Acute reaction, fever, rigors. Hb fell from 9.8 to 4.0

Two categories of error (laboratory errors and failure to irradiate) accounted for the highest percentage of errors at 23% each. These are shown below.

**Figure 2**  
**Laboratory errors (n=10)**



**Figure 3**  
**Failure to irradiate (n=10)**



■	Lack of staff awareness (20%)
■	Laboratory failure to irradiate (40%)
■	Request error (30%)
■	Lack of information from other hospital (10%)

There were 8 cases in which a worrying lack of knowledge resulted in inappropriate transfusions including the 3 cases of failure to irradiate shown in figure 3 above.

Case 1 - A consultant anaesthetist selected O RhD pos FFP for a group B RhD pos patient.

Case 2 - A physician took a non-irradiated unit of red cells from an emergency fridge without reference to the laboratory. The patient was a premature baby with hydrops secondary to interuterine parvovirus infection.

Case 3 - Wrong serological reasoning by laboratory staff led to a unit of adult O RhD neg FFP being issued to a group A RhD pos neonate. Local policy stated that all neonates should have been issued with AB RhD neg FFP.

Case 4 - Incorrect serological reasoning by laboratory staff led to the transfusion of group O RhD pos FFP to a group A RhD pos patient.

Case 5 - In this case the error (incorrect blood issued) would have been prevented if the historical record had been checked. However the reason the record was not checked was that the laboratory staff believed that maternal antibodies do not persist long after delivery.

Case 6 - Laboratory staff issued non-irradiated red blood cells for a baby who had been given an intrauterine transfusion (IUT). The technical staff involved were unaware of the need to irradiate in these circumstances.

Case 7 - Laboratory staff issued blood which was too old for an exchange transfusion.

Case 8 - Medical staff were not aware of the need to irradiate products following IUT.

The original causative error in IBCT incidents identified from paediatric / neonatal patients differ from the overall frequency in the SHOT scheme as shown in Table 3 below. It is possible that the relatively small number of cases (69) compared to the overall SHOT data (699) makes this difference not statistically relevant or it may highlight a need for more education in laboratories.

**Table 3**  
**Comparison of initial source of error in IBCT**

	Laboratory	Collection & administration
<b>Total SHOT</b>	28%	55%
<b>Paediatric</b>	41%	25%

**Miscellaneous aspects**

The administration of measured small volume transfusions requires the use of syringe or burette administration, and therefore different procedures are necessary than when transfusing adult patients. Significantly, local variations often develop and may introduce unrecognised (or unrealised) hazards. The use of in-line filters is recommended for the administration of all blood / blood components, but because of the system variations introduced, these may be eliminated. Anecdotal reports indicate that some transfusion complications have been resolved by reintroduction of in-line filters into the administration system.

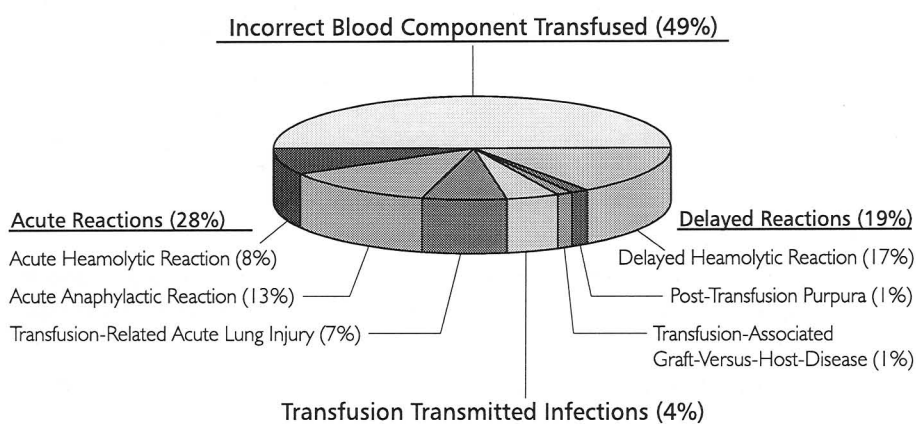
Children are naturally mischievous! At least one incident has been reported where, following checking of bloods prior to transfusion, brothers changed beds and incorrect transfusions were commenced. The problem was not realised until a 3<sup>rd</sup>. brother informed staff. A small amount of ABO incompatible blood had been given to one of the brothers, fortunately without incident.

**How does SHOT compare with other European haemovigilance schemes?**

Unfortunately precise comparisons are difficult for several reasons. There is a lack of common definitions for types of incidents, the range and type of data collected varies, and different National requirements and approaches are necessary.

Comprehensive data evaluation from schemes operating in Denmark, Ireland and France are shown below.

**Denmark (DART) 1999 - 2002 (Total 72 reports)**



72 reports were analysed and it was calculated that the risk of IBCT was 1 in 40,000 units transfused and the risk of death 1 in 450,000.

The reports highlight ABO incompatibility and bacterial contamination of platelets for remedial action

#### Ireland 2002 (Total 144 reports)

• Incorrect Blood Component Transfused	(69)	48%
• Severe Acute Anaphylactoid or Anaphylactic Reaction	(35)	24.5%
• Transfusion Associated Circulatory Overload	(16)	11%
• Acute Haemolytic or other Severe Acute Transfusion Reaction	(12)	8%
• Unusual	(3)	2%
• Autologous	(3)	2%
• Transfusion Related Acute Lung Injury	(3)	2%
• Transfusion Transmitted Infection	(2)	1.5%
• Delayed Haemolytic Transfusion Reaction	(1)	<1%

From the 144 reports the risk of IBCT is 1 in 2300 units transfused, with ABO incompatibility risk of 1 in 27,000 units transfused.

#### France 1994 – 1998 (Total 24234 reports)

The scheme is compulsory, but variable rates of reporting are apparent, with 75% of incidents being stated as of minor significance.

Major ABO incompatibility was reported in 85 instances (risk of 1 in 139,000 units transfused) with 6 deaths (a risk of 1 in 800,000 units transfused). Errors without adverse events or ABO compatible errors were not included.

Bacterial contamination resulted in 18 deaths from 185 incidents.

#### UK SHOT 1996 - 2001 (total 1148 reports)

	Risk/units transfused
Risk of IBCT (all categories)	1 in 25,000
Risk of ABO incompatible	1 in 106,000
Risk of major complications	1 in 103,000
Risk of death (definite/probable)	1 in 415,000
Risk of death (includes possible)	1 in 280,000

#### Comparisons

Interpretation and comparison of data, both within the country of origin, and for comparison between countries, is difficult because of the lack of common denominator data.

IBCT is shown as the major problem in all available data, with ABO incompatibility remaining a significant problem, although death from such incidents is <10% of all cases.

Bacterial contamination of blood components is of serious consequence, with platelet concentrates >3 days old often being implicated.

The diagnosis of TRALI is difficult, but in the SHOT data, after ABO incompatibility, acute lung injury post transfusion is the second largest cause of transfusion related mortality/morbidity.

A "no blame" culture of adverse incident reporting is essential to increase public confidence in the safety of blood transfusion. Under-reporting may result from the fear of disciplinary action, or lack of recognition of a problem, especially where the event is delayed e.g. Post transfusion viral transmission.

### **Benefits of system in UK**

- Now able to establish relative risks and set transfusion hazards in context
- Produced data to enable priorities for future health care spending
- Provided data for evidence based education and training
- Identified potential roles and benefits of Specialist nurses and medical staff
- Enabled the potential for rapid alert mechanisms for system or equipment problems
- Presentation of accurate data assists with media information – able to emphasise good news, not bad news, and present risks in perspective

In the UK the data acquired by the SHOT scheme and the experience of SHOT members has been used to influence blood safety awareness by

- Production and wide circulation of Annual Reports
- All data is publicised and is widely used to inform and improve better practice
- Annual educational symposium
- Presentations / lectures / materials freely available
- Membership of National committees
- Contribution of data and expert advice in the production of national guidelines
- Contributions to national / local initiatives

# **BASIC CLINICAL AND ORGANISATIONAL REQUIREMENTS FOR AN EFFECTIVE HAEMOVIGILANCE**

Umberto Rossi

## **Foreword**

The title and contents of this lecture reflect and summarize the issues discussed during the recent (27/11-1/12/2002) ESTM residential course in Sofia (Bulgaria) <sup>(116)</sup>.

This course was the second "Balkan-European" course, after the good success of the first course last year in Sarajevo <sup>(4)</sup> and of the subsequent work-meeting of June 2002 in Lecce <sup>(93)</sup>; representatives from South-Eastern European countries (such as Albania, Armenia, Bosnia-Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Greece, Kosovo, Macedonia, Moldova, Montenegro, Romania, Serbia, Slovenia and Turkey) have convened, reported their national situation <sup>(1, 8, 9, 35, 43, 61, 62, 65, 67, 68, 109, 119)</sup> and discussed about basic problems of clinical transfusion practice in the view to reach a better blood safety <sup>(2, 17, 18, 19, 34, 47, 49, 56, 66, 91, 92, 110, 111, 115)</sup>.

The issues that were dealt with during the course, as necessary prerequisites for an effective haemovigilance, did mainly concern the proper clinical use of blood and the hospital transfusion organisation, following the Directives and Recommendations of the WHO <sup>(124, 125, 126, 127, 128)</sup> and of the Council of Europe <sup>(11, 12, 23, 24, 25)</sup>.

The course was organised in 6 consecutive sessions:

- Haemovigilance in Europe;
- Haemovigilance and the Blood Transfusion Service;
- Haemovigilance in the clinical administration of blood;
- Haemovigilance in the countries of South-Eastern Europe;
- "Preventive" haemovigilance: Good Clinical Transfusion Practice;
- Special problems of haemovigilance.

The course was coordinated by Paul Strengers, Elizabeth Love, Dina Politis and Toshko Lissitchkov.

The course Faculty included 17 teachers from 11 countries (6 Bulgarians, 2 British, 1 each from Croatia, Greece, Italy, Luxembourg, Macedonia, the Netherlands, Slovenia, Spain and Switzerland) and 13 national reporters: Tatjana Nurka for Albania, Hasija Hadžić for Bosnia-Herzegovina, Svetla Bakalova for Bulgaria, Damir Grgičević for Croatia, Anna Manitsa for Greece, Mazlum Belegu for Kosovo, Milenka Blagoevska for Macedonia, Victor Cojocar for Moldova, Gordana Rašović for Montenegro, Ligia Burta (on behalf of Florentina Vladareanu) for Romania, Ninoslav Nedeljković for Serbia, Bojana Bizjak (on behalf of Marjeta Potočnik) for Slovenia, and Meral Sönmezoglu for Turkey.

Participants were 67, from 19 European countries: Bulgaria (34), Serbia (7), Macedonia (4), Croatia (3), Romania (3), Moldova (2), Portugal (2), Albania (1), Armenia (1), Bosnia-Herzegovina (1), Czechia (1), Greece (1), Italy (1), Kosovo (1), Latvia (1), Montenegro (1), Russia (1), Slovenia (1) and Turkey (1).

## **Introduction on clinical transfusion practice**

Due to the increasingly frightening problems posed by the HIV/AIDS pandemics, clinical transfusion practice has been largely driven, in many areas of Europe, by feelings of extreme apprehension and **fear**, surprisingly coexisting with professional attitudes of easy and often unjustified prescription of whole blood and blood components, leading to an astonishing **abuse of blood transfusion** <sup>(5, 10, 42, 52, 53, 59, 102, 120)</sup>.

The reason for this abuse can be easily found in a rather widespread **ignorance** of the basic principles of **clinical transfusion practice** <sup>(7, 79, 84, 121, 124)</sup>.

The basic knowledge of Transfusion Medicine, unfortunately, still receives very little attention in the medical **undergraduate** curriculum of most European Universities <sup>(72, 78, 80, 107)</sup>.

Some general agreement in the medical profession has been reached, however, on the paramount importance for a good practice of Transfusion Medicine of the four classical **"pillars" of blood safety** <sup>(107)</sup>: 1) promotion and maintenance of voluntary non-remunerated blood donation, 2) donor testing and prevention of blood-transmissible diseases, 3) rational clinical use of blood components, 4) general organisational measures (including a quality assurance system defined by official guidelines or regulations), concerning also the integration of Transfusion Medicine into the national policies of Public Health and clinical medicine <sup>(20, 126)</sup>.

In many European countries, moreover, medical communities have become increasingly aware that, although basic financial resources are a pre-requisite for constructing any Transfusion Service, what makes blood transfusion **safe** and **effective** is certainly not wealth by itself, but rather political maturity, moral solidarity, cultural development and medical competency: all factors dependent much more on human dedication than on financial prosperity <sup>(28)</sup>.

Responsible voluntary donors, essential blood testing, rational clinical use of blood components: these fundamental bases of blood safety can only be the result of a continuous "education to quality" of the public at large, of school children, University students, general practitioners, medical doctors, transfusion specialists, nurses and technicians, and public officers <sup>(37, 39, 54, 84, 99)</sup>.

The need for education has been recognized by the **European Commission** since **1994**, in its **"Communication on blood safety and self-sufficiency in the European Community"**, stating that *"it is extremely important that the confidence of the citizens of the Community is re-established: this can be done by means of a number of measures including appropriate information and education campaigns"*.

### **The rational bases of transfusion therapy** <sup>(87, 92, 95)</sup>

As any other kind of therapy, transfusion therapy needs to be **"rational"**: based on **scientific data**, fitting into **pathophysiological mechanisms**, and interfering with the **"natural history"** of the given disease to be treated; possibly with its aetiology, often with its pathogenesis, more generally with its symptoms (as a "replacement", or a supportive "therapy").

Further elaborated by **clinical reasonment**, transfusion therapy will finally have to be adjusted to the individual patient by a **clinical decision**, which implies a very well defined medical responsibility.

The spectacular progresses of today's transfusion therapy have been made possible by the use of selected blood components and specific plasma factors, aimed to meet selective recognised needs of individual patients and to avoid possible immunological disadvantages.

The collection and transplantation of stem cells (from bone marrow or from peripheral or cord blood), the administration of erythropoietin, thrombopoietin and artificial haemoglobin substitutes, the first therapeutic effects of immunomodulation: are but a few examples of fast developing fields of therapeutic activity.

As all good therapies, it should be ideally administered only **after** a diagnosis has been made, or at least a sound diagnostic orientation has been taken: the more complete the diagnosis has been established before treatment, the more effective the transfusion therapy will prove.

Transfusion also needs to be looked upon as only **one** of many therapeutic options, to be considered as either fundamental or complementary, in coexistence or in sequence with other forms of therapy (chemotherapy, immunotherapy, surgery, radiotherapy, etc.).

### **Beneficial effects of transfusion therapy**

The **beneficial effects** of transfusion therapy must be envisaged without losing consideration of some very important pathophysiological concepts <sup>(95)</sup>:

- 1) most of the blood cells and plasma constituents are present in more or less large **excess** with respect to the minimum (vital, or functional) requirements;
- 2) the **bone marrow** can **compensate** very quickly and very efficiently, in normal conditions, any peripheral loss of blood cells;
- 3) the same applies to the **liver**, concerning loss of plasma constituents;
- 4) any "passive" transfusion of cells implies a **decrease of "active" cellular production** and a **depression of endogenous synthesis**, which may sometimes not behave as "parallel", but "exceeding" the stimulus;
- 5) the above "**sparing**" effects, while usually to be considered critical (e.g. worsening of anaemia shortly after transfusion), can some times be beneficial (e.g. aminoacids for liver protein synthesis made available through erythroblastic depression of haemoglobin synthesis by transfusion of red cells).

Most of transfusion therapy is addressed to the treatment of haemorrhages, burns, surgery, anaemias (acquired, and hereditary haemolytic), leukaemias and disorders of haemostasis: each of the transfusion problems arising in these clinical situations requires a solution based on the evaluation of the quantitative deficit, of the time required for its appearance, of the intrinsic features of the disease ("quality" and function of the blood cells), and of the clinical status of the patient <sup>(95)</sup>.

### **A clinical quality control?**

It is customary to think of "**quality control**" <sup>(92)</sup> in terms of discovery and "treatment" of errors which may occur in a product, or in a productive process, leading -in the field of Transfusion Medicine- to a wrong **test result** or to a faulty or imperfect **blood component** <sup>(22, 25)</sup>. To apply the concept of "quality control" to the free and autonomous decision of the clinician when he sets the **clinical indication** for transfusion, as an end-product of his process of clinical reasoning, may engender surprise.

Similarly, thinking of "**quality assurance**" <sup>(21, 22)</sup> as the organisation of procedures to assure quality control, and of "**quality management**" <sup>(26, 88)</sup> as the critical re-assessment and re-organisation of all procedures in order to assure the "prevention" of errors, within the framework of a "quality system", would normally concern test results and blood components, but would be considered difficult (if not eccentric) to apply to clinical indications.

### **A clinical quality management?**

**Clinical activity**, being personal and complex by its very nature, seems hard indeed to be considered a suitable object for quality control. Everyday's hospital experience, however, strongly suggests to explore this possibility.

How to achieve a **good "quality" of clinical indications** for transfusion therapy? Being conceptually difficult to effectively control the end result (i.e. any given clinical indication once it has already been set), the main focus should be **on the background medical culture** from which clinical indications originate <sup>(95, 98, 100)</sup>: more than a proper quality "control", therefore, a really preventive "**quality cultural management**" <sup>(77, 84, 88)</sup>.



### **“Education to quality” of clinical indications**

The “quality” of clinical indications to transfusion largely coincides with the “quality” of the prescribing clinician, which in turn depends on the quality of his medical curriculum.

It is essential that the **medical undergraduate curriculum** <sup>(53, 82, 94, 103, 105, 107)</sup> implies information and “education”, for the doctor-to-be, concerning blood donation and blood transfusion, enabling him to become aware of clinical indications of transfusion in his medical practice.

Considering the roles and responsibilities of **nurses** in the medical team-work, a **European curriculum of teaching and training for nurses in Transfusion Medicine** <sup>(55, 81, 104)</sup> has also been proposed.

A European curriculum of postgraduate specialist teaching in Transfusion Medicine <sup>(69, 97, 103)</sup> has been proposed and is now available.

According to its definition, “the specialist in Transfusion Medicine is a medically qualified person, having thorough knowledge and sound experience of **clinical medicine** and **laboratory medicine**, having achieved a specific training in **general haematology, immunology** and **blood transfusion practice**, who is capable of ensuring maximum **efficacy** and **safety** -for the donor and the recipient- for any blood transfusion procedure, who is **responsible** for the **planning** and **organisation** of the collection, preparation, storage, distribution and optimal use of blood and blood products under a controlled scheme of **quality assurance**, who can assist and advise on **any diagnostic and therapeutic problem** of patients requiring transfusion, who is actively participating in **research** and **development**, who is able and willing to **teach Transfusion Medicine further** to doctors, medical students and any other collaborating professionals”.

The **specialist in Transfusion Medicine**, in other words, provides the bridge linking the donor to the patients and allows the patient to receive the best care that the donor can help to give <sup>(69, 97)</sup>.

A good “production” of “quality” transfusion specialists is essential for the adequate running of transfusion therapy, and their **specific competence** is the best guarantee against misuse of blood.

### **The contribution of the World Health Organization (WHO) to the education to the proper clinical use of blood**

One can trace back to 1971 the first contribution of WHO to the organisation and management of Blood Transfusion Services. Since then, fundamental publications have often been produced.

Since 1993, first as Global Programme on AIDS and then as Blood Safety Unit, the WHO Headquarter in Geneva has published excellent educational material <sup>(128)</sup>, caring about its worldwide diffusion and adoption: the **Distance Learning Material on “Safe blood and blood products”** (“The Red Book”: 5 modules) <sup>(128)</sup>, and **“The clinical use of blood”** (open learning module and Handbook) <sup>(125, 126, 127)</sup>.

The European Region of WHO has organised **Workshops** in Annecy (France) on “The rational, effective, clinical use of blood and blood products: adequate iron store and the “nil nocere” principle in Transfusion Medicine” on 26-28 February 1998 <sup>(99)</sup>, and on “The use and abuse of blood and blood products in clinical settings” on 28-30 January 1999 <sup>(79)</sup>.

The WHO books on the clinical use of blood are the result of a competent expert team work and have been already translated in other languages.

However, as it has been observed and discussed last year during the ESTM course in Sarajevo <sup>(4)</sup>, being **Governments** the obligatory partner Institutions of WHO, not in all countries the information concerning WHO’s Transfusion Medicine activities is efficiently flowing. As a result, not in all countries the **outstanding didactic material prepared by WHO** <sup>(126, 127)</sup> is currently available in the user’s hands.

A side-channel of communication with WHO could be implemented to this aim by ISBT, National Societies and the ESTM, to obviate these difficulties and to promote and obtain a full utilisation of WHO's didactic material <sup>(39)</sup>.

### **Possible educational tools for improvement of good clinical transfusion practice**

Little attention has so far been paid, however, to an adequate inclusion of Transfusion Medicine in the curriculum of other postgraduate clinical specialisations <sup>(70, 97, 108)</sup>, which still lack a European proposal.

This makes even more important that Hospital Transfusion Committees should exist and function, to allow reciprocal "transfusion" -between clinicians and Transfusion Medicine specialists- of ideas, concepts, criteria and programmes.

The involvement of anaesthesiologists in the responsibility of surgical indications to transfusion, and their close collaboration in all transfusional problems, have always proved to be an essential requirement for a smooth running of hospital transfusion activities.

The distribution (as a gift by the Transfusion Committee) to clinicians of books and guidelines (more or less concise according to the estimate of their reading expectancy!) on clinical indications to selective transfusion therapy has also proved a useful tool.

Transfusional "audits", to examine and review "non-conformities" of clinical indications, may lead to their improvement.

### **The development of European haemovigilance** <sup>(12, 31, 32, 46, 49, 58, 74, 118, 123, 129)</sup>

In October 1995 the European Commission issued a tender for a feasibility study for the establishment of a haemovigilance network in the European Community <sup>(28)</sup>.

Proposals (based on information collected until the end of 1996) within the European Union have been presented by the winning team (no formal implementation has taken place so far).

An application to the tender was also submitted by the ESTM <sup>(71)</sup>, thanks to the collaboration of most European National Societies of Transfusion Medicine. Although the submission was not successful, the positive answers of 11 National Societies allowed some useful preliminary information to be collected on existing initiatives on haemovigilance.

Another appeal for further information has been sent on May 1997, originating reports from 14 European countries, most of which were presented at the ISBT European Congress in Frankfurt <sup>(75)</sup> in September 1997.

After specific sessions during its European Congress of Venezia (1995) <sup>(106, 112)</sup> and Frankfurt (1997) <sup>(75)</sup>, the ISBT is keeping a keen scientific interest in haemovigilance, that will be again debated at the next *ISBT European Regional Congress* in Turkey (Istanbul) in May 2003.

Originally hosted by France (Bordeaux, 1997; Lyon, 1998; Lille, 1999; Montpellier, 2000), the annual *European Haemovigilance Seminar* <sup>(29)</sup> has taken place in December 2001 <sup>(12, 14, 29, 33, 38, 41, 48, 63, 64, 113)</sup> in Greece (Athens), the next being scheduled in Amsterdam in February 2003.

In 1998, thanks to the initiative of 5 countries of the European Union (Belgium, France, Luxembourg, Portugal, The Netherlands), the "European Haemovigilance Network" (EHN) was born, having among its aims to allow rapid and efficient exchange of reliable information and experience (website: <http://www.ehn-org.net>) <sup>(32, 113)</sup>.

A satisfactory development of haemovigilance certainly requires the previous fulfilment of a series of very simple requirements, concerning basic clinical care and hospital organisation <sup>(10, 13, 36, 83)</sup>, which have already been recently debated.

The European Haemovigilance Network (EHN) is taking care of this programme, as also recently discussed in its last meeting (December 2001) in Athens <sup>(29, 113, 114, 116)</sup>.

### **Basic professional and political requirements for an effective haemovigilance**

I consider it essential that a **preliminary consensus** should be obtained from people working in the field, through scientific information, national and European consensus conferences, discussions in Congresses (as in Venezia <sup>(106, 112)</sup> in 1995 and in Frankfurt <sup>(75)</sup> in 1997) and other occasions (as in the recent ESTM course in Sofia <sup>(116)</sup>, and in the present Slovenian/ESTM course in Portorož).

The **overall evidence** so far arising from the above documentation can be summarised as follows <sup>(75, 76, 89, 91)</sup>:

1) Many dispositions, initiatives and organizations **already** exist at national levels, born from very different legal or professional situations, that need to be very carefully known and analysed, to limit the tasks of the establishment of an **European haemovigilance network** to the intrinsic proper ones implied by the very word, connecting different settings by a really adaptable modular communication system, avoiding at any rate the risk of creating or imposing a different solution wherever it is already well functioning.

2) For any project of European network to be “feasible”, besides its cost and architecture, an essential pre-requisite is to be **acceptable** and easy to implement. For any **implementation**, most of all considering the wide variations in the development of blood transfusion systems existing in Europe, a **preliminary consensus** from the people working in the field (i.e. from the experience of most European National Societies) seems to be essential.

3) Considering the increasing political need of reassuring the public about “adverse events” of blood transfusion being under full control (and unfortunately the corresponding lack of attention on its beneficial effects!), one should absolutely avoid the **risk** that the incoming European legislation on haemovigilance be characterised by an excessive prevalence of “bureaucratic” and over-regulatory aspects, dictated by mostly legal precautions, rather than by a strict adherence to the **scientific** and **medical** contents of our profession.

### **What haemovigilance should, and should not, be**

“Haemovigilance” is not yet a well accepted and perfectly understood word; it evokes doubts and uncertainties, its meaning is not perfectly clear to everybody, expectations mingle with fears:

- Is haemovigilance a **basic** need, or a **sophisticated** refinement of blood transfusion?
- Is it a **useful** tool to improve transfusion practice, or maybe a **disposable** luxury?
- Is it an **effective** way to increase transfusion safety, or rather a **cumbersome** obstacle?
- Is it a **straightforward** methodology, or a **complicated** system?
- Does it represent an **economic** measure, or possibly an **expensive** waste?
- Can it be considered a sign of responsible medical **culture**, or simply an expression of **ignorance**?
- Is haemovigilance an organisation of **medical** significance, or the result of a **political** imposition?
- Is it a **technical** improvement, or a **bureaucratic** involution of the Transfusion Service?

- A real **service** to citizens, or a response to **fear**?
- And then, and above all, is haemovigilance **already** present in our daily practice, or has it **still** to come? And from where? Is it for **us**, for our country, now, or mainly for **others**, whenever they like?

One can easily believe that haemovigilance **can be** a basic need, a useful tool, an effective way, a straightforward methodology, an economic measure, a sign of culture full of medical significance, a technical improvement, a real service to citizens, and that -after all- is often already present since a long time.

But one can as well observe that haemovigilance **can also be** a sophisticated refinement, a dispensable luxury, a cumbersome obstacle, a complicated system, an expensive waste, an expression of ignorance, a political imposition, a bureaucratic involution, a response to fear, and that may be better to consider it as still to come.

It **all depends** on whether it keeps strictly adherent to the scientific and medical contents of our profession, or is dictated by political needs of easy reassurance of a badly informed public opinion.

Or whether it is emerging "**from the bottom**", soundly grounded on the professional and ethical responsibility of transfusion specialists working in Blood Transfusion Services, or is imposed "from the top", elaborated by planning and communication experts with no experience in Transfusion Medicine and hospital life.

It also depends, on an European scale, on whether one considers local, regional and national existing realities, or one pretends to ignore the **wide variations** in the development of blood transfusion systems existing in Europe; or whether it is born within national scientific societies or organisations of Transfusion Medicine, or is falling from political authorities with no expert involvement <sup>(36, 75, 76, 89, 91)</sup>.

### **Basic clinical and organisational requirements for an effective haemovigilance** <sup>(13, 36, 83, 89, 91, 116)</sup>

Specific **tasks** necessary for the implementation of the surveillance of transfusion therapy in hospitals and clinical departments are:

- Definition of basic laboratory and clinical **indications** for the transfusion of blood products.
- System of **ordering** blood products and standardized forms for their request and forms that accompany them. This system must define labels, that have to be put on blood products that have been prepared for the transfusion of a defined patient, and labels that have to be put on withdrawn or recalled blood products.
- Unique **identification** system for the patient, blood product and laboratory results.
- **Collection** of patient blood **samples** and their labelling.
- **Transport** of requests and blood **samples** to the Blood Transfusion Centre.
- **Transport** of blood **products** from the Blood Transfusion Centre to the clinical departments.
- Temporary **storage** of blood products in the required conditions in the clinical departments until they are transfused, or if they are not used, until they are returned to the Transfusion Centre, and responsibility for them.
- **Identification** of the patient and blood product immediately before the transfusion, and comparison of the data obtained from the patient with the data on the blood product and with the results of laboratory testing that are written in the form accompanying the blood product.
- **Monitoring** the transfusion process. Although it is not realistic to expect it to be routinely done, the long-term monitoring of the transfused patient would give us much more information about the outcome of transfusion therapy.
- Documentation of transfusion and its outcome in the **patient medical file**.

- **Report** of the **outcome** of each transfused unit and of the monitoring of each transfusion event.
- The **alert system** involves recording the occurring of adverse events, measuring their prevalence and characteristics, notifying the Blood Transfusion Centre (and with their assistance withdrawal or recall of all blood products produced from the same donor), and notifying other institutions that are mandatory or necessary for prevention of adverse reactions in other patients.
- Return of every **empty blood product bag** after the completion of every transfusion or of every **non-transfused blood product** to the Blood Transfusion Centre.
- Monitoring documentation of **patients state** before and after the end of transfusion, or regularly at defined times during transfusion therapy (general state, blood pressure, frequency of heart beat).
- Documentation of the **blood product**.
- Documentation of the **medical person**, who performed the procedure and was responsible for it, in the patient's file.
- Documentation of each **adverse event** that occurred during or after the transfusion therapy in the patient's file.
- Collection of data on adverse reactions, and analysis, by hospital **Transfusion Committee**.

### **A “quality-based” haemovigilance?**

Although haemovigilance can be properly conceived as a precious tool for improvement of the transfusion system, it is in the interest of the community that the system to be “vigilated” should be **already** originally based on criteria based on **quality management** <sup>(21, 26, 73, 91)</sup>.

### **Basic concepts inspiring quality management**

The **basic concepts inspiring quality management** <sup>(73, 91)</sup>, that are usually understood, possessed and practised by anyone making part of any quality system, can be described as follows:

- general feeling that the results of the system (products, service, etc.) depend on **all** members of the system;
- distribution of jobs and tasks according to the individual role and abilities of **each** member of the system;
- clear **definition of roles** among persons and groups within the system, integrated in a **general frame**;
- awareness of a **personal responsibility** by any member of the system, not conflicting with the acceptance of a variety of different levels of responsibility, and of a higher responsibility for its **coordination**;
- **common desire of improvement** of the efficiency, efficacy and public image of the system;
- understanding of the advantages of **written documentation** of all steps of the personal and common work;
- feeling of initial adequacy, but of the need of personal **continuous improvement** as well, by **every** member of the system;
- awareness of the need of a programmed specific training to **increase personal abilities**, to the general benefit of the system;
- involvement of **all** members of the system to look for and find out “**non-conformities**”, to report them, to correct and prevent them;
- increase of **mutual knowledge** between members of the system, improvement of personal relationships, easier acceptance of a **shared discipline**;

- improvement of the **relationships with “customers”** (donors, patients, colleagues) and of their appreciation and respect towards the system;
- gratification from being recognised -whatever the level of competence and responsibility- as **“essential”** to the system;
- feeling of personal satisfaction, and of humble pride, to **belong** to a “quality” system.

How do these basic “quality management” concepts, although unfortunately still not very popular in the clinical environment, coincide with the **concepts presently applied to everyday’s work in Blood Transfusion Services** all over Europe <sup>(26, 73, 83, 89, 91)</sup>, and to its wide variety of models of organization and performance?

An analysis of similarities between “quality concepts” and existing “working concepts” may turn out to be quite reassuring and help to conceive haemovigilance more rooted in everyday’s work.

### **Are quality concepts already included in transfusion working concepts?**

**Most** of the “quality concepts” are **already** present, felt and practised in the organisation of Blood Transfusion Services <sup>(37, 39, 73, 83, 91)</sup>.

Quality control in laboratory work and in preparation of blood components, double-check controls in procedures of acceptance of requests and release of results or units, need and acceptance of written documentation in all fundamental steps of blood from the donor to the patient, validation of test results and of units delivery, clear perception of transfusion activities as a team work, frequent consultations of co-workers in common meetings, deep acceptance of the need of continuous education for all the personnel, acquaintance with written rules and service orders for the most delicate sectors of our work: all these are but a few most essential aspects of our already existing behavioural predisposition to be permeated by “quality concepts”.

Accordingly, also the **main forms of teaching, learning and training** practised in Transfusion Medicine seem to adequately correspond to the learning requirements imposed by quality systems <sup>(73, 83)</sup>.

Although widely different in their external organizational shape, all Blood Transfusion Services already largely practise -in order to keep and improve their present standards of competences and performances- the following “didactic” behaviours: continuous and self-perpetuating teaching “in the field”; learning to teach by teaching; desire to learn requiring a basic belief (that we don’t know enough) and a moral decision (that we want to know more); learning by reading and studying; learning by hearing and by talking and discussing; learning by writing (synthesising, schematising, reporting); learning by working, meaning both by watching and by doing; learning by watching other people doing the things one wants to learn; learning by doing things, being watched by other people.

Most of the **motivations** implied for a **good learning** of quality criteria are already present in most of the personnel of our Services, and are well expressed by the very meaning of the word “watching”: which is beyond seeing, looking, noticing; it implies an intellectual trend to perfection, a social desire of interaction, a moral urge to share, a personal feeling of interest and solidarity <sup>(73, 83, 89, 94)</sup>.

### **Quality before haemovigilance?**

Can one hope to base on these **already existing basic “quality” behaviours** the future progress of European haemovigilance?

Can one, in other words, succeed to reduce the actual need of haemovigilance as a corrective tool for system improvement by **previously** implementing a **quality-based** transfusion management system?

I firmly believe that this is not only possible, but necessary.

One should not expect from haemovigilance suggestions to correct what can be **already** avoided by quality management of the whole transfusion chain, including - and above all- clinical transfusion practice.

In other words, haemovigilance should be optimally conceived as a **further** tool, for **further** progress, and **not** as an **initial** tool, to discover what should already be known and avoided by quality management: haemovigilance **based** on quality, and **not preceding** -or vicariating- quality!

If this maybe has not always been the story of European haemovigilance in the past, it may well be conceived as a common challenge for scientific and professional engagement of the transfusion community in the **future**.

### **Proposals for an effective implementation of haemovigilance in Europe, and in South-Eastern European countries**

Along these lines, which proposals can be made in order to achieve as early as possible a satisfactory degree of **implementation** of organized and interconnected systems of haemovigilance in all European countries? Which are the pre-requisites for the concrete development of a well functioning haemovigilance **regional** network in the countries of South-Eastern Europe <sup>(36, 39, 93, 116)</sup>? Which could be the most rewarding lines of action that should be undertaken by transfusion specialists, communities and institutions, by scientific societies, by public health and hospital rulers, by medical directors, by governmental authorities to establish a sound and receptive ground for considering haemovigilance as a valuable tool for medical progress?

The following **proposals** <sup>(36, 39, 91)</sup> are by no means exhaustive, but could greatly contribute (with much less financial investment than political intelligence and dedication being involved) to implement an effective haemovigilance:

- 1) Diffusing **Transfusion Medicine basic culture at all medical levels**: undergraduate students, medical and surgical specialists, medical and scientific societies <sup>(39)</sup>.
- 2) Educating a **sufficient number of Transfusion Specialists** to allow the presence of at least one of them in every hospital <sup>(39)</sup>.
- 3) Caring that each hospital should have a **functioning Transfusion Committee** <sup>(36)</sup>.
- 4) Reducing the reasons for the haemovigilance by **good clinical practice**, so introducing a sort of "**preventive**" haemovigilance <sup>(10, 93)</sup>.
- 5) Establishing a well defined **set of obligatory minimal rules** (request forms, establishment of criteria for the indications of transfusion therapy, definition of parameters that have to be followed up, the assessment of the effect of transfusion therapy, return of empty bags, return of non-used blood products, written report of the outcome of each transfusion event and for each transfused blood bag, etc.) to be observed in every hospital between Transfusion Service and clinical ward <sup>(36, 83)</sup>.
- 6) Establishing an **adequate information system** in Blood Transfusion Services in every European country, allowing a regional exchange of data and their regional elaboration and diffusion <sup>(6, 50, 122)</sup>.
- 7) Fostering the participation of Transfusion Medicine and Public Health specialists to **educational courses** on haemovigilance and to the meetings of the **European Haemovigilance Network** <sup>(36, 39)</sup>.
- 8) In particular, supporting the continuation of the series of the **ESTM "Balkan-European" courses** (the third one foreseen in Belgrade in Autumn 2003, on the contribution of clinical medicine to blood safety), in order to reach as soon as possible the necessary **integration** of Transfusion Medicine in South-Eastern Europe <sup>(4, 60, 93, 101, 116)</sup>.

## Conclusions

It has become more and more evident that the «clinical» side of Transfusion Medicine represents nowadays the «pillar» of blood safety which urgently requires the highest degree of professional attention and educational care <sup>(3, 10, 15, 16, 44, 45, 51, 60, 93, 117, 121)</sup>.

**Clinical indications to transfusion** can be of good quality, both in “high-income” and “low-income” European countries, thanks to some of the above discussed measures, requiring far more medical intelligence and **political responsibility** that financial investments <sup>(7, 30, 39, 51, 85, 86, 90, 93)</sup>; distribution of guidelines on clinical use of blood to all practitioners and hospital doctors, and adequate performance of Hospital Transfusion Committees.

Any psychological resistance to accept the workload of introducing new “quality” initiatives (as Hospital Transfusion Committees, and at least some forms of basic haemovigilance) in our medical establishment could be easily overcome by considering the very high financial **costs**, moral **unsatisfaction**, and professional **risks** of the “**non-quality**” of clinical transfusion practice, and of their possible disastrous disadvantages <sup>(39, 57, 73)</sup>.

On either side (clinicians and specialists), transfusion therapy must be practised by professionals with **open mind** and **critical attitude**, fully aware of their medical and moral **responsibility**, willing and able to **adjust transfusion therapy to medical progress**, and to adequately profit of the increasing ease of scientific communications and interchange of medical expertise that characterise the world of today.



## REFERENCES

- 1) Bakalova S.: Report on clinical transfusion practice and haemovigilance in Bulgaria. In: Strengers P.F.W., Love E.M., Politis C., Lissitchkov T. (editors): Basic clinical and organisational requirements for an effective haemovigilance. Proceedings ESTM residential course, Sofia (Bulgaria), 28-30/11/2002; pp. 141-146. ESTM, Milano, 2002.
- 2) Bakalova S.: Rationalising the requests of homologous blood to be transfused. In: Strengers P.F.W., Love E.M., Politis C., Lissitchkov T. (editors): Basic clinical and organisational requirements for an effective haemovigilance. Proceedings ESTM residential course, Sofia (Bulgaria), 28-30/11/2002; pp. 207-214. ESTM, Milano, 2002.
- 3) Balint B.: The "quality" (and quality control) of clinical indications to transfusion: an essential key to blood safety. In: Barbara J.A.J., Blagoevska M., Haračić M., Rossi U. (editors): The future of blood safety, a challenge for the whole Europe: how can international regulations be implemented all over. Proceedings of the ESTM course, Sarajevo, Bosnia-Herzegovina, 25-28/10/2001; pp. 117-124. ESTM, Milano, 2001.
- 4) Barbara J.A.J., Blagoevska M., Haračić M., Rossi U. (editors): The future of blood safety, a challenge for the whole Europe. How can international regulations be implemented all over. Proceedings ESTM residential course, Sarajevo (Bosnia-Herzegovina), 25-28/10/2001. ESTM, Milano, 2001.
- 5) Barbara J.A.J., Leikola J., Rossi U. (editors): Risk perception and risk assessment in Transfusion Medicine: how to achieve a sound transfusion practice based on scientific truth. Proceedings ESTM residential course, Brussels (Belgium), 26-29/2/2000. ESTM, Milano, 2000.
- 6) Bayik M., Haračić M., Peres E., Gessoni G., Lai M.: Ideas and proposals for the harmonisation of exchanges of blood components, in normal and emergency situations, in South-Eastern Europe. In: Rossi U., Aprilii G. (editors): Present and future problems of Transfusion Medicine in South-Eastern Europe. Proceedings of the SIMTI-ESTM Meeting, Lecce (Italy), 5-6/6/2002; pp. 239-247. Edizioni SIMTI, Milano, 2002.
- 7) Begović M.: Organisational aspects and clinical indications of transfusion in emergency situations. In: Barbara J.A.J., Blagoevska M., Haračić M., Rossi U. (editors): The future of blood safety, a challenge for the whole Europe: how can international regulations be implemented all over. Proceedings of the ESTM course, Sarajevo, Bosnia-Herzegovina, 25-28/10/2001; pp. 107-115. ESTM, Milano, 2001.
- 8) Belegu M.: Report on clinical transfusion practice and haemovigilance in Kosovo. In: Strengers P.F.W., Love E.M., Politis C., Lissitchkov T. (editors): Basic clinical and organisational requirements for an effective haemovigilance. Proceedings ESTM residential course, Sofia (Bulgaria), 28-30/11/2002; pp. 157-158. ESTM, Milano, 2002.
- 9) Blagoevska M.: Report on clinical transfusion practice and haemovigilance in Macedonia. In: Strengers P.F.W., Love E.M., Politis C., Lissitchkov T. (editors): Basic clinical and organisational requirements for an effective haemovigilance. Proceedings ESTM residential course, Sofia (Bulgaria), 28-30/11/2002; pp. 159-160. ESTM, Milano, 2002.
- 10) Bogdanović G., Kretschmer V., Walterová L.: Reality and prospects for the rational clinical use of blood in South-Eastern Europe. In: Rossi U., Aprilii G. (editors): Present and future problems of Transfusion Medicine in South-Eastern Europe. Proceedings of the SIMTI-ESTM Meeting, Lecce (Italy), 5-6/6/2002; pp. 147-163. Edizioni SIMTI, Milano, 2002.
- 11) Bopp K.-F.: Analysis and report of Council of Europe's regulations on Transfusion Medicine. In: Barbara J.A.J., Blagoevska M., Haračić M., Rossi U. (editors): The future of blood safety, a challenge for the whole Europe: how can international regulations be implemented all over. Proceedings of the ESTM course, Sarajevo, Bosnia-Herzegovina, 25-28/10/2001; pp. 189-190. ESTM, Milano, 2001.
- 12) Bopp K.-F.: Council of Europe: Recommendations on Quality Assurance and Haemovigilance. In: Abstracts 4th European Haemovigilance Seminar, Athens, Greece, 12-13/12/2001; pp. 11-14.
- 13) Brand B.C.: Local, regional and national requirements for an effective haemovigilance organization in Europe. In: Luzzatto L., Brand A., Rossi U. (editors): Laboratory Haematology and Transfusion Medicine in the year 2000: reality and prospects; pp. 383-390. Proceedings ESTM residential course, Castellanza (Italy), 22-25/6/2000. ESTM, Milano, 2000.
- 14) Brand B.: A comprehensive Haemovigilance system in Switzerland. In: Abstracts 4th European Haemovigilance Seminar, Athens, Greece, 12-13/12/2001; pp. 53-55.
- 15) Brubnjak-Jevtić V., Rossi U. (editors): "Blood therapy in surgery. Autotransfusion". Proceedings ESTM residential course (2<sup>nd</sup> postgraduate course on "Blood safety in surgery"), Portorož (Slovenia), 9-11/12/1999. ESTM, Ljubljana, 1999.
- 16) Brubnjak-Jevtić V., Rossi U. (editors): Safety assurance in blood therapy. Proceedings ESTM residential course (3<sup>rd</sup> Postgraduate course on "Blood safety and surgery"), Portorož (Slovenia), 14-16/12/2000. Blood Transfusion Centre of Slovenia, Ljubljana, 2000.
- 17) Cárdenas J.M., Martín-Vega C.: Reaching from the bottom a national haemovigilance network: the Spanish experience. In: Strengers P.F.W., Love E.M., Politis C., Lissitchkov T. (editors): Basic clinical and organisational requirements for an effective haemovigilance. Proceedings ESTM residential course, Sofia (Bulgaria), 28-30/11/2002; pp. 197-198. ESTM, Milano, 2002.
- 18) Castelli D.: The need for proper documentation on the destination and use of blood components. In: Strengers P.F.W., Love E.M., Politis C., Lissitchkov T. (editors): Basic clinical and organisational requirements for an effective haemovigilance. Proceedings ESTM residential course, Sofia (Bulgaria), 28-30/11/2002; pp. 115-119. ESTM, Milano, 2002.

- 19) Castelli D.: History and experience of the haemovigilance in Switzerland. In: Strengers P.F.W., Love E.M., Politis C., Lissitchkov T. (editors): Basic clinical and organisational requirements for an effective haemovigilance. Proceedings ESTM residential course, Sofia (Bulgaria), 28-30/11/2002; pp. 193-195. ESTM, Milano, 2002.
- 20) Castelli D., Genetet B., Habibi B., Nydegger U. (editors): Transfusion in Europe. Proceedings of the First ISBT Regional Congress European Region, Lugano, 7-10/5/1989. ISBT - Arnette, Paris, 1990.
- 21) Chapman J., Grgičević D. (editors): Quality assurance in Transfusion Medicine. Proceedings ESTM residential course, Dubrovnik (Croatia), 23-26/4/1998. ESTM, Milano, 1998.
- 22) Council of Europe: Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. Appendix to Recommendation No. R (95) 15 on the preparation, use and quality assurance of blood components. ISBN 92-871-2687-9. Council of Europe, 1995.
- 23) Council of Europe: Recommendation No R(95) 14 on the protection of the health of donors and recipients in the area of blood transfusion, adopted by Committee of Minister on 12 October 1995. Council of Europe, Strasburg, 1995.
- 24) Council of Europe: Recommendation No R (96) 11 on documentation and record-keeping to guarantee the traceability of blood and blood products especially in hospital. Available from: [Http://www.coe.int/T/E/Social\\_Cohesion/Health/Recommendations/Rec\(1996\)11.asp](http://www.coe.int/T/E/Social_Cohesion/Health/Recommendations/Rec(1996)11.asp)
- 25) Council of Europe: Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components; 8<sup>th</sup> edition. Chapter 31: Haemovigilance, pp. 229-234. ISBN 92-871-4770-1. Council of Europe Publishing, Strasbourg, 2002.
- 26) Emmanuel J.C., Massaro A.L., Vesga M.A., Padilla A.: Organisation and quality management of Blood Transfusion Services. Proceedings ESTM residential course, Sevilla (Spain), 1-3/6/1997. ESTM, Milano, 1997.
- 27) Engelfriet C.P., Reesink H.W.: Haemovigilance Systems International Forum. Vox Sang, 77, 110-120, 1999.
- 28) European Commission: The establishment of a haemovigilance network in the European Community: a feasibility project carried out by HAEMAN Consortium. December 1998.
- 29) 4<sup>th</sup> European Haemovigilance Seminar, Athens, Greece, 12-13/12/2001. Abstracts.
- 30) Everaus H.: Clinical importance of blood safety. In: Barbara J.A.J., Sultsmann M.-K., Rossi U. (editors): Detection and prevention of transfusion-transmitted infections. Proceedings ESTM residential course, Pärnu (Estonia), 12-15/9/1998; pp. 117-124. ESTM, Milano, 1998.
- 31) Faber J.C.: L'hémovigilance en Europe. Transfus Clin Biol, 7, 5-8, 2000.
- 32) Faber J.C.: Haemovigilance in Europe: the European haemovigilance network. Transfus Clin Biol, 8, 285-290, 2001.
- 33) Faber J.-C.: Alert systems in haemovigilance and reactovigilance. In: Abstracts 4<sup>th</sup> European Haemovigilance Seminar, Athens, Greece, 12-13/12/2001; pp. 42-45.
- 34) Grgičević D.: The role of informatisation in favouring the documentation of the outcome of all delivered units. In: Strengers P.F.W., Love E.M., Politis C., Lissitchkov T. (editors): Basic clinical and organisational requirements for an effective haemovigilance. Proceedings ESTM residential course, Sofia (Bulgaria), 28-30/11/2002; pp. 129-131. ESTM, Milano, 2002.
- 35) Grgičević D.: Report on clinical transfusion practice and haemovigilance in Croatia. In: Strengers P.F.W., Love E.M., Politis C., Lissitchkov T. (editors): Basic clinical and organisational requirements for an effective haemovigilance. Proceedings ESTM residential course, Sofia (Bulgaria), 28-30/11/2002; pp. 147-149. ESTM, Milano, 2002.
- 36) Grgičević D., Rašović G., Brubnjak V., Begović M., Rossi U.: Ideas and proposals to meet basic clinical and organisational requirements for implementing an effective haemovigilance in South-Eastern Europe. In: Rossi U., Aprilì G. (editors): Present and future problems of Transfusion Medicine in South-Eastern Europe. Proceedings of the SIMTI-ESTM Meeting, Lecce (Italy), 5-6/6/2002; pp. 249-263. Edizioni SIMTI, Milano, 2002.
- 37) Hafner V.: Education to quality as an essential prerequisite for the safe practice of Transfusion Medicine. In: Luzzatto L., Brand A., Rossi U. (editors): Laboratory Haematology and Transfusion Medicine in the year 2000: reality and prospects. Proceedings ESTM residential course, Castellanza (Italy), 22-25/6/2000; pp. 407-412. ESTM, Milano, 2000.
- 38) Hafner V.: Haemovigilance and limited resources: a continuous challenge. In: Abstracts 4<sup>th</sup> European Haemovigilance Seminar, Athens, Greece, 12-13/12/2001; pp. 49-50.
- 39) Hafner V., Rossi U.: Ideas and proposals for the improvement of cultural interchanges and European education in Transfusion Medicine in South-Eastern Europe. In: Rossi U., Aprilì G. (editors): Present and future problems of Transfusion Medicine in South-Eastern Europe. Proceedings of the SIMTI-ESTM Meeting, Lecce (Italy), 5-6/6/2002; pp. 287-328. Edizioni SIMTI, Milano, 2002.
- 40) Hafner V., Turek P., Walterová L.: BTS in Central and Eastern Europe in the 90-ties. Lecture at the Symposium "Quality management - European aspects" (11/7/2000), Joint ISBT/DGTI/ÖGBT Congress, Vienna, 9-14/7/2000.
- 41) Hellenic Coordinating Haemovigilance Centre (SKAE): Epidemiological data on infections in blood donors (1998/1999), serious adverse events associated with blood transfusion (1997-2000). Hellenic Centre for Infectious Diseases Control (KEEL) Publishing, Athens, 2000.
- 42) Höcker P., Walterová L. (editors): Therapeutic haemapheresis - Diagnosis and treatment of emergencies in haemostatic disorders. Proceedings ESTM residential course, Prague (Czechia), 12-15/11/1998. ESTM, Milano, 1998.

- 43) Kirova M.: "Transversal" analysis of the basic organisational and clinical regulations for haemovigilance in South-Eastern Europe. In: Strengers P.F.W., Love E.M., Politis C., Lissitchkov T. (editors): Basic clinical and organisational requirements for an effective haemovigilance. Proceedings ESTM residential course, Sofia (Bulgaria), 28-30/11/2002; pp. 181-190. ESTM, Milano, 2002.
- 44) Kretschmer V., Fehérvízyová E., Walterová L. (editors): Use and abuse of blood and blood products. Proceedings ESTM residential course, Bratislava (Slovakia), 6-9/7/2000. ESTM, Milano, 2000.
- 45) Kretschmer V., Walterová L., Novak V. L., Rossi U. (editors): Blood-sparing medicine and surgery: the absolute need of safe autologous and homologous blood donation. Proceedings ESTM residential course, Lviv (Ukraine), 19-21/9/2002. ESTM, Milano, 2002.
- 46) Leikola J.: Recent developments in the European Union legislation concerning blood transfusion. In: Barbara J.A.J., Blagoevska M., Haracic M., Rossi U. (editors): The future of blood safety, a challenge for the whole Europe: how can international regulations be implemented all over. Proceedings of the ESTM course, Sarajevo, Bosnia-Herzegovina, 25-28/10/2001; pp. 191-194. ESTM, Milano, 2001.
- 47) Love E.M.: Hospital Transfusion Committees and their engagement in haemovigilance. In: Strengers P.F.W., Love E.M., Politis C., Lissitchkov T. (editors): Basic clinical and organisational requirements for an effective haemovigilance. Proceedings ESTM residential course, Sofia (Bulgaria), 28-30/11/2002; pp. 133-135. ESTM, Milano, 2002.
- 48) Love E. M., Jones H., Williamson L. M., Cohen H., Todd A., Soldan K., Revill J., Norfolk D. R., Barbara J., Atterbury C.L.J., Asher D. on behalf of the SHOT Steering Group: Haemovigilance and experience of the Serious Hazards of Transfusion (SHOT) Scheme in the United Kingdom (UK). In: Abstracts 4<sup>th</sup> European Haemovigilance Seminar, Athens, Greece, 12-13/12/2001; pp. 20-29.
- 49) Love E.M., Jones H., Williamson L.M., Cohen H., Todd A., Soldan K., Revill J., Norfolk D.R., Barbara J., Atterbury C.L.J., Asher D., Chapman C., on behalf of the SHOT Steering Group: Lessons learnt from 5 years of implementation of national haemovigilance systems in Europe. In: Strengers P.F.W., Love E.M., Politis C., Lissitchkov T. (editors): Basic clinical and organisational requirements for an effective haemovigilance. Proceedings ESTM residential course, Sofia (Bulgaria), 28-30/11/2002; pp. 17-33. ESTM, Milano, 2002.
- 50) Lukić L.: The role of informatisation in favouring the feedback from clinical ward to Blood Transfusion Centre. In: Strengers P.F.W., Love E.M., Politis C., Lissitchkov T. (editors): Basic clinical and organisational requirements for an effective haemovigilance. Proceedings ESTM residential course, Sofia (Bulgaria), 28-30/11/2002; pp. 127-128. ESTM, Milano, 2002.
- 51) Lukić L., Brubnjak-Jevtić V., Kremžar B., Rossi U.: Transfusion Medicine and intensive care in surgery. Proceedings ESTM residential course (4<sup>th</sup> Postgraduate course on "Blood safety and surgery"), Portorož (Slovenia), 13-15/12/2001. Blood Transfusion Centre of Slovenia, Ljubljana, 2001.
- 52) Mandalaki T., Renieri N., Rossi U. (editors): Optimal use of blood and blood components - Immunohaematology in Transfusion Medicine. Proceedings of the ESTM course, Athens (Greece), 25-26/2/1994. ESTM, Milano, 1994.
- 53) Martín-Vega C.: Planning of further achievements in the harmonization of Transfusion Medicine teaching in Europe. In: Rossi U., Bar-Shany S.: How to learn Transfusion Medicine. Proceedings of the session jointly organised by the European School of Transfusion Medicine (ESTM), the Israel Society of Haematology and Blood Transfusion and the Mediterranean Blood Club - Jerusalem, 13<sup>th</sup> May 1993; pp. 51-58. ESTM, Milano, 1995.
- 54) Martín-Vega C., De Sousa G. (editors): Inmunohematología/immunohematología de eritrocitos, leucocitos y/e plaquetas. Proceedings 2<sup>nd</sup> ESTM "Iberic" residential course, Barcelona (Spain), 27-29/11/1998. ESTM, Milano, 1998.
- 55) Martín-Vega C., Rossi U. (editors): Teaching Transfusion Medicine to nurses. In: Rossi U., Massaro A.L., Sciorelli G. (editors): Proceedings of the ISBT 5<sup>th</sup> Regional (4<sup>th</sup> European) Congress (Venezia, 2<sup>nd</sup>-5<sup>th</sup> July 1995); parallel session; pp. 1093-1116. European Transfusion Medicine, I. Edizioni SIMTI, Milano, 1997.
- 56) Masharova N.: Haemovigilance in emergency transfusion. In: Strengers P.F.W., Love E.M., Politis C., Lissitchkov T. (editors): Basic clinical and organisational requirements for an effective haemovigilance. Proceedings ESTM residential course, Sofia (Bulgaria), 28-30/11/2002; pp. 245-249. ESTM, Milano, 2002.
- 57) Massaro A.L., Rossi U. (editors): Autosufficienza del sangue e dei suoi prodotti: promozione della donazione volontaria; gestione di qualità dei Servizi Trasfusionali. Atti del corso residenziale ESTM - Roma, 17-20 aprile 1997. ESTM, Milano, 1997.
- 58) McClelland B.: Haemovigilance: concept, Europe and UK initiatives. In: Love E., Scott S., Williamson L.M. (editors). *Vox Sang*, 74, (suppl. 2), 431-439, 1998.
- 59) Mempel W., Mercuriali F. (editors): Problems of autologous blood donation and transfusion. Proceedings ESTM residential course, Bled (Slovenia), 8-11/5/1997. ESTM, Milano, 1997.
- 60) Nakaš B., Skodlar J., Antoncicchi S., Bresolin G., Zucchelli P.: Ideas and proposals concerning the support of governmental and political Institutions to the progress of transfusion organisation in South-Eastern Europe. In: Rossi U., April G. (editors): Present and future problems of Transfusion Medicine in South-Eastern Europe. Proceedings of the SIMTI-ESTM Meeting, Lecce (Italy), 5-6/6/2002; pp. 265-286. Edizioni SIMTI, Milano, 2002.
- 61) Nedeljković N.: Report on clinical transfusion practice and haemovigilance in Serbia. In: Strengers P.F.W., Love E.M., Politis C., Lissitchkov T. (editors): Basic clinical and organisational requirements for an effective haemovigilance. Proceedings ESTM residential course, Sofia (Bulgaria), 28-30/11/2002; pp. 171-174. ESTM, Milano, 2002.

- 62) Nurka T.: Report on clinical transfusion practice and haemovigilance in Albania. In: Strengers PFW, Love E.M., Politis C., Lissitchkov T. (editors): Basic clinical and organisational requirements for an effective haemovigilance. Proceedings ESTM residential course, Sofia (Bulgaria), 28-30/11/2002; pp. 139-140. ESTM, Milano, 2002.
- 63) Politis C. (editor): Epidemiological data on infections in blood donors (1998-1999). Serious adverse events associated with blood transfusion (1997-2000). Hellenic Centre for Infectious Diseases Control (KEEL) - The Hellenic Co-ordinating Haemovigilance Centre (SKAE). Athens, October 2001.
- 64) Politis C.: Hellas: developing a National Network for Haemovigilance. In: Abstracts 4<sup>th</sup> European Haemovigilance Seminar, Athens, Greece, 12-13/12/2001; pp. 30-36.
- 65) Politis C.: Report on clinical transfusion practice and haemovigilance in Greece. In: Strengers PFW, Love E.M., Politis C., Lissitchkov T. (editors): Basic clinical and organisational requirements for an effective haemovigilance. Proceedings ESTM residential course, Sofia (Bulgaria), 28-30/11/2002; pp. 151-156. ESTM, Milano, 2002.
- 66) Politis C.: Haemovigilance in the transfusion follow-up of thalassaemia patients. In: Strengers PFW, Love E.M., Politis C., Lissitchkov T. (editors): Basic clinical and organisational requirements for an effective haemovigilance. Proceedings ESTM residential course, Sofia (Bulgaria), 28-30/11/2002; pp. 271-278. ESTM, Milano, 2002.
- 67) Potočnik M.: Report on clinical transfusion practice and haemovigilance in Slovenia. In: Strengers PFW, Love E.M., Politis C., Lissitchkov T. (editors): Basic clinical and organisational requirements for an effective haemovigilance. Proceedings ESTM residential course, Sofia (Bulgaria), 28-30/11/2002; pp. 175-176. ESTM, Milano, 2002.
- 68) Rasović G.: Report on clinical transfusion practice and haemovigilance in Montenegro. In: Strengers PFW, Love E.M., Politis C., Lissitchkov T. (editors): Basic clinical and organisational requirements for an effective haemovigilance. Proceedings ESTM residential course, Sofia (Bulgaria), 28-30/11/2002; pp. 161-164. ESTM, Milano, 2002.
- 69) Rossi U.: Proposal of a recommended minimum European curriculum of post-graduate teaching of Transfusion Medicine based upon the 1984-1985 Council of Europe's document. In: Rossi U., Cash J.D. (editors): Teaching and education in Transfusion Medicine. Proceedings of the main Session on 15<sup>th</sup> October 1991 at the ISBT 3<sup>rd</sup> Regional (2<sup>nd</sup> European) Congress in Prague; pp. 19-33. ISBT-SIITS-AICT, Milano, 1992.
- 70) Rossi U.: Introduction about the ESTM: why and what for? In: Van Aken W.G., Burnouf T.: Production and clinical use of plasma fractions. Proceedings of the ESTM residential course - Tours, 15<sup>th</sup>-18<sup>th</sup> November 1995; pp. 1-3. ESTM, Milano, 1995.
- 71) Rossi U.: Application to the European Commission for a feasibility project for the establishment of a haemovigilance network in the European Community (95/S 194-69094/EN) presented on behalf of the ESTM (European School of Transfusion Medicine). Milano, 1995.
- 72) Rossi U.: Introduction on the ESTM: a quality School for a quality Transfusion Medicine? In: Emmanuel J.C., Massaro A.L., Vesga M.A., Padilla A. (editors): Organisation and quality management of Blood Transfusion Services. Proceedings ESTM residential course organized with the assistance of the WHO Blood Safety Unit and Biological Unit and in collaboration with Sociedad Española de Transfusión Sanguínea (SETS), Sevilla (Spain), 1-3/6/1997; pp. 1-15. ESTM, Milano, 1997.
- 73) Rossi U.: Basic aspects of the training of the personnel in the frame of the general quality systems of BTS. In: Emmanuel J.C., Massaro A.L., Vesga M.A., Padilla A.: Organisation and quality management of Blood Transfusion Services. Proceedings ESTM residential course, Sevilla (Spain), 1-3/6/1997; pp. 171-174. ESTM, Milano, 1997.
- 74) Rossi U.: Problemi e prospettive dell'organizzazione di un sistema di "emovigilanza" in Europa e in Italia. In: De Stasio G., Rossi U. (editors): Sicurezza del sangue e dei suoi prodotti; emovigilanza: indicazioni cliniche alla trasfusione. Atti del Corso residenziale ESTM - Roma, 26-29 giugno 1997; pp. 89-92. ESTM, Milano, 1997.
- 75) Rossi U.: Problems and perspectives of haemovigilance in Europe. ISBT 5<sup>th</sup> European Regional Congress, Frankfurt, 1-4/10/1997. Book of Abstracts.
- 76) Rossi U.: Europe and haemovigilance. Opening lecture at the National Meeting on Haemovigilance, organized by the Coordinating Haemovigilance Centre of the 3<sup>rd</sup> Regional Blood Transfusion Centre, Athens (Greece), 12/12/1997.
- 77) Rossi U.: The quality control of clinical indications for transfusion therapy. In: Chapman J., Grgičević D. (editors): Quality assurance in Transfusion Medicine. Proceedings ESTM residential course, Dubrovnik (Croatia), 23-26/4/1998; pp. 287-295. ESTM, Milano, 1998.
- 78) Rossi U.: The European School of Transfusion Medicine (ESTM): a report on seven years' experience (1992-1999). Special plenary lecture (12 November 1999) at the ISBT 10<sup>th</sup> Regional Congress, Western Pacific Region, Taipei (Taiwan), 11-14/11/1999. Abstract Book, SL, pp. 47-50.
- 79) Rossi U.: The contribution of the ESTM to the rational, effective use of blood and blood products and to the "quality" of clinical indications for transfusion therapy. Lecture at the WHO/EURO "Third Workshop on the use and abuse of blood and products in clinical settings" (Annecy, France, 28-30/1/1999). Report on a WHO Workshop; p. 12. European Health 21, Target 16. WHO, Copenhagen, 2000.
- 80) Rossi U.: ESTM and Transfusion Medicine teaching in Europe. Lecture at the Symposium "Quality management - European aspects" (11/7/2000), Joint ISBT/DGTI/ÖGBT Congress, Vienna, 9-14/7/2000.

- 81) Rossi U.: Basic requirements for an effective education of nurses and technicians in Transfusion Medicine. Opening lecture, First National Congress of the Blood Banks and Transfusion Society of Turkey, Ürgüp (Turkey), 24-29/9/2000.
- 82) Rossi U.: Blood safety: The impact of the medical care of blood donors and of the quality of clinical indications. Lecture, 1<sup>st</sup> Congress of Macedonian Society of Transfusion Medicine, Ohrid (Macedonia), 10-13/10/2000. In: Book of Abstracts, ISSN 0025-1097, pp. 8-12. Mak. Med. Pregled., 54, (suppl. 46), 2000.
- 83) Rossi U.: Basic requirements for an effective haemovigilance. Salzburg Cornell Blood Banking Seminar, American-Austrian Foundation, Salzburg, 25/11-1/12/2001.
- 84) Rossi U.: Improving the clinical nature of Transfusion Medicine: the quality control of clinical indications to transfusion. Salzburg Cornell Blood Banking Seminar, American-Austrian Foundation, Salzburg, 25/11-1/12/2001.
- 85) Rossi U.: Lessons learnt from an ESTM residential course on "The future of blood safety, a challenge for the whole Europe" (Sarajevo, Bosnia-Herzegovina, 25-28 October 2001). In: Martini M. (editor): HIV/AIDS. Prevention and care among mobile groups in the Balkans. Part I, January 2002; pp. 155-162. ISBN-92-9068-120-9. IOM, Rome, 2002.
- 86) Rossi U.: The European dimension of Transfusion Medicine: present and future in South-Eastern Europe. Lecture, 2<sup>nd</sup> International Thalassemia Summerschool, Kyrenia/North Cyprus, 1-5 April 2002. Proceedings; pp. 153-174.
- 87) Rossi U.: Rational bases of transfusion therapy. Lecture at the 3<sup>rd</sup> Summer School on Intensive Care Medicine, Brijuni (Croatia), 20-24/6/2002.
- 88) Rossi U.: Quality control of clinical indications for transfusion. Lecture at the 9<sup>th</sup> Symposium on Intensive Care Medicine, Brijuni (Croatia), 24-27/6/2002. Neurol. Croat., 51, (Suppl. 3), 61-71, 2002.
- 89) Rossi U.: Haemovigilance as a tool for progress in Transfusion Medicine. In: Kretschmer V., Walterová L., Novak V.L., Rossi U. (editors): Blood-sparing medicine and surgery: the absolute need of safe autologous and homologous blood donation. Proceedings ESTM residential course, Lviv (Ukraine), 19-21/9/2002; pp. 281-287. ESTM, Milano, 2002.
- 90) Rossi U.: Safe blood: an absolute or relative duty? Plenary lecture, 2<sup>nd</sup> Yugoslav Congress of Transfusion Medicine (Beograd, 30/10-1/11/2002). Bilt. Transf., 48, (1-2), 26-46, 2002.
- 91) Rossi U.: Haemovigilance based on quality: a challenge for scientific and professional engagement. In: Strengers P.F.W., Love E.M., Politis C., Lissitchkov T. (editors): Basic clinical and organisational requirements for an effective haemovigilance. Proceedings ESTM residential course, Sofia (Bulgaria), 28-30/11/2002; pp. 35-44. ESTM, Milano, 2002.
- 92) Rossi U.: The quality control of clinical indications to transfusion. In: Strengers P.F.W., Love E.M., Politis C., Lissitchkov T. (editors): Basic clinical and organisational requirements for an effective haemovigilance. Proceedings ESTM residential course, Sofia (Bulgaria), 28-30/11/2002; pp. 227-237. ESTM, Milano, 2002.
- 93) Rossi U., Aprili G. (editors): Present and future problems of Transfusion Medicine in South-Eastern Europe. Proceedings of the SIMTI-ESTM Meeting, Lecce (Italy), 5-6/6/2002; pp. 329-334. Edizioni SIMTI, Milano, 2002.
- 94) Rossi U., Bar-Shany S. (editors): How to learn Transfusion Medicine. Proceedings of the session jointly organised by the European School of Transfusion Medicine (ESTM), the Israel Society of Haematology and Blood Transfusion and the Mediterranean Blood Club - Jerusalem, 13<sup>th</sup> May 1993. ESTM, Milano, 1995.
- 95) Rossi U., Biagiotti S., Chianese R.: Rational basis of transfusion therapy. In: Duguid J.K.M., Stathopoulou R., Mandalaki T.: Paediatric Transfusion. Proceedings of the ESTM residential course - Athens, 28<sup>th</sup> February - 1<sup>st</sup> March 1997; pp. 119-132. ESTM, Milano, 1997.
- 96) Rossi U., Cash J.D. (editors): Teaching of Transfusion Medicine. Proceedings of the First SIITS-AICT Symposium for European Cooperation - Cernobbio, 1<sup>st</sup> October 1990. SIITS-AICT, Milano, 1991.
- 97) Rossi U., Cash J.D. (editors): Teaching and education in Transfusion Medicine. Proceedings of the main session of the 3<sup>rd</sup> ISBT Regional (2<sup>nd</sup> European) Congress - Prague, 15<sup>th</sup> October 1991. SIITS-AICT, Milano, 1992.
- 98) Rossi U., Hafner V.: Increasing transfusion safety through education to quality and adequate blood testing. Lecture at the 4<sup>th</sup> OCD Romanian meeting (Sinaia, 11-13/12/1997). Journal of Fundeni Hospital, under publication.
- 99) Rossi U., Hafner V.: Adequate use of blood and blood products. Lecture of the WHO/EURO "Workshop on the rational, effective, clinical use of blood and blood products: adequate iron stores and the "nil nocere" principle in Transfusion Medicine" (Annecy, France, 26-28/2/1998). Trasf. Sangue, 43, (6), 323-336, 1998.
- 100) Rossi U., Hafner V.: Increasing blood safety through education to quality. In: J.A.J. Barbara, M.-K. Sultsmann, U. Rossi (editors): Detection and prevention of transfusion-transmitted infections. Proceedings ESTM residential course, Pärnu (Estonia), 12-15/9/1998; pp. 243-256. ESTM, Milano, 1998.
- 101) Rossi U., Haračić M., Blagoevska M., Barbara J.A.J.: Transfusion Medicine in the Balkans: an essential part of European Transfusion Medicine. In: Barbara J.A.J., Blagoevska M., Haračić M., Rossi U. (editors): The future of blood safety, a challenge for the whole Europe: how can international regulations be implemented all over. Proceedings of the ESTM course, Sarajevo, Bosnia-Herzegovina, 25-28/10/2001; pp. 1-13. ESTM, Milano, 2001.

- 102) Rossi U., Kretschmer V., Walterová L., Novak V.L.: Transfusion Medicine: from abuse and fear to quality and safety (*how to transfuse as little, as safe and as useful as possible*). In: Kretschmer V., Walterová L., Novak V.L., Rossi U. (editors): Blood-sparing medicine and surgery: the absolute need of safe autologous and homologous blood donation. Proceedings ESTM residential course, Lviv (Ukraine), 19-21/9/2002; pp. 3-5. ESTM, Milano, 2002.
- 103) Rossi U., Marcu I., Martín-Vega C.: Bilancio delle attività della Regione Europea della ISBT (International Society of Blood Transfusion) per il raggiungimento di un curriculum europeo di specializzazione e di insegnamento in Medicina Trasfusionale. Abstract, 32° Convegno Nazionale SIMTI (Taormina, 25-29/5/1996).
- 104) Rossi U., Martín-Vega C.: Proposal of a recommended minimum European curriculum of teaching Transfusion Medicine for nurses. In: Rossi U., Massaro A.L., Sciorelli G. (editors): Proceedings of the ISBT 5<sup>th</sup> Regional (4<sup>th</sup> European) Congress (Venezia, 2<sup>nd</sup>-5<sup>th</sup> July 1995); pp. 1106-1116. European Transfusion Medicine, 1. Edizioni SIMTI, Milano, 1997.
- 105) Rossi U., Martín-Vega C., Seyfried H.: Proposal of a common minimum European curriculum for Transfusion Medicine teaching to undergraduate medical students. In: Rossi U., Seyfried H. (editors): Teaching of Transfusion Medicine to undergraduate medical students. Proceedings of the symposium of the 4<sup>th</sup> ISBT Regional (3<sup>rd</sup> European) Congress - Barcelona, 15<sup>th</sup> June 1993; pp. 47-63. ISBT-SETS-SIMTI, Milano, 1995.
- 106) Rossi U., Massaro A.L., Sciorelli G. (editors): Proceedings of the ISBT 5<sup>th</sup> Regional (4<sup>th</sup> European) Congress Venezia, 2-5/7/1995. European Transfusion Medicine, 1. Edizioni SIMTI, Milano, 1997.
- 107) Rossi U., Seyfried H. (editors): Teaching of Transfusion Medicine to undergraduate medical students. Proceedings of the symposium of the 4<sup>th</sup> ISBT Regional (3<sup>rd</sup> European) Congress - Barcelona, 15<sup>th</sup> June 1993. ISBT-SETS-SIMTI, Milano, 1995.
- 108) Rossi U., Walterová L. (editors): Transfusion Medicine, Haematology and Clinical Pathology. Proceedings of the ESTM residential course. Prague, 25<sup>th</sup>-28<sup>th</sup> April 1996. ESTM, Milano, 1996.
- 109) Sönmezoglu M.: Report on clinical transfusion practice and haemovigilance in Turkey. In: Strengers P.F.W., Love E.M., Politis C., Lissitchkov T. (editors): Basic clinical and organisational requirements for an effective haemovigilance. Proceedings ESTM residential course, Sofia (Bulgaria), 28-30/11/2002; pp. 177-180. ESTM, Milano, 2002.
- 110) Starbova M.: Haemovigilance in autologous blood donation and transfusion. In: Strengers P.F.W., Love E.M., Politis C., Lissitchkov T. (editors): Basic clinical and organisational requirements for an effective haemovigilance. Proceedings ESTM residential course, Sofia (Bulgaria), 28-30/11/2002; pp. 263-269. ESTM, Milano, 2002.
- 111) Strengers P.F.W.: The need for rational clinical indications to transfusion in clinical care. In: Strengers P.F.W., Love E.M., Politis C., Lissitchkov T. (editors): Basic clinical and organisational requirements for an effective haemovigilance. Proceedings ESTM residential course, Sofia (Bulgaria), 28-30/11/2002; pp. 203-205. ESTM, Milano, 2002.
- 112) Strengers P.F.W.: Haemovigilance, an important method to improve Transfusion Medicine. In: Rossi U., Massaro A.L., Sciorelli G.: Proceedings of the ISBT 5<sup>th</sup> Regional (4<sup>th</sup> European) Congress, Venezia (Italy), 2-5/7/1995; pp. 954-959. Edizioni SIMTI, Milano, 1997.
- 113) Strengers P.F.W.: The website of EHN: two zones on information and a window of messages. In: Abstracts 4<sup>th</sup> European Haemovigilance Seminar, Athens, Greece, 12-13/12/2001; pp. 46-48.
- 114) Strengers P.F.W.: What is haemovigilance? The European Haemovigilance Network (EHN). In: Strengers P.F.W., Love E.M., Politis C., Lissitchkov T. (editors): Basic clinical and organisational requirements for an effective haemovigilance. Proceedings ESTM residential course, Sofia (Bulgaria), 28-30/11/2002; pp. 3-6. ESTM, Milano, 2002.
- 115) Strengers P.F.W., Faber J.-C., Salpateur Ch.: Haemovigilance in clinical care: uniform reporting form for serious adverse events. In: Strengers P.F.W., Love E.M., Politis C., Lissitchkov T. (editors): Basic clinical and organisational requirements for an effective haemovigilance. Proceedings ESTM residential course, Sofia (Bulgaria), 28-30/11/2002; pp. 109-113. ESTM, Milano, 2002.
- 116) Strengers P.F.W., Love E.M., Politis C., Lissitchkov T. (editors): Basic clinical and organisational requirements for an effective haemovigilance. Proceedings ESTM residential course, Sofia (Bulgaria), 28-30/11/2002. ESTM, Milano, 2002.
- 117) Todd A.A.M., Rossi U. (editors): Current problems of Transfusion Medicine in clinical practice. Proceedings ESTM residential course jointly organized with the Ministry of Health of Russian Federation and the Research Institute of Paediatric Haematology of Moscow, St. Petersburg (Russia), 6-8/9/1993. ESTM, Milano, 1993.
- 118) Van Aken W.G.: Safety monitoring and epidemiological surveillance of blood transfusion in Europe. *Trans Clin Biol*, 1, 13-15, 1995.
- 119) Vladareanu F., Dobrota A.M.: Report on clinical transfusion practice and haemovigilance in Romania. In: Strengers P.F.W., Love E.M., Politis C., Lissitchkov T. (editors): Basic clinical and organisational requirements for an effective haemovigilance. Proceedings ESTM residential course, Sofia (Bulgaria), 28-30/11/2002; pp. 165-169. ESTM, Milano, 2002.
- 120) Voljč B., Rossi U.: Reality and prospects for the general organisation of Transfusion Medicine Services in South-Eastern Europe. In: Rossi U., Aprili G. (editors): Present and future problems of Transfusion Medicine in South-Eastern Europe. Proceedings of the SIMTI-ESTM Meeting, Lecce (Italy), 5-6/6/2002; pp. 95-116. Edizioni SIMTI, Milano, 2002.

- 121) Walterová L.: Overview of clinical indications and optimal use of blood components: the role of Hospital Transfusion Specialist and Transfusion Committee. In: Barbara J.A.J., Blagoevska M., Haračić M., Rossi U. (editors): The future of blood safety, a challenge for the whole Europe: how can international regulations be implemented all over. Proceedings of the ESTM course, Sarajevo, Bosnia-Herzegovina, 25-28/10/2001: pp. 99-105. ESTM, Milano, 2001.
- 122) Walterová L., Lukiač L., Prinoth O., Rossi D.: Ideas and proposals for the informatisation of Blood Transfusion Services, and for the implementation of ISBT 128 for labeling blood components, in South-Eastern Europe. In: Rossi U., April G. (editors): Present and future problems of Transfusion Medicine in South-Eastern Europe. Proceedings of the SIMTI-ESTM Meeting, Lecce (Italy), 5-6/6/2002: pp. 221-238. Edizioni SIMTI, Milano, 2002.
- 123) Williamson L., Cohen H., Love E. et al.: The serious hazards of transfusion (SHOT) initiative: The UK approach to Haemovigilance. *Vox Sang*, 78, 291-295, 2000.
- 124) World Health Organization (Global Programme on AIDS), League of Red Cross and Red Crescent Societies: Guidelines for the appropriate use of blood. Geneva, 2-5 May 1989. Global Blood Safety Initiative, WHO/GPA/INF/89.18. WHO/LAB/89.10.
- 125) World Health Organization, Blood Safety Unit: Developing a National Policy and Guidelines on the Clinical Use of Blood. Recommendations. WHO/BLS/98.2. WHO, Geneva, 1998.
- 126) World Health Organization: The Clinical Use of Blood in Medicine, Obstetrics, Paediatrics, Surgery and Anaesthesia, Trauma and Burns. WHO/BTS/99.2. WHO, Geneva, 2001.
- 127) World Health Organization, Blood Transfusion Safety: The Clinical Use of Blood: Handbook. WHO/BTS/99.3. ISBN 92-4-154538-0. WHO, Geneva, 2001.
- 128) World Health Organization, Blood Safety and Clinical Technology: Strategy 2000-2003. WHO, Geneva, 2001.
- 129) Zamora de Pedro C., Ibarra A., Blanco Peris C., Jurado L., Aramburu E.: El camino hacia la instauracion de un sistema de Hemovigilancia en Espana. *Boletin SETS*, 4, (42), 15-17, 2001.

## THE SWISS EXPERIENCE OF HAEMOVIGILANCE

Brigit C. Brand

### Introduction and history

Switzerland is a small country with a population of about 7.2 Mio and an area of 41'285 km<sup>2</sup>. The gross domestic product per capita is about 27'500 USD. Switzerland is member of the Council of Europe, but not of the European Union. Switzerland consists of 26 political independent districts ("Kantone"). In the 5 major cities the universities have a medical faculty with an university hospital, every "Kanton" has one larger hospital and several smaller regional hospitals; this sums up to a total of 585 hospitals (1:12'500 inhabitant). Health insurance is mandatory and about 20 % have a private insurance which allows a free choice of the hospital and physician in Switzerland. The costs for the health system are high.

On 13.6.1951 Swiss Red Cross received by a decree of parliament the acknowledgement and responsibility for the blood transfusion service for civil and military purposes. No other organisation than Swiss Red Cross was active in blood banking. On 22.3.1996 a new decree for the control of blood, blood products and transplants with implementation of Good Manufacturing Practice principles was released and since 1.1.2002 the New Federal Health Law is in force. According to this legislation blood products are handled equivalent to drugs.

In 1974 the Blood Transfusion Service of Swiss Red Cross was founded as a non-profit organisation with voluntary and non-remunerated blood donation. In the 80s, before the HIV era, the Blood Transfusion Services of Swiss Red Cross (BTSSRC) was an association of 15 large transfusion centers and 45 small transfusion services at hospital sites. The foundation of the Central Laboratory ZLB was the organisation with the largest activities in blood banking. ZLB and BTSSRC agreed on common recommendations on donor selection, blood products, laboratory analysis and quality control, but these recommendations had voluntary character with no legal power for compliance. In 1994, the Parliament asked for an analysis of the HIV crisis in the late 80s. The main conclusion was, that it seemed necessary to build a new transfusion service organisation with clear responsibilities, no uncertainties, no delays and with concentration and specialisation in their activities. The over 60 blood transfusion services of different size were reduced to 13 regional blood transfusion services (mostly foundations) with one leading centre performing all activities. The smaller hospital sites were reduced in number and activities (only donor selection, blood donation, no production or testing activities). On 4.12.99 a new association consisting of these 13 BTS and the Swiss Red Cross as 14th member was established. All 13 regional BTS are non-profit organisations with no public subsidies, with a total full-time staff of about 550 and a turnover per year of approximately 70-80 Mio USD. Today, clear guidelines exist for all activities in blood transfusion, from donor selection, preparation, apheresis, product specifications, product codes, analysis, reagents, materials, look back. The quality guidelines are referenced in the guidelines of the Council of Europe and the PIC/S guidelines. Of these 13 BTS 3 are ISO-certified and 3 have an accreditation EN 17025 (former EN 45001). In the eighties whole blood was replaced by buffy-coat depleted Red Blood Cells (RBC). Nowadays the following blood products are used: leucodepleted packed red cells, platelets from buffy-coat or apheresis (PT) and fresh frozen plasma (FFP). Since 1.9.1999 general leucodepletion is mandatory because of its well-known advantages, but eventually triggered by the fears of vCJD. 80% of the blood is produced by whole blood filtration, 20% by component filtration, in centres with a need of buffy-coat for platelet production. Since 1993 Fresh Frozen Plasma has to be virus-inactivated (1993-2000



with methylenblue, after 2000 with Solvent/Detergent) or quarantine stored (donor retested after 4 month). The following tests are performed on each donation : Anti-HIV 1/2/0, Anti-HCV, HBsAg, Syphilis, ALAT, ABO/Rhesus, since 1.7.1999 HCV NAT and since 1.3.2002 NAT testing for HIV.

*See table 1 for blood donation and use of blood products*

## **Haemovigilance**

In Switzerland haemovigilance started in a somewhat special way. An obligation for immediate notification of serious adverse events to the authorities existed, but experiences in the past in monitoring adverse events following vaccinations showed that cooperation between physicians and government was minimal. Therefore, in January 1996 the Blood Transfusion Service of Swiss Red Cross (BTSSRC) launched in collaboration with the Swiss Drug Monitoring Centre (SANZ) a spontaneous reporting scheme, called Haemovigilance. The idea to work together with the private foundation of SANZ was to profit from a well established reporting system which included an information system and reporting forms and to profit from the experiences and knowledge in analysing adverse drug reactions in pharmacovigilance and last, but not least, to be independent and accepted by physicians. With all these advantages it was possible to set up the system in very short time, even before the law concerning blood, blood products and transplants was implemented on 1st August 1996. The scheme was run by a single physician in a part-time. In the same year a second reporting scheme for viral transmission and epidemiologic survey was assigned to the reference laboratory of BTSSRC. Primarily the Central Laboratory (ZLB) in Berne was responsible, but after the ZLB was sold to an Australian company the blood transfusion part was separated from the pharmaceutical part of the plant. Therefore, the task of the reference laboratory was taken over by of the Regional BTS Berne. Both schemes send a summary report biannually to the directorate of BTS and the authorities, but the detail information stays within the schemes. The authorities received only a very limited number of reports.

In the Tables 2-6 all the reports from January 1996 to June 2001 to the haemovigilance scheme of BTSSRC and SANZ are summarized. The Tables 12-14 show the incidence of positive viral markers, viral transmission and performed look backs for the last two years. The immunological or bacterial complications caught in the haemovigilance scheme are by no means complete. In contrast, the reports on viral transmission are almost 100% complete. The willingness for participation in the haemovigilance scheme was not very spontaneous, but the reports increased from year to year. Every person active in transfusion medicine easily understands why for example transfusion errors, where human errors often play an important role, are underreported.

The number of the analysed cases is small and therefore conclusions have to be made with caution. They must be interpreted as spontaneous reports with all their advantages and limitations. The reporting frequency was good for serious cases, but lower for non-serious cases (app. 50% serious cases) and the reports of serious cases were more detailed. Well known and in the literature described adverse reactions were reported most frequently. On the other hand, in summer 1996, a case of an unknown type of hypotension was reported. There had been no similar reports in the literature before. This hypotensive reaction of unknown etiology (known reason excluded) gained soon a high attention in literature, especially because it seemed to be connected with filters (special type of filters). In 1999 we received 3 similar reports and subsequently we came in contact with a Canadian group which followed another hypothesis of the etiology of these reactions: they hypothesized that possible individual enzyme defects could be responsible. We had the opportunity to study these cases which have been reported to our haemovigilance system in a spontaneous manner. Results of enzyme analysis (in two cases) didn't show the same defect.

### **Situation in summer 2001-transitory period**

In Summer 2001, in anticipation of the new law it became clear that the authorities want to take over the complete control over all vigilance activities, not only for pharmacovigilance, but also for haemovigilance. Due to the new responsibilities implemented by this new law the pharmaceutical industry quit their financial support to the foundation of SANZ. After the Association of Swiss Medical Association and the Swiss Society of Chemical Industry, the two founder of the SANZ, also decided to stop the financial support of the SANZ, the foundation decided to close the activities of SANZ on 30th June 2001. This meant at the same time the end of our haemovigilance scheme.

In June 2001 the authorities presented a new concept with an own haemovigilance unit associated to the Swiss Federal Office of Public Health (SFOPH) with a new reporting form and procedure. The form demands a lot more details from the clinicians, but also interpretation. It has to be signed by the responsible of the clinic together with the responsible of the blood centre. Late reports sent to SANZ were forwarded to SFOPH. During this period the authorities discussed the new concept with the blood transfusion service. The main problem was how to improve the participation of the hospitals and how to improve the recognition of the clinicians to adverse events. The blood transfusion service has no power to make them comply and for the authorities it isn't easy to make clinicians to comply with the reporting procedure. The blood transfusion service didn't want to hamper the new system of the authorities by an own - parallel - haemovigilance system and want to cooperate as best as possible.

### **Swiss Health Institute -Swissmedic In the new law of 1.1.2002**

With the new law also the structure of the organisation was completely renewed. Swissmedic is the new Drug Regulatory Authority in Switzerland. The new law had taken over all regulations of the 1996 decree. The decisions of Swissmedic are compulsory for the whole country. Swissmedic guarantees quality, safety and efficiency of drugs in Switzerland. It is a centre of competence for drugs, realising an important contribution to a high quality of the health system. According to the law synthetic human drugs, drugs from complementary medicine, biotechnology drugs, drugs for animals, vaccines, blood and blood products, medical devices, implantates (such as pacemaker and endoprosthesis), diagnostic reagents, materials (as bandages) are "drugs". This law does not regulate transplants, cells, tissues and xenotransplants. There is one director with four departments. The blood products are controlled by the department of drugs, medical devices and in part by inspectorate and clinical trials.

**According to Article 35 (Vigilance) it is mandatory for manufacturers or owner of licence to report:**

- Serious adverse events of drugs
- unknown adverse events
- transfusion errors and near miss
- deficiency of quality
- deficiency of materials

**How to report:**

- the physician in charge of the patient's care informs the hospital laboratory (which has performed the compatibility testing) and the haemovigilance responsible person for the hospital
- information of the blood transfusion service who has produced the blood product
- involvement of other products has to be determined and products have to be recalled

- the official form of Swissmedic has to be signed by user and producer and then send to Swissmedic
- Swissmedic analyses the adverse event and gives a feedback to the hospital

### Article 36 determines the reporting terms :

Immediately (within 15 days)

- adverse events resulting in death or life-threatening consequences
- Increased frequency of known adverse events including misuse and intoxication
- Deficiency in quality and all other serious adverse events

Within 60 days in the case of unknown not serious adverse events

In Tables 7-11 the data from Swissmedic are summarized. For 2002 the involved blood products are not yet evaluated. The results of the imputability and the classification has to be interpreted with caution. The assessment was not done by the same person and for the 2002 cases the assessment is not final and some investigations of unclear cases are ongoing.

### Discussion

One of the most important prerequisites and the basis of any haemovigilance system is the traceability of all products from donor to recipient and vice versa. This fact is quite good maintained in our country compared to others. But still there isn't a 100% tracability. The delivery to the hospitals is precisely documented, but not in every case it is known if the blood is transfused or destroyed.

One of the important problems is the standardization of the reports for further investigations or comparison. Even standardized forms do not definitively prevent from missing or misinterpreting observations. Forms should be very clear, simple and user-friendly. Collecting information, unnecessary for the analysis and evaluation of an adverse event should be avoided. The information should allow an independent interpretation from a more experienced person in transfusion medicine. The analysis process should be standardized, not only in respect to severity, seriousness and imputability of the adverse events, but also in the interpretation and classification of transfusion reactions. One of the problems are the many existing different grading systems for seriousness. In Switzerland, we are using a system like France with 4 categories (1 = absence of immediate or delayed lifethreatening, 2 = long term morbidity, 3 = lifethreatening 4 = death). Another very important concern is the assessment of causality. Not as in France we use only 4 levels: certain (4), probable (3), possible (2), excluded (0), France has a 5 category system: with the 5th category : unlikely (1). But often the information on the reports are just insufficient for a causality assessment and even seriousness is not clear in every case. Transparency and independent analysis is extremely important at any level and especially in cases where human errors are involved. A very important aim is to avoid litigation, but to look for the weakest steps in the transfusion chain and avoid them in future procedures.

In the treatment of many diseases blood transfusion is doubtless lifesaving and indispensable, but in contrast to drugs, the demonstration of effectiveness, best utilization and application is lacking. It would also be interesting to know the best dose for effective transfusion, in view to limited resources and costs. Risks can also be reduced by optimizing the consumption of blood products.

On a local basis, in every small hospital or transfusion unit it is very important to educate the staff involved in blood transfusion to be alert and recognize undesirable or adverse effects. All events should be documented as completely as possible and suspected causes have to be investigated on local basis. Specific procedures should

be defined. Events should be reported independently irrespective of a causative or only suggestive relation to the transfusion. Immediate measures have to be taken. Then the adverse reaction has to be notified to a regional or directly to the national system.

Why do we encounter so often underreporting? Despite widespread information by the official journal of Swissmedic and several educational meetings together with the blood transfusion service the information on haemovigilance and the law is obviously still insufficient, especially by the users. Sometimes users assume that all adverse events are known. For example, in a chemotherapy or a transplantation unit they know about transfusion reactions and don't report them, because they are frequent and well known. Some hospitals prefer their own local reporting systems and don't see an advantage in a national surveillance of all adverse events. In situations where there are human errors there is still a high fear of consequences. Existing information give the correct assumption that blood products are nowadays safe in terms of viral transmission. But there are still many other risks and we will never achieve a zero risk transfusion situation.

## **Conclusion**

The two periods in our small country show that different regulatory status (mandatory versus spontaneous) and different organizations, are on hand both capable to gather important and helpful information, but on the other hand both schemes are incomplete and face almost the same problems. With the new law the total number of reports is higher. But unfortunately the proportion of the non-serious cases has much more increased than the serious and it has to be assumed that some of the important serious adverse events are still not notified. These observations show how important repetitive information and teaching of haemovigilance is for any reporting scheme. In collecting more complete data, this information could not only give numbers and proportions of risk, they could also lead to the direct prevention and improvement in indication and prevention in the blood transfusion field. Haemovigilance is not an instrument to find mistakes for litigation, but to establish a continuing learning and quality improvement to treat the patient in the best manner.

In order to improve the safety of blood transfusion, haemovigilance systems with particular emphasis on adverse effects of blood transfusion and the misuse of blood products, have been established in several countries in the last couple of years. In blood transfusion, there is a need for a structural surveillance of adverse reactions and for a continuous safety monitoring of transfusion, especially when the seriousness and nature of adverse effects related to blood and blood products like i.e. the transmission of blood-borne diseases is considered. Although, many of the adverse effects are well known today, we do not have exact numbers on the incidence of adverse events and we can only prove by epidemiological data on viral transmissions that blood is safer today than 10 years ago, but not for other undesirable effects like immunological or allergic reactions. Depending on these different backgrounds and aims, there exists no unique definition for the word haemovigilance and almost each country has a different understanding what to include in haemovigilance. For one country surveillance starts with the collection of blood and includes all adverse reactions starting with the donor, other countries include only the immediate act of administration and others look also at all late effects which may be in relation to the administered blood or blood product. Therefore, important discrepancies concerning the results and experiences are reported from the different established haemovigilance systems and the comparison between different countries is hampered.

Haemovigilance is an important tool in the safety of transfusion medicine and has the potential for considerable improvement of the quality of blood and blood product utilization. But Haemovigilance is a very complex issue with many different aspects to

consider and many different players. The aim is to make all information concerning blood and transfusion issues and conclusions driven by haemovigilance systems available to all European countries. To achieve this aim an approach to coordinate and harmonize has to be made as soon as possible. The different haemovigilance network should not stop at the border of each country. The European Haemovigilance Network Group has set up already a good start.

**Table 1**  
**Blood donation and use of blood products**

	1998	1999	2000	2001
Whole Blood Donations	435,968	437,966	434,209	415,345
Autologous Donations	15,540	13,425	12,069	10,395
Apheresis	12,069	15,550	18,650	16,764
Red Cells	305,227	294,941	283,083	311,448
FFP	76,617	77,257	80,176	97,043
Platelets	59,804	57,778	74,770	91,641
Plasma Fractionation (I)	52,026	43,176	74,770	85,578

**Table 2**

Reported by	1996	1997	1998	1999	2000	2001*	TOTAL
Hospital	9	9	14	20	16	12	80
Blood Transfusion Service	2	5	4	5	3	0	19
Family Doctor	0	0	0	1	0	0	1

**Table 3**

Involved Blood Product	1996	1997	1998	1999	2000	2001*	TOTAL
Red Blood Cells buffy coat-free	4	10	15	6	0	0	35
Red Blood Cells leucodepleted	0	0	0	10	8	6	24
Fresh Frozen Plasma	1	3	2	5	5	1	17
Platelet by Apheresis	0	1	1	2	6	5	15
Platelet by Buffycoat preparation	6	0	0	3	0	0	9
<b>TOTAL</b>	<b>11</b>	<b>14</b>	<b>18</b>	<b>26</b>	<b>19</b>	<b>12</b>	<b>100</b>

**Table 4**

Seriousness	1996	1997	1998	1999	2000	2001*	TOTAL
Serious (life threatening, death)	8	5	2	8	5	4	32
Non Serious	3	9	16	18	14	8	68

**Table 5**

<b>Imputability</b>	<b>1996</b>	<b>1997</b>	<b>1998</b>	<b>1999</b>	<b>2000</b>	<b>2001*</b>	<b>TOTAL</b>
Proven	0	2	3	5	3	1	14
Probable	5	5	3	9	9	2	33
Possible	5	5	10	6	4	6	36
Unprobable	1	2	2	6	3	3	17

**Table 6**

<b>Adverse Event</b>	<b>1996</b>	<b>1997</b>	<b>1998</b>	<b>1999</b>	<b>2000</b>	<b>2001*</b>	<b>TOTAL</b>
Transfusion Error / Hemolysis	0	2	3	4	3	1	13
Hypotension / Shock	6	0	0	3	0	1	10
Bacterial Contamination	0	2	0	1	0	1	4
Allergic Reaction	1	2	3	5	6	5	22
Pulmonary Oedema / TRALI	0	2	0	2	1	3	8
Febrile Non-Hemolytic Reaction	1	4	9	4	5	0	23
Volume Overload	0	0	1	2	0	0	3
Viral Transmission (HIV, HBV)	2	0	0	0	1	0	3
Antibody (HPA-1a)	0	0	0	1	0	0	1
Without Causality	1	2	2	4	3	1	13
<b>TOTAL</b>	<b>11</b>	<b>14</b>	<b>18</b>	<b>26</b>	<b>19</b>	<b>12</b>	<b>100</b>

**Table 7**

<b>Reported by</b>	<b>2001</b>
Hospital	58
Blood Transfusion Service	5

2002 not yet evaluated

**Table 8**

<b>Involved Blood Products</b>	<b>2001</b>
Red Blood Cells leucodepleted (RBC)	34
Platelet Concentrate (PC)	7
Fresh Frozen Plasma (FFP)	4
RBC + FFP	1
PC + RBC + FFP	1
RBC + PC	1
Transplants	3
Stem Cells	2
Unknown	11

2002 not yet evaluated

**Table 9**

<b>Imputability</b>	<b>2001 (1.7.2001 - 31.12.2001)</b>	<b>2002 (1.1.2002 - 1.11.2002)</b>
Proven	19?	0?
Probable	29	16
Possible	12	70
Unprobable	3	20

**Table 10**

<b>Seriousness</b>	<b>2001 (1.7.2001 - 31.12.2001)</b>	<b>2002 (1.1.2002 - 1.11.2002)</b>
Serious (life threatening, death)	12	5
Non Serious	51	101

**Table 11**

<b>Adverse Event</b>	<b>2001 (1.7.2001 - 31.12.2001)</b>	<b>2002 (1.1.2002 - 1.11.2002)</b>
Transfusion Error	13	5
Hemolytic Reaction	7	2
Anaphylaxis	0	3
Bacterial Contamination	9	4
Allergic Reaction / Urticaria	16 *	33
Pulmonary Oedema / TRALI	0	3
Febrile Non-Hemolytic Reaction	9	33
Volume Overload	0	3
Graft-Versus-Host-Disease	3	0
Without Causality / Not Classified	6	20
<b>TOTAL</b>	<b>63</b>	<b>106</b>

\* possibly also anaphylaxis

**Table 12**

<b>Marker</b>	<b>1999</b>		<b>2000</b>		<b>2001</b>	
<b>Anti-HIV total</b>	5		4		7	
New donor	4		3		1	
Of 1000 donations	0.11	0.130	0.009	0.100	0.030	0.016
<b>HBsAg total</b>	45		41		41	
New donor	34		32		34	
Of 1000 donations/regular	0.10	0.017	0.090	0.021	0.017	0.090
<b>Anti-HCV</b>	52		41		23	
New donor	33		33		22	
Of 1000 donations/regular	0.11	0.045	0.090	0.019	0.050	0.002
<b>ALAT</b>	4104		4884			
Of 1000 donations/regular	12.8		12.4			



**Table 13**  
**Look back procedures (donor related)**

Marker	number of notified LB 2000	transfusion ass. infections 2000	remarks	number of notified LB 2001	transfusion ass. infections 2001	remarks
HIV	2	0		4	1	1 not com
HCV	5	0	3 not com *	3		3 not com
HBV	6	0	1 not com	2	0	1 not com
Malaria	1	0				
CJD				4	n.a.	2 not com

\* not completed

**Table 14**  
**Look back procedures (patient related)**

Marker	2000	poss	prob	excl	notex	remark	2001	poss	prob	excl	notex	remark
HIV	3			3			5			2	2	1 n.c.
HCV	39	1		18	5	14 n.c.*	21	1		10	4	6 n.c.
HBV	10		1	4	2	3 n.c.	6			4		2 n.c.
HIV/HCV	1	1										

\* not completed

## REFERENCES

1. Brand B.C., Hartmann K., Kuhn M., Nydegger U., Leister HP: Haemovigilance in Switzerland. *Infusionsther transfusionsmed* 24: B648, 1997
2. Brand B.C., Hartmann K.: Hémovigilance: premières expériences en Suisse. *Méd et hygiène* 56:982-84, 1998
3. Brand B.C., Hartmann K., Kuhn M.: Haemovigilance experience since 1996 in Switzerland. *Infusionsther transfusionsmed* 26 (suppl 1):61, 1999
4. Cyr M., Hume HA., Champagne M., Sweeney JD., Blais C. Gervais N., Adam A: Anomaly of the des-Arg<sup>9</sup>-bradykinin metabolism associated with severe hypotensive reactions during blood transfusions: preliminary study. *Transfusion* 39: 1084-1088, 1999
5. Delaney FM. : The Establishment of a Haemovigilance Network in the European Community. IBS&Partners (Axiom Associates) under service contract with the European Commission, 1998
6. Douay L.: Haemovigilance Network in France. *Infusionsther transfusionsmed* 24: 228, 1999
7. Engelfriet C.P., Reesink H.W.: Haemovigilance Systems. *Vox Sang* 77: 110-120, 1999
8. Faber J.-C.: L'Hémovigilance en Europe. *Tranf Clin Biol* 7:5-8, 2000

## **HEMOVIGILANCA V SLOVENIJI**

Marjeta Potočnik

### **Uvod**

V Sloveniji je bilo postavljenih nekaj elementov hemovigilance že pred več kot 30 leti s Strokovnim navodilom o ravnanju s krvjo na bolnišničnih oddelkih in s kartonom Podatki o transfuziji, ki so ga iz transfuzijskih oddelkov oz. ZTK poslali na kliniko z vsako enoto krvi za transfuzijo. V praksi pa sistem ni v celoti zaživel. Od takrat pa do danes dobivamo povratne informacije o izidu transfuzije le v posameznih primerih, predvsem po hujših neželenih škodljivih učinkih transfuzije. Prijave pošiljajo na ZTM in na transfuzijske oddelke pri bolnišnicah. Centralne ustanove, ki bi zbirala, in analizirala podatke ter na osnovi tega predlagala ustrezne ukrepe, do sedaj nismo imeli posebej določene. To funkcijo je sicer do neke mere opravljal ZTM, predvsem za področje preprečevanja prenosa bolezni s krvjo.

Ob vsaki prijavljeni transfuzijski reakciji odgovorni specialist transfuziolog naredi ustrezne preiskave in odredi možne druge potrebne ukrepe, po potrebi svetuje pri zdravljenju in posreduje povratno informacijo o naravi neželenega škodljivega učinka transfuzije zdravniku, ki bolnika zdravi. Za posameznega bolnika je dobro poskrbljeno, vendar pa tak način dela ne omogoča analize neželenih škodljivih učinkov transfuzije in uvedbe ustreznih ukrepov, ki bi bili dovolj učinkoviti za večjo varnost transfuzije. Pred nami je naloga, da tak sistem vzpostavimo.

### **Področje krvodajalstva**

Poleg neželenih škodljivih učinkov transfuzije pri prejemnikih krvi hemovigilanca obravnava tudi krvodajalca in odvzem krvi.

Priporočila o pripravi, uporabi in zagotavljanju kakovosti komponent krvi so sprejeta kot podzakonski akt in so v slovenskem prevodu na razpolago vsem zdravstvenim delavcem v transfuzijski dejavnosti. V njih so navedena merila za izbiro krvodajalcev. Tudi vprašalnik za krvodajalce je enoten za vso državo. Krvodajalci dobijo enake osnovne informacije in motivacijsko gradivo, ki ga izdaja Rdeči križ Slovenije.

Enoten računalniški informacijski sistem prav tako uporabljajo vsi transfuzijski oddelki, ki zbirajo kri. To nam omogoča zbiranje podatkov tako na lokalni kot na državni ravni in tudi registracijo trajno ali začasno odklonjenih krvodajalcev.

Epidemiološke podatke o krvodajalcih, pri katerih je bil ugotovljen pozitiven rezultat pri testiranju na označevalce s krvjo prenosljivih infekcijskih bolezni, zbiramo tako na lokalnem kot na državni ravni.

### **Kakovost krvnih komponent**

V Priporočilih o pripravi, uporabi in zagotavljanju kakovosti komponent krvi so navedene zahteve za kakovost komponent krvi, ki temeljijo na nacionalni politiki preskrbe s krvjo. Določila se upoštevajo pri pripravi komponent krvi. V laboratorijih transfuzijskih oddelkov se upoštevajo načela dobre laboratorijske prakse.

Glede enotnega sistema za spremljanje in obravnavo napak in incidentov še nimamo enotnega sistema. Uvedba pa se planira v najbližji prihodnosti v okviru uvajanja sistema kakovosti. Tudi sistem obravnave pritožb in odpoklica komponent še ni enoten in bo prav tako urejen v okviru uvajanja sistema kakovosti.

Ob problemih s kakovostjo serij vrečk za zbiranje krvi in reagentov za testiranje urejamo vsa vprašanja z neposrednimi stiki s proizvajalci ali zastopniki in imamo v glavnem dobre izkušnje.

Ob sprejemu poročila o neustreznosti serije vrečk za kri, reagentov za testiranje, zdravil iz krvi ali naprav, ki jih uporabljajo v različnih transfuzijskih oddelkih, poteka obveščanje o neustreznosti po telefonu ali/in faksu. Uporabo neustreznega materiala ustavimo ali preprečimo v vseh ustanovah že v nekaj urah po prejemu poročila o neustreznosti.

Vse enote krvi lahko sledimo od dajalca do prejemnika in od prejemnika nazaj do dajalca s pomočjo bolnišnične dokumentacije, predvsem pa računalniškega informacijskega sistema v transfuzijski službi, ki ga uporabljamo že 13 let.

Vloga zdravnika specialista transfuzijske medicine je pomembna na vseh navedenih področjih, tako pri zbiranju krvi in pripravi komponent krvi, pri vodenju storitev za bolnika in na kliničnem področju ter pri svetovanju ob transfuziji krvi. Menimo, da je potrebno posebej poudariti vlogo klinične transfuzijske medicine.

## **Klinična praksa**

Navodila za klinično uporabo krvnih komponent so pripravljena. V klinični praksi še ni enotnega obrazca za naročanje krvi, maksimalno naročanje krvi (MNK) še ni splošno sprejeto v vseh bolnišnicah, čeprav v številnih že poteka.

Neporabljene vrečke krvi iz bolnišnic vračajo na ZTM oz. transfuzijske oddelke. Uničevanje neuporabljene krvi poteka po enotnem sistemu. Prazne vrečke po uporabi krvi uničujejo v bolnišnicah skupaj z drugim potencialno kužnim materialom tako, kot je določeno v zakonu.

Od povratnih informacij o poteku transfuzije dobiva transfuzijska služba večinoma le podatke o posameznih primerih neželenih škodljivih učinkov transfuzije. Poročila oz. prijave z naročilom ustreznih preiskav in postopkov dobivajo zdravniki na ZTM in transfuzijskih oddelkih bolnišnic. Primere raziščejo lokalno, pri tem sodelujejo tudi z drugimi strokovnjaki. V primerih kompleksnejše ali zahtevnejše problematike pošljejo naročilo za preiskave na ZTM. V takih primerih vedno dobijo povratno informacijo o izsledkih preiskav.

Izobraževanje in usposabljanje klinikov za področje transfuzijske medicine je za nekatere specialnosti primerno, za nekatere pa ga izboljšujemo. Imamo nove programe specializacij z vključitvijo izobraževanja iz transfuzijske medicine in druge oblike podiplomskega izobraževanja, zato menimo, da bo v prihodnosti stanje bistveno boljše.

Zavod RS za transfuzijsko medicino in transfuzijski oddelki so ustanove, v katerih so zaposleni učitelji transfuzijske medicine za različne ravni izobraževanja. So tudi mesta praktičnega usposabljanja študentov in menimo, da je za naše razmere to primerna ureditev.

Bolnike z motnjami strjevanja krvi zaradi pomanjkanja faktorjev VIII, IX in z drugimi motnjami oskrbujemo z visoko prečiščenimi, virusno inaktiviranimi koncentratami faktorjev strjevanja najboljše kakovosti. Zdravljenje je po vsej državi enako, kot ga določajo nacionalna navodila. Bolnike redno spremljamo glede označevalcev s krvjo prenosljivih infekcijskih bolezni. Informacijska sistema Centra za hemofilijo in Zavoda za transfuzijsko medicino omogočata izmenjavo podatkov.

## **Uvajanje sistema hemovigilance v Sloveniji**

V začetku prihodnjega leta bomo začeli vzpostavljati enoten sistem hemovigilance, ki bo pokrival vso državo. Zakon o preskrbi s krvjo iz leta 2000 določa, da je poročanje o neželenih škodljivih učinkih transfuzije obvezno ( UL RS 52/00 ), kar nam daje osnovo za vzpostavitev učinkovitega sistema. Pri tem bo potrebno sodelovanje zdravnikov, ki transfuzijo krvi predpisujejo, drugega zdravstvenega osebja v bolnišnicah in zaposlenih v transfuzijski službi.

Zdravniki v bolnišnicah in njihovi sodelavci zaznavajo in poročajo o neželenih škodljivih učinkih transfuzije z obrazcem Prijava transfuzijske reakcije (1).

Zaposleni v transfuzijski službi bomo poleg laboratorijskih preiskav, svetovanja in drugih ukrepov zagotovili pripravo končnega poročila o neželenem škodljivem učinku transfuzije (2) in njegovo pošiljanje v centralno ustanovo, to je Center za hemovigilanco (v ustanavljanju) po shemi Poti obveščanja o neželenih škodljivih učinkih transfuzije (3).

Na osnovi strokovne analize bomo pripravili predloge za izboljšave in njihovo izvedbo, če gre za področje transfuzijske službe oz. skupaj s kliniki dajali pobudo za pripravo predlogov izboljšav v drugih okoljih.

Pri tem delu bo zelo pomembna uporaba sodobnega, enotnega informacijskega sistema, katerega posodobitev pripravljamo v transfuzijski službi in ga načrtujejo tudi za klinično področje.

Poročila o neželenem škodljivem učinku transfuzije naj bi obsegala celoten postopek transfuzije, vključno s kliničnim področjem in dobro klinično prakso. Zaradi primerljivosti podatkov morajo biti obrazci za prijavljanje enotni po vsej državi. Menimo, da bo predlagani obrazec, sestavljen po vzorcu evropskega obrazca za poročanje o neželenih škodljivih učinkih transfuzije, primeren za uporabo v Sloveniji.

## **Zaključek**

Vzpostavitev sistema hemovigilance v Sloveniji, ki ga zahteva vpeljava sistema kakovosti v transfuzijski službi, bo pomemben prispevek k varnosti transfuzije krvi. V številnih evropskih državah delajo na tem področju že nekaj let, analizirajo zbrane podatke in pripravljajo ukrepe za večjo varnost transfuzije.

Pri pripravi sistema hemovigilance v Sloveniji smo upoštevali evropska priporočila, izkušnje drugih držav in naše posebnosti pri preskrbi s krvjo. Sistem bomo dograjevali in izboljševali z uporabo sodobnega informacijskega sistema in uvajanjem izboljšav, ki jih bomo lahko pripravili na osnovi analize zbranih podatkov.

## **LITERATURA:**

1. Svet republiškega zdravstvenega centra. Strokovno navodilo o ravnanju s krvjo v bolnišničnih oddelkih in o pripravi na transfuzijo. Republiški zdravstveni center 1968.
2. Zavod RS za transfuzijo krvi. Navodila za delo v transfuzijski dejavnosti. Ljubljana 1992;30-2
3. Zakon o preskrbi s krvjo. UL RS, 13.6.2000, št.52; 6943-8
4. Priporočilo o pripravi, uporabi in zagotavljanju kakovosti komponent krvi 8.izdaja. Svet Evrope v Strasbourgu, Zavod RS za transfuzijo krvi, Informacijsko dokumentacijski center Sveta Evrope pri NUK v Ljubljani. 2002; 229-34
5. Engelfriet CP, Reesink HW. Haemovigilance systems. Vox Sang 1999; 77:67-76
6. Domanovič D. Hemovigilanca.Zdravljenje s krvjo v kirurgiji. Zbornik 3. podiplomskega seminarja. Portorož 2000; 80-6
7. Faber JC. Haemovigilance around the world. Vox Sang 2002; 83, (Suppl.1 ); 071-6
8. Hellenic Ministry of Health and Social welfare. The Hellenic Coordinating Haemovigilance Centre (SKAE). Serious adverse events associated with blood transfusion (1997-2000). Athens, October 2001
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;42:1356-1364

## **BUILDING UP HAEMOVIGILANCE IN SOUTH-EASTERN EUROPE**

Damir Grgičević, Branka Golubić-Cepulić

Blood is a complex tissue and, in spite of centuries of investigation, we still do not completely understand its function. It has been used in routine therapy of different illnesses for more than a hundred years and has become a mainstay of hospital practice. Transfusion of blood products, however, should be regarded as only a part of the overall patient management. The indications for the use of blood product are not always clear-cut. There is no doubt that transfusion therapy is successful in treatment of many conditions and diseases. But in many cases the usefulness and success of transfusion therapy is not so clear. There are doubts about the role of a number of blood products in the treatment of some diseases. The way blood products are administered differs from hospital to hospital. Transfusion therapy carries some risks. Those risks have also been known for many years. The focus upon transfusion safety or its risks has waxed and waned over the last 50 years, depending on how the society perceived the needs for transfusion therapy and the gravity of adverse effects caused by transfusions.

Minor and major adverse reactions or incidents happen, in spite of the understanding of physiology and pathophysiology on which transfusion therapy is based. It is impossible to prepare blood products and administer transfusion therapy without any risk for the patient. Transfusion medicine specialists are considering transfusion therapy safer than ever. They consider the risks associated with transfusion therapy comparable to risks of adverse reactions to other medical procedures and interventions. Medical specialists in different fields, regulatory bodies and laymen do not share this opinion.

To understand the cause of the adverse reactions it is necessary to gain knowledge of the critical steps for the quality of the blood component production and transfusion treatment. That is achieved by documenting, collecting and analysing all relevant data for the safety and efficacy of transfusion therapy through organized surveillance of donor selection/qualification, laboratory testing, blood processing, release of blood products, their storage and transportation and administration of blood products (transfusion therapy). That is the basis of traceability and haemovigilance in which the whole chain of production and transfusion treatment, from the donor's vein to the patient's vein, has to be put under surveillance. Without that it is impossible to recognize critical parts for the quality of transfusion therapy and find out what went wrong and caused the adverse event. The surveillance strategy makes it possible to analyse and interpret the relevant data, to observe tendencies in transfusion therapy and to have time to institute corrective and preventive actions. Successful surveillance is only possible if all subjects involved in transfusion therapy are adequately motivated.

It does not mean that nothing has been done for quality and safety in the country without a formal organization of the haemovigilance. For many years in every step of blood component production or transfusion therapy some sort of quality control has been applied. The basic disadvantage of that "system" was that it was not done in an organized and systematic way.

Today, one can hardly be satisfied with the state of safety of transfusion therapy in any country and of the way human blood is used in many areas of the world. The public, the patients and the medical profession expect an optimal use of the resources of human blood and the lowest possible risks of transfusion therapy.

Most countries in the European Union have a functioning national haemovigilance system. They have joined into a European Haemovigilance Network (EHN). Some other countries from Europe and outside Europe have also joined the EHN. Even

some Southeast European countries (mostly those that will very soon become members of the EU) have become official or nonofficial members of EHN.

In the majority of Southeast European countries, national systems of haemovigilance or the network of national organizations of haemovigilance corresponding to the organization in the member countries of the EU do not exist. In some Southeast European countries the haemovigilance system is in the early stages of its development. In the majority of these countries health care workers from transfusion service understand the importance of haemovigilance for the safety of transfusion therapy and are starting with the basic preparations for the development of haemovigilance; that is the education and change in culture of those who administer transfusion therapy. A formal organization of haemovigilance system exist only in one South European country.

The prerequisite for the building up of national haemovigilance organisation is the understanding of its importance for the safety of transfusion therapy by the doctors in the clinical departments who administer transfusion therapy, as well as by the health care personnel from transfusion service. From the reports obtained from all Southeast European countries during the ESTM course "Basic Clinical and organizational requirements for an effective haemovigilance", held in Sofia from 27 November to 1 December 2002, it was obvious that transfusion medicine specialists understand the significance of haemovigilance for the safety of transfusion therapy in their countries. From the same reports it was not possible to get a clear view of the position of governments and the clinical health care personnel in relation to haemovigilance in those countries.

The participation of government in the organization of haemovigilance is of major importance. It is universally accepted that government must take responsibility for the organisation of transfusion service and the efficacy and safety of transfusion therapy. The importance of government responsibility for transfusion service in the less developed countries is even greater, because only by the government, or by its help, it is possible to obtain the necessary economic or financial recourses for the functioning of transfusion service and haemovigilance.

Transfusion medicine specialists started the building up of all national haemovigilance organisations in Europe. They are the main promoters of the quality in transfusion therapy. Blood safety is only a part of transfusion safety. Therefore, the other health care personnel who administer transfusion therapy or assist in production and patients treatment with blood products must join them in their efforts to make blood transfusion a safer procedure.

The clinicians have the basic and the important role in the functioning of the haemovigilance system. They have to administer transfusion therapy in the required way, to report the outcome of transfusion therapy and to report the observed adverse reactions. Without them it is impossible to organize the haemovigilance system. The general feeling of the participants of the previously mentioned ESTM course has been that the education of clinicians and the change of transfusion medicine culture in hospitals is a prerequisite for obtaining the participation of all health care personnel in a functioning haemovigilance. The education and the change of culture take time in every country regardless of its culture, civilization or the economics.

The French government initiated the building up of the first national haemovigilance organisation in Europe. The haemovigilance organisations in other European countries were built up by health care workers from transfusion service. The reporting of the adverse reaction in these countries is voluntary. Our view is that a haemovigilance should start as a voluntary organization. After some years of experience, and after a trust were established between the participants, the voluntary reporting system may be changed to the mandatory one. The mandatory reporting in haemovigilance would make the development of the organization more rapid in the countries where

the financing of the health care system and the transfusion service depends on the government and where it is extremely difficult to organize consistent financing from different sources. Another reason for mandatory reporting is that we need the participation of all hospital doctors. On the other hand the mandatory reporting can be viewed as the intrusion in the doctors independency and it may hinder the development of the haemovigilance. The decision whether the reporting should be mandatory or voluntary depends on the culture and varies from state to state. We have to be aware that no system *per se* would guarantee the reporting of all adverse reactions and success. The commitment of all the people involved, their trust in the system and the quality of their work are the factors that have the greatest impact on the function of any system.

The majority of countries in the Southeast Europe are not big. They do not have a formal organization of the national transfusion service and do not have functioning haemovigilance system on the national level. The reports of serious consequences of transfusion therapy in these countries are sent to different institutions. That shows that some reporting system or at least the reporting system of severe reactions does exist. We may question if it is effective? If all observed reactions are reported? Have the corrective or preventive actions been taken in time? The notification of adverse reactions shows the awareness of the health care personnel and that is a sound base for building up a haemovigilance system.

Haemovigilance depends on the existence of the national transfusion service (NTS). Without the existence of an organized NTS only a notification system of adverse reactions can be built up. The haemovigilance system is more than notification. It is the system in which the data are collected, analysed, digested, the decision about the further action made and disseminated to the relevant parties. It is a two-channel system. First the information is sent from the patient doctor/hospital department through the blood bank (BB/BTC) to a centre where all the data are collected. The second channel transfers the digested information from the centre to the BB/BTC and to the hospitals. The haemovigilance network includes the collection of data on adverse reactions from all hospitals in the country in one centre where they are analysed, digested and from which the information are disseminated and preventive actions started. In such a way the information is disseminated back to the all interested parties. In the majority of countries of the South-East Europe only the first and basic part of haemovigilance exists, that is the liaison hospital department – blood bank/ BTC. That part of vigilance (hospital- blood bank) makes it possible to take corrective measures after an adverse reaction has been observed. Those measures include look back and trace back procedures, quarantine of the non transfused blood product prepared from the implicated donor, the notification of other hospital departments where the other blood products prepared from the implicated donor were sent. The channel hospital-blood bank, makes it almost impossible to observe new adverse reactions, to disseminate information to all parties concerned, to observe trends in transfusion therapy and to get insight into the epidemiology. Therefore, it is imperative to share the experience and the data on the national level.

The concept of the quality of transfusion therapy includes the quality management of all critical processes “from vein to vein”. That implies that safety is part of quality and to improve safety we have to improve the quality. Therefore the quality and the safety are inseparable. The majority of BB/BTCs in the countries in Southeast Europe do not satisfy all the requirements of the cGMP. Therefore they have to improve the quality of the blood products. That will also improve the quality of transfusion therapy. The quality of transfusion therapy depends on more elements. The majority of them are located in the hospital and they are relevant for the management and administration of transfusion therapy. Haemovigilance, in the short and long term, influences the quality of transfusion therapy. Therefore, the development of haemovigilance should be taken as part of the improvement of the quality of transfusion therapy.

Haemovigilance may be considered expensive on a higher level (national network), but on the basic hospital level what is needed is mainly good organization, a good documentation system (electronic information system is not a prerequisite, but it is exceedingly helpful) and good management. Because of the general medical knowledge, especially knowledge of the production of blood products and transfusion treatment, and of the experience in the organization of haemovigilance that is being transferred from our colleagues that already have an organized and functioning haemovigilance, the national, professional societies of transfusion medicine specialists and other societies of medical specialist that are involved in transfusion treatment should have the principal role in the building up haemovigilance organization in their countries. At least, they have to put down the basic requirements and define the elements of the system.

The basic requirements for the development of a well functioning haemovigilance in the South-east Europe countries are:

- To establish the national organization of transfusion service,
- To establish the national haemovigilance network (headquarter, define channels, unique reporting form, decide on the data that have to be collected, etc.).
- To foster the improvement of the quality of blood products through the adoption of cGMP, quality system and quality system management in each blood bank or blood transfusion centre that collect, process or test blood or blood products. Their work should be in compliance with the Council of Europe current requirements defined in the Guide to the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components.
- To organize diffusion of transfusion medicine basic culture at all medical levels from the undergraduate students to the medical and surgical specialists.
- To educate a sufficient number of transfusion medicine specialists to allow for the presence of at least one of them in every hospital.
- To establish a functioning Transfusion Committee in each hospital.
- To educate clinicians to appropriately administer transfusion therapy, and through such measures to increase the effectiveness and to reduce the risks associated with transfusion therapy.
- To establish a well defined set of obligatory minimal rules for the administration of transfusion therapy (a uniform identification system, request forms, the establishment of criteria for the indications of transfusion therapy, the definition of parameters that have to be followed up, the assessment of the effect of transfusion therapy, the return of non-used blood products and empty bags, a unique written report of the outcome of each transfusion event, management of documentation, etc.).
- To establish a uniform information system in blood transfusion service.
- To allow for and organize the exchange of data between countries, its diffusion and comparison.
- To foster the participation of transfusion medicine and public health specialists in educational courses on haemovigilance and in the meetings of the European Haemovigilance Network.
- National haemovigilance organizations should join the European Haemovigilance network.



## LITERATURE:

1. Council of Europe: Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components, Strasbourg, 8<sup>th</sup>.ed. 2001.
2. Faber JC: Haemovigilance in Europe: the European haemovigilance network, *Transfus. Clin. Biolog.* 2001;8:285-290
3. Grgičević D, Rasović G, Brubnjak V, Begović M, Rossi U: Ideas and proposals to meet basic clinical and organizational requirements for implementing an effective haemovigilance in South-Eastern Europe, Present and future problems of Transfusion Medicine in South-Eastern Europe, SIMTI/ESTM Meeting, Lecce, 5-6/6/2002; pp.249-263
4. James V. National initiatives for reporting adverse consequences of blood transfusion. Proceedings ESTM residential course, Sarajevo (Bosnia and Herzegovina), 25-28/10/2001; pp. 133-9. ESTM, Milano, 2001.
5. Love EM, Jones H, Williamson LM et al.: Lessons learnt from 5 years of implementation of national haemovigilance system in Europe, in. Strengers PFW, Love EM, Politis C, Lissitchov T: Basic clinical and organisational requirements for effective haemovigilance, ESTM course, 28th-30th.Nov. 2002, p 17-34.
6. Kirova M: «Transfersal analysis of the basic organisational and clinical regulations for haemovigilance in South-Eastern Europe, in. Strengers PFW, Love EM, Politis C, Lissitchov T: Basic clinical and organisational requirements for effective haemovigilance, ESTM course, 28th-30th.Nov. 2002; 181-190.
7. Morel P, Harve P: Surveillance of blood transfusion safety: contribution of the haemovigilance strategy in France, *Trans.Med.Rev.* 1998;12:109-127
8. Strengers PFW: What is Haemovigilance? The European Haemovigilance network (EHN), in. Strengers PFW, Love EM, Politis C, Lissitchov T: Basic clinical and organisational requirements for effective haemovigilance, ESTM course, 28th-30th.Nov. 2002; 3-6.
9. Strengers PFW, Faber J-C, Salpeteur: Haemovigilance in clinical care: uniform reporting form for serious adverse reactions, in. Strengers PFW, Love EM, Politis C, Lissitchov T: Basic clinical and organisational requirements for effective haemovigilance, ESTM course, 28th-30th.Nov. 2002; 109-114
10. Williamson LM, Love EM: Reporting serious hazards of transfusion: The SHOT Program, *Transfus. Med. Rev.* 1998;12:28-35

## **The risk of HCV infection through neonatal blood and plasma microtransfusions: a demonstrated need for strict haemovigilance**

Umberto Rossi, M. De Paschale

Among the medical procedures used in Italy and elsewhere in the 1960ies, a quite common practice was to give a few mL of blood or plasma to underweight or pre-term neonates <sup>(1)</sup>, regarded as “immature” <sup>(3)</sup> if the birth weight was less than 2.500 g, considering blood transfusion as necessary to correct the inherent anaemia <sup>(15)</sup>.

One could therefore postulate that this practice might have been the cause of HCV infections seen today in the fraction (30-50%) of anti-HCV-positive adult individuals with a negative history for any known risk factors <sup>(1, 17)</sup>.

The transfusion files of 613 children microtransfused with blood or plasma within the first year (of which 494 within the first month) of life, in the years from 1968 to 1974, have been examined in the year 2000 by De Paschale and Coll. <sup>(5)</sup>

57 of the 613 children were traced, 28 of them being found anti-HCV-positive. 17 anti-HCV-positive individuals had been given a mean of 3,8 (range 1-8) microtransfusions, with at least one microtransfusion from a common donor presently found to be anti-HCV-positive and HCV-RNA-positive (genotype 1b): out of them, 15 were HCV-RNA-positive with a 1b genotype, only 2 being HCV-RNA-negative. Only 4, of the 28 anti-HCV-positive individuals, had other risk factors.

Only 5 (3 of which anti-HCV-positive), of the 57 individuals investigated, were aware of having received a transfusion within their first year of life.

The above data show evidence that some HCV infections in adults with a negative history of risk factors might be traced back to microtransfusions received as neonates or within the first year of life <sup>(5)</sup>.

The results of a previous study (in 1994), on 46 Spanish and Italian children with post-transfusion hepatitis C <sup>(2)</sup>, indicated that transfusions in the perinatal period are the single most important cause of hepatitis C in otherwise healthy children.

Being all the above findings referred to blood or plasma microtransfusions in a period where no HCV screening was available in Blood Transfusion Services, it is to be expected that the number of post-transfusion cases will have decreased in the subsequent years <sup>(2)</sup>.

However, the malpractice of indiscriminate neonatal microtransfusions, particularly of plasma, hasn't unfortunately completely died out in all European countries and is not always, moreover, adequately recorded on clinical files.

Sharing aliquots of red cells or plasma units among neonates is potentially infecting multiple recipients <sup>(8, 9, 13)</sup>. Dedicating a unit for an individual patient, and using it up to its full shelf-life, significantly reduces donor exposure <sup>(4, 12, 16)</sup>, and has been recommended for small volume transfusions in neonates by the British guidelines <sup>(14)</sup>.

Although the children transfused in the neonatal period of life are long-living survivors of blood transfusion <sup>(9)</sup>, they are the most vulnerable of transfusion recipients, and the perinatally acquired HCV infection persists a long time in adult life <sup>(10)</sup>; the practice of sharing donations should therefore be definitely discouraged <sup>(9)</sup>.

While attention has been adequately focused on red cell transfusions in neonatal care <sup>(6)</sup>, most neonatal microtransfusions of plasma may still presently, as certainly in the past, remain unknown to the recipients, not being adequately documented in clinical files.

Moreover, given the apparent failure of humoral immune response in cases of neonatally acquired chronic HCV infections <sup>(7)</sup>, an adequate look-back investigation should always include HCV-RNA testing also in presently anti-HCV-negative neonatally transfused individuals.

Although most of the transfusion procedures in neonates and paediatric patients are included in the common frame of general haemovigilance, we may conclude that the practice of shared neonatal microtransfusions represents a ground for some specific measures of good transfusion practice and neonatal haemovigilance.

## REFERENCES

- 1) Alter M.J., Hadler S.C., Judson F.N. et al.: Risk factors for acute non-A, non-B hepatitis in the United States and association with hepatitis C virus infection. *JAMA*, 264, 2231-2235, 1990.
- 2) Bortolotti F., Jara P., Diaz C., Vajro P., Hierro L., Giacchino R., de la Vega A., Crivellaro C., Camarena C., Barbera C., Nebbia G., Zancan L., de Moliner L.: Posttransfusion and community-acquired hepatitis C in childhood. *Journal of Paediatric Gastroenterology and Nutrition*, 18, 279-283, 1994.
- 3) Careddu P.: Immaturità. In: Schwarz-Tiene E. (editor): *Manuale di Pediatria*; pp. 127-139. Casa Editrice Ambrosiana, Milano, 1968.
- 4) Cook S., Gunter J., Wissel M.: Effective use of a strategy using assigned red cells units to limit donor exposure for neonatal patients. *Transfusion*, 33, 379-383, 1993.
- 5) De Paschale M., Casiraghi M.A., Biagiotti S., Rossi U., Zanetti A.R.: Association between neonatal blood microtransfusions in the 1960s and hepatitis C virus infection. *Research Letters. Lancet*, 356, 1572-1573, November 4, 2000.
- 6) Engelfriet C.P., Reesink H.W.: Red cell transfusions in neonatal care. *Vox Sanguinis*, 80, (2), 122-123, 2001.
- 7) Mondelli M.U.: Neonatal blood microtransfusions and hepatitis C virus infection. Correspondence. *Lancet*, 357, 1363, April 28, 2001.
- 8) O'Duffy J.F., Isles A.F.: Transfusion-induced AIDS in four premature babies. *Lancet*, 2, 1346, 1984.
- 9) O'Riordan J.M., Conroy A., Nourse C., Yap P.L., McDonald G.S.A., Kaminski G., Leong K., Lawlor E., Davoren A., Strong K., Davidson F., Lloyd A., Power J.: Risk of hepatitis C infections in neonates transfused with blood from donors infected with hepatitis C. *Transfusion Medicine*, 8, 303-308, 1998.
- 10) Palomba E., Manzini P., Fiammengo P., Maderni P., Saracco G., Tovo P.A.: Natural history of perinatal hepatitis C virus infection. *Clinical Infectious Diseases*, 23, 47-50, 1996.
- 11) Strauss R.G.: Current issues in neonatal transfusions. *Vox Sang*, 51, 1-9, 1986.
- 12) Strauss R.G., Burmeister L.F., Johnson K., James T., Miller J., Corlde D.G., Bell E.F., Ludwig G.A.: AS-I red cells for neonatal transfusions: a randomised trial assessing donor exposure and safety. *Transfusion*, 36, 873-878, 1996.
- 13) van der Berg H., Gerritsen E.J., van Tol M.J. et al.: Ten years after acquiring an HIV-1 infection: a study in a cohort of eleven neonates infected by aliquots from a single plasma donation. *Acta Paediatrica*, 83, 173-178, 1994.
- 14) Voak D., Cann R., Finney D., Fraser D., Mitchell R., Murphy M.F., Napier J.A.F., Phillips P., Rejman A.J., Waters A.H., Wood J.K.: Guidelines for administration of blood products: transfusion of infants and neonates BCSH. *Transfusion Medicine*, 4, 63-69, 1994.
- 15) Vullo C.: Malattie del sangue e degli organi ematopoietici. In: Schwarz-Tiene E. (editor): *Manuale di Pediatria*; pp. 448-543. Casa Editrice Ambrosiana, Milano, 1968.
- 16) Wood A., Wilson N., Skacel P., Thomas R., Tidmarsh E., Yale C., de Silva M.: Reducing donor exposure in preterm infants requiring multiple blood transfusions. *Archives of Diseases in Children*, 72, F29-F33, 1995.
- 17) Zanetti A.R., Tanzi E., Romanò L., Mele A.: Epidemiology and prevention of hepatitis type C in Italy. *Res Virol*, 146, 253-259, 1995.

oblikovanje in prelom strani: Atelje 2050; Mojca Gorjan  
tisk: Lampelj Marjan s.p.  
fotografija na naslovnici: Buenos Dias

KLINIČNI CENTER LJUBLJANA  
UNIVERSITY MEDICAL CENTER LJUBLJANA

ZAVOD REPUBLIKE SLOVENIJE ZA TRANSFUZIJSKO MEDICINO  
BLOOD TRANSFUSION CENTRE OF SLOVENIA

EVROPSKA ŠOLA ZA TRANSFUZIJSKO MEDICINO  
EUROPEAN SCHOOL OF TRANSFUSION MEDICINE