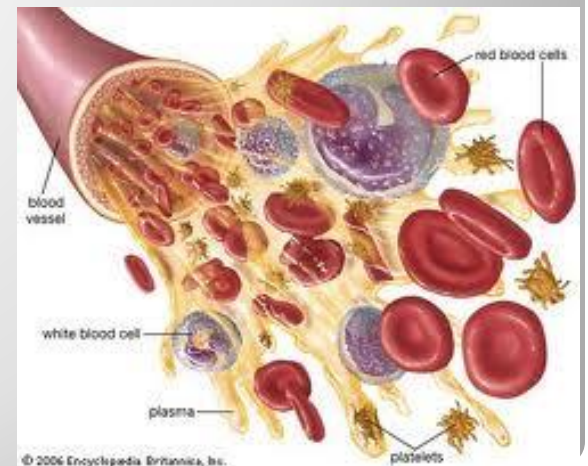


**dnes**

**Hematologie 5**

**1/ Autologní transfuze (autotransfuze)**

**2/ Transplantace kostní dřeně**



## Obsahové zaměření přednášek:

1. Obsah oboru klinické hematologie
2. Základní a speciální vyšetřovací metody v hematologii
3. Předtransfuzní vyšetření. Krevní transfuze, indikace pro podání transfuze. Dárcovství krve. Problematika dárcovství krve.
4. Posttransfuzní reakce a komplikace - hemolytická transfuzní reakce, pyretická reakce, alergická reakce, infekční agens, viry, bakterie, další možná rizika
- 5. Autologní transfuze (autotransfuze)** - indikace k autotransfuzi, druhy autotransfuzi, kontraindikace autotransfuze

**Autologní transfuze**

**vs**

**standardní transfuzní přípravky**

# Transfuzní přípravky

**EBR** (erytrocyty bez buffy coatu resuspendované)

**ERD** (erytrocyty resuspendované de leukotizované)

**TB** (trombocyty z buffy coatu)

**TA** (trombocyty z aferézy )

**TAD** (trombocyty z aferézy de leukotizované)

**PA** (plazma z aferézy)

**P** (plazma z plné krve)

Plazma po rychlém zmrazení (= jsou zachovány koagulační faktory) je uložena do 6-měsíční karantény.

# Další úpravy transfúzních přípravků

Deleukotizace – a/ na transfúzním oddělení (TO)

b/ u lůžka – leukofiltr prevence  
přenosu virů (CMV)

(= snížení leuko z  $1,2 \cdot 10^9$  na  $1,0 \cdot 10^6$  /TU)

Promytí - odstranění zbytků (bílkovin) plazmy (např.  
nemocný s defektem IgA)

Ozáření - inaktivace T lymfocytů (prevence GVHD\*)

\* GVHD: reakce štěpu proti hostiteli

# **ERD - Erythrocyty bez buffy coatu resuspendované deleukotizované**

- **ERD - deleukotizace:**

  - = odstranění leukocytů

    - při výrobě

    - před vydáním z transfuzního odd.

    - nebo u lůžka přes jednoúčelový filtr

- **množství leukocytů významně sníženo ( $< 1 \times 10^6$ )**

- Htk = 0,55 až 0,65.

- je alternativou **CMV negat** erytrocytárního přípravku

- je vhodný:

  - při pozitivitě **protilátek proti leukocytům**

  - u **polytransfundovaných** pac. (hematoonkol, malé děti).



## Filtr leukocytů

Dr. Ruben Carbonell examines the blood transfusion filter he helped develop. It will be manufactured under the trade name P-Capt® Filter by MacoPharma

# EP - Erythrocyty promyté

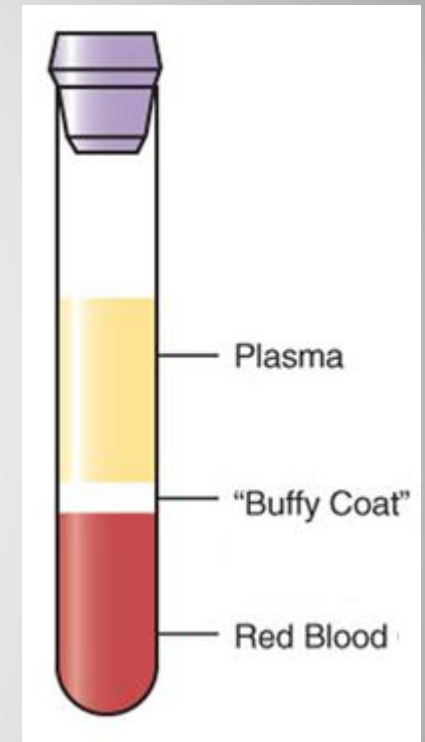
Získává se z plné krve:

1/ **odstředěním a odstraněním plazmy**

2/ s následným

**promytím erytrocytů izotonickým fyziologickým roztokem.**

Ze suspenze erytrocytů je tak **odstraněna většina plazmy a buffy-coatu** (= trombocyty a leukocyty).



Doba **uchovávání** po promytí je maximálně **24 hodiny**



# EP - Erytrocyty promyté

## - Indikace:

- u těžkých **reakcí po transfuzích**
- u **hemolytických anemií** s aktivací komplementu (např. PNH)
- pacienti s prokázanými **protilátkami** proti plazmatickým proteinům (- např. u deficitu IgA)

# Erythrocyty ozářené

Ozářením erymasy dochází k eliminaci T-lymfocytů

## Speciální indikace:

- pacienti před a po TKD\*
- hereditární syndromy imunodeficience
- intrauterinní transfuze
- hematatoonkologická onemocnění
- onkologičtí pacienti na chemoterapii a radioterapii
- polytransfundovaný pacient

\* TKD-transplantace kostí dřeně

# Ozařování krevních přípravků



# Erytrocyty ozářené

**...ozářený, deleukotizovaný a resuspendovaný erykoncentrát bez buffy coatu představuje nejbezpečnější variantu transfuze erytrocytů...  
pro malé děti.**

**nedonošenci a novorozenci + děti do 6 let**

# Erytrocyty ozářené

## nevýhody ozáření:

- negativní ovlivnění stability membrány erytrocytů (zvýšená hodnota **kalia** a **Hb** při skladování)
- ozařovat lze přípravky s erytrocyty do 14 dnů po odběru
- ozáření je doporučeno těsně před aplikací
- skladování je možné pouze do 24 hodin.

# Erytrocyty kryokonzervované

- erytrocyty zmražené při teplotě - 80° C
- neobsahují bílkovinu, granulocyty a trombocyty
- Indikace:
  - vzácné typy krve
  - jako alternativa CMV negativní erytrocytárního přípravku

# Beztransfuzní perioperační medicína

- cílem je snížit spotřebu homologní krve
- omezit rizika plynoucí z její aplikace
  - a/ předoperační autologní odběr (PAO)
  - b/ perioperační sběr krve (PSK)
  - c/ akutní normovolemická hemodiluce (ANH)
- užití **erythropoetinu** ke korekci předoperační anemie,
- užití neuroaxiálních blokády k anestezii
- rekuperace
- řízená hypotenze

# **Autologní transfuze**



# Autotransfuze – z historie

1886 první podání autotransfuze

1921 poprvé použita skladovaná autologní krev.

Ve světě autotransfuze zaznamenala velký rozvoj v 70. a 80. letech.

U nás se první autotransfuze začaly provádět také v 70. letech a hlavního rozmachu dosáhly až v 90. letech 20. století.

# Autologní transfuze

„ **sám sobě**“ = autotransfuze = transfuzní přípravky pochází z příjemcovy krve

## typy autologní transfuze

- **předoperační** – věk min. 12 let; hemoglobin 110; hematokrit 0,33
- **akutní předoperační** – 500 ml krve přímo na sále
- **pooperační** – odběr krve z drénů

# Autologní transfuze – výhody, nevýhody

## výhody

- zamezení přenosu chorob,
- prevence poTSF komplikací a reakcí,
- snížení nákladů

## **kontraindikace autotransfuze**

- bakteriální infekce
- gravidita
- malignita
- srdeční insuficience
- epilepsie
- celkově špatný zdravotní stav

# Indikace autotransfuze

**V běžné praxi jsou autologní odběry prováděny :**

- u krve vzácného genotypu
- u vybraných chirurgických operací (srdeční, ortopedie...)
- pro přítomnost erytrocytárních protilátek
- po předchozí potransfuzní reakci
- u kongenitální izolované IgA deficiencie
- při odmítnutí cizí krve z různých důvodů

# Autologní odběr krve

- odběr stejný jako běžný dárcovský odběr
- uchováván za stejných podmínek jako ostatní TP.
- dle zákona 2008 se na dárce autologní krve nevztahují všeobecně platná kritéria dárců krve, ale...

podmínky, které dárce před vlastním odběrem musí splňovat:

hodnota Hb před odběrem  $\geq 120$  g/l.

pokud pouze jeden odběr, pak stačí Hb  $\geq 110$  g/l.

V průběhu intervalu plánovaných odběrů doplňovat:

Fe, vitamín B 12.

# Autotranfuze

- transfuze plné krve nebo jednotlivých krevních složek, které pocházejí z **vlastního krevního oběhu příjemce**.
- Předoperační autologní odběry jsou prováděny **v zařízeních transfuzní služby**, která disponují rozhodnutím o povolení k výrobě léčiv vydaných SÚKL.

# Autotranfuze- předoperační autologní odběr (PAO)

**indikace: předoperačního autologního odběru (PAO):1**

- u **plánovaných operačních výkonů** s předpokládanou **velkou krevní ztrátou** zejména u:
  - operace srdce vč. operací chlopenních vad,  
aortokoronárního bypassu
  - operace velkých cév, cévních malformací
  - resekce jater
  - ortopedické operace (výměny kloubů)
  - velké břišní výkony u onkologických pacientů

# Autotranfuze- předoperační autologní odběr (PAO)

**indikace: předoperačního autologního odběru (PAO): 2**

- opakované těžké **potransfuzní reakce** v anamnéze
- odmítají cizí krev z náboženských či jiných důvodů
- výskyt antierytrocytárních protilátek proti antigenům erytrocytů s vysokou frekvencí výskytu
- výskytem anti-IgA protilátek



## **Autotranfuze- předoperační autologní odběr (PAO)**

**Autotransfuzi (PAO) nemůžeme odebrat pacientům:**

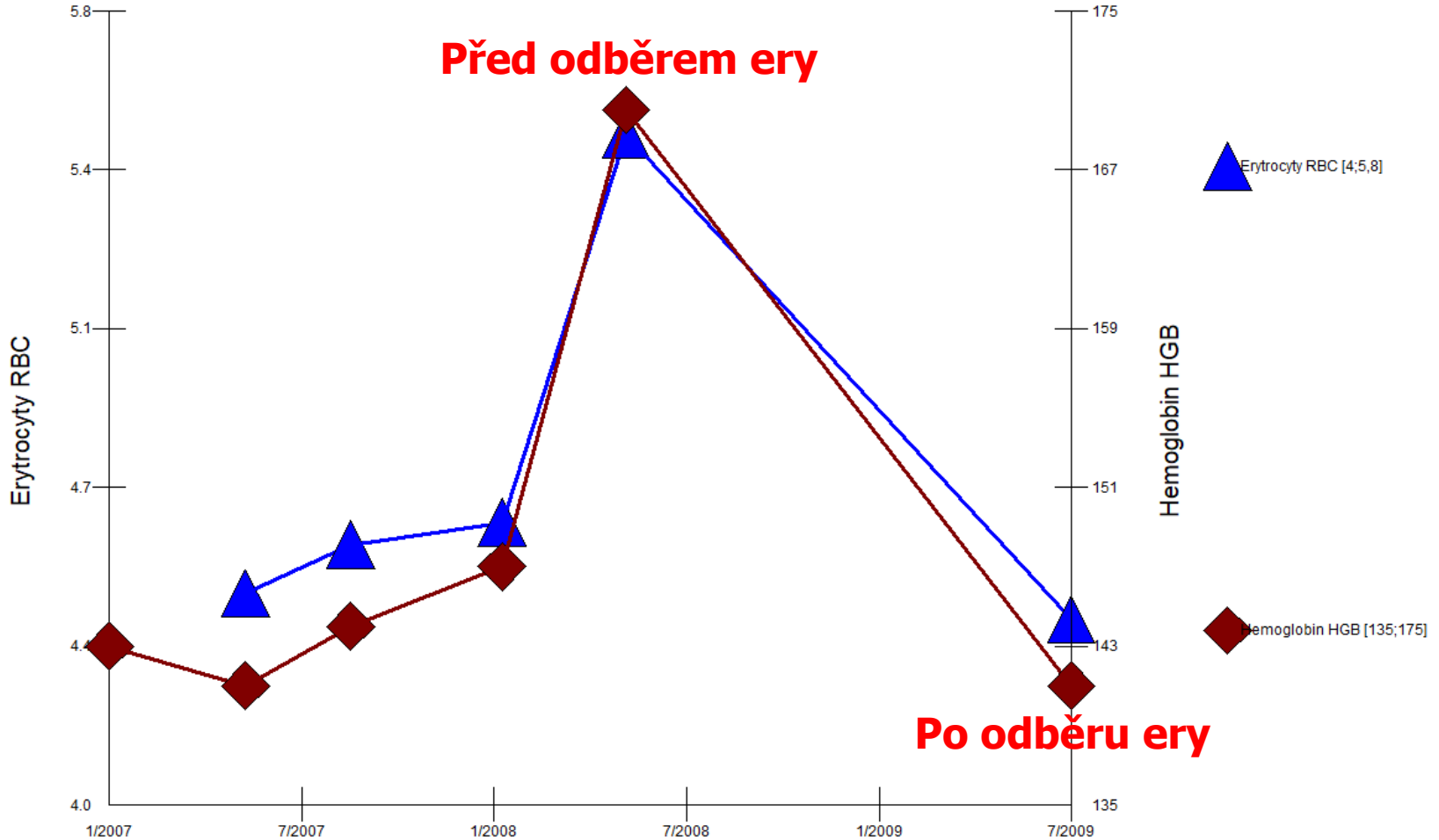
- s akutní infekcí
- pozitivními na HIV, hepatitidu B a C a syfilis
- pacientům s akutním infarktem myokardu
- s nestabilní anginou pectoris
- významným zúžením levé koronární tepny
- s těsnou aortální stenózou
- cyanotickou srdeční vadou
- neléčenou arteriální hypertenzí

## **Autotranfuze- předoperační autologní odběr (PAO)**

- **PAO** - odběr 3 TU autologní krve (maximum)
- minimálně 4 týdny před výkonem
- odběry s odstupem 5 – 7 dnů
- **Expirační doba**
  - Autologních erytrocytů v náhradním roztoku je 42 dní
  - autologní čerstvě zmražené plazmy je minimálně 1 rok

# Mobilizace erythropoetinem před autotransfuzí

10 <sup>12</sup> /l	4,00..5,80	Erytrocyty RBC	4,42	5,52	4,64	4,59	4,48	4,54
g/l	135..175	Hemoglobin HGB	141	170	147	144	141	143
1	0,400..0,500	Hematokrit HCT	0,404	0,509	0,417	0,414	0,418	0,406



# Autotransfuze –

## perioperační sběr krve - PSK

- systém centrifugace a promývání buněk z krve odsáté z operačního pole
- **retransfundovaná krev**
  - suspenze promytých erytrocytů ve F 1/1
  - Htk 0,45-0,65
  - pH suspenze alkalická
  - hodnota  $K^+$  je fyziol.



# Autotransfuze – perioperační sběr krve - PSK

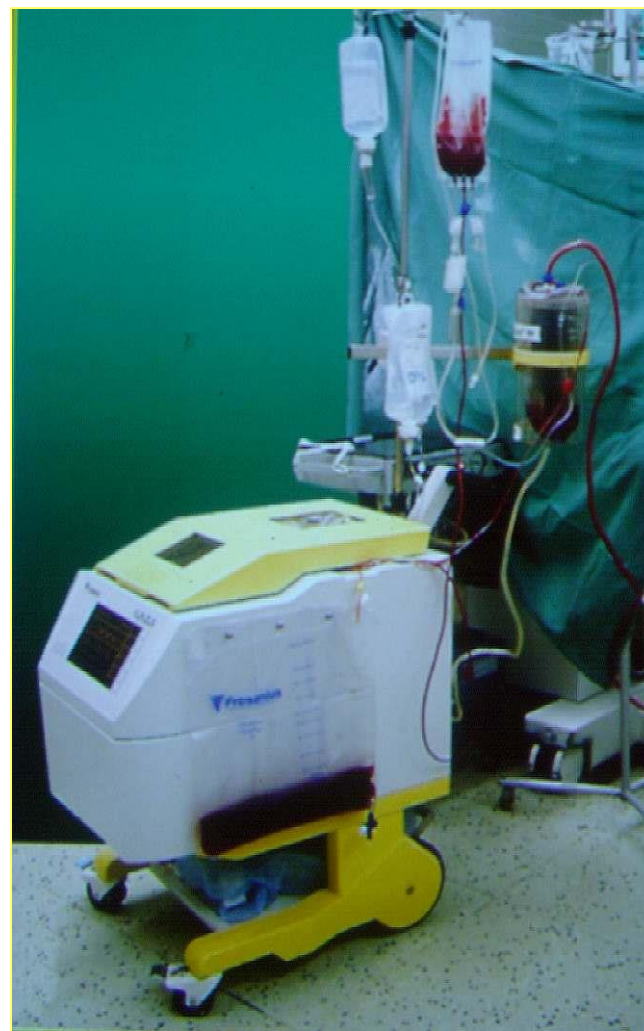
- **Indikace**

- krevní ztráty nad 1000ml
  - srdeční a cévní chirurgie, ortopedie, traumatologie, chirurgie jater, transplantační chirurgie

- **kontraindikace**

- operace nádorů
- sepse
- operace v infikovaných oblastech

# Autotransfuze – perioperační sběr krve - PSK



# Perioperační autotranfuze -

## - Akutní normovolemická hemodiluce (ANH)

- **odběr plné krve** krátce před chirurgickým výkonem
- **nahrazení odebraného objemu** koloidními či krystaloidními roztoky
- indikována **při předpokládané ztrátě nad 20 %** celkového objemu krve (**tj. 1000 až 1500 ml**) během operačního zákroku.

# Perioperační autotranfuze -

## - Akutní normovolemická hemodiluce (ANH)

- **Podstata:**

při postupném snižování Htk za normovolemie dodávka O<sub>2</sub> do tkání nejprve mírně stoupá, dosahuje vrcholu při asi 30 % Htk a zůstává ve fyziologických mezích do 20 % Htk

- **Protože:**

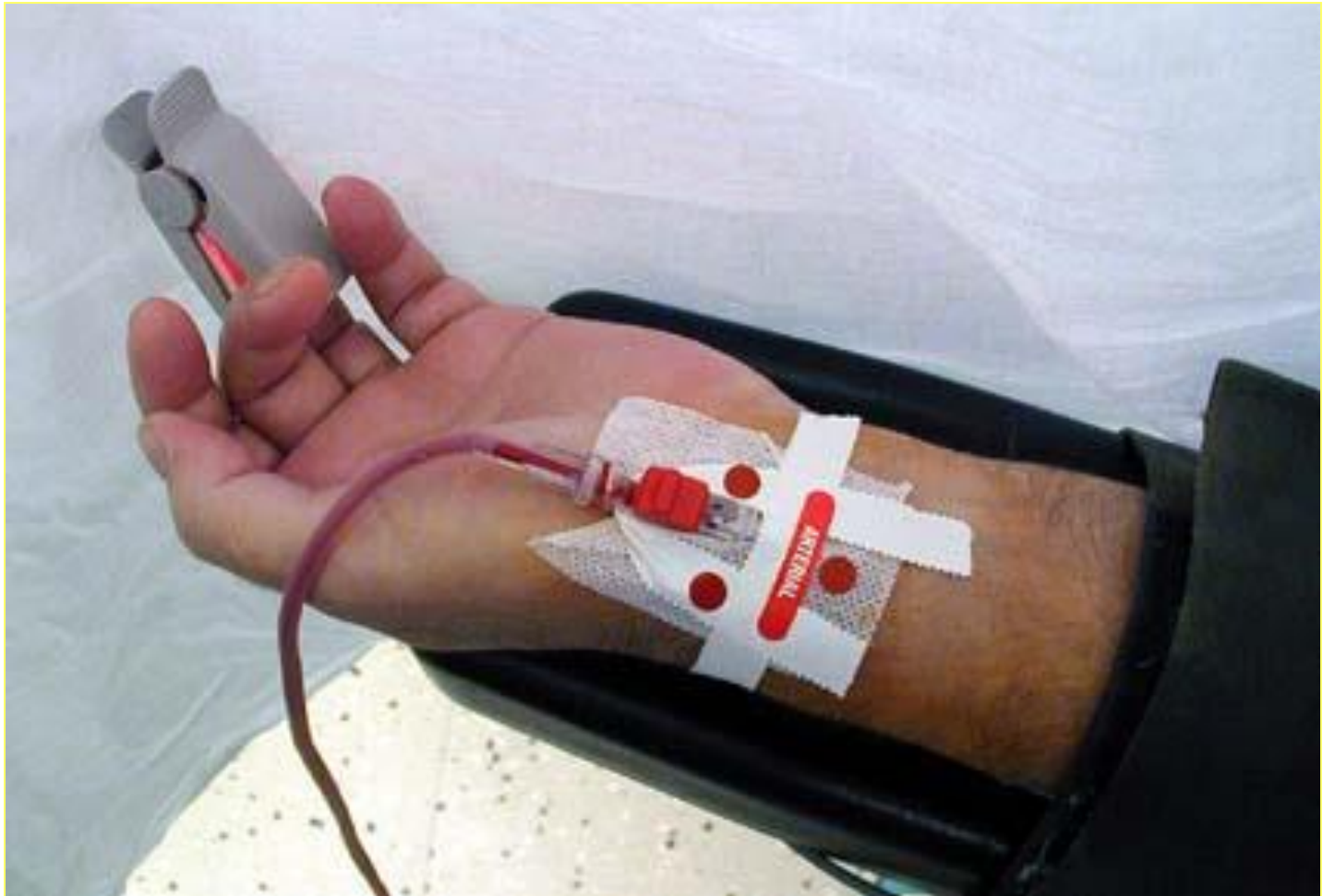
klesá viskozita krve, dochází k vazodilataci, koronardilataci a vzestupu srdečního výdeje = za předpokladu udržení normovolemie je zachována dostatečná dodávka O<sub>2</sub> do tkání.



# Perioperační autotranfuze -

## - Akutní normovolemická hemodiluce (ANH)

- snížení ztráty krve při chir. krvácení během výkonu
- omezuje nutnost aplikace alogenní krve
- omezuje rizika plynoucích z její aplikace
- jednoduchá
- minimální finanční náklady (asi 150 Kč/ 1vak)
- komfort pro pacienta
- výhody oproti autotransfuzi
  - nižší riziko: administrativní chyby
  - bakteriální kontaminace
  - hemolýzy při skladování





## ORTHO P.A.S.

### Ortopedický pooperační autotransfuzní systém

při operacích s předpokládanou větší krevní ztrátou

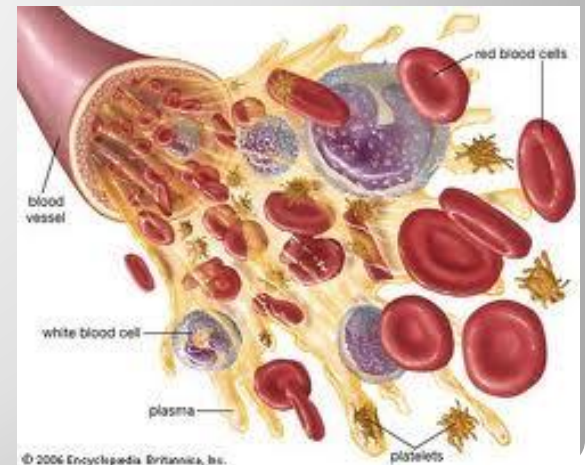
- **totální náhrada kolene nebo kyčle**

- sestává ze sběru krve z drenáže operační rány
- její transfuze po přefiltrování
- technika navrácení krve, která by byla za obvyklých okolností ztracena únikem do drénu
- odsátá krev je přirozenou cestou defibrinována stykem se systémem před tím, než opustí drény = není tedy nutné podání antikoagulační látky, což umožňuje zpětnou transfuzi plné krve bez antikoagulancia

# Transplantace kostní dřeně

1/ **alogenní** – jiný dárce krvevorných buněk

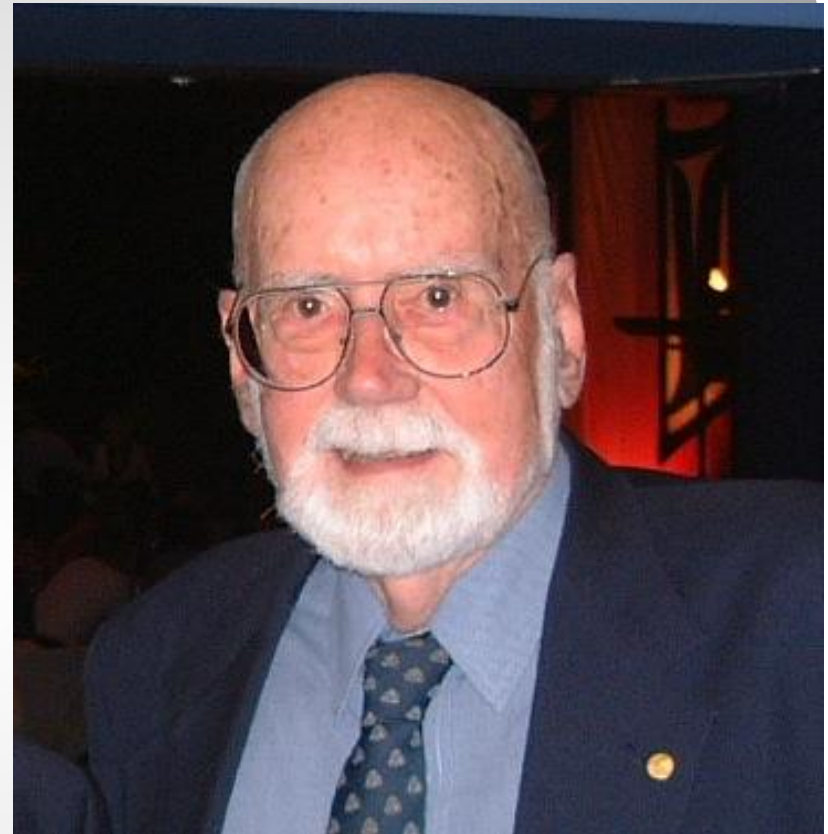
2/ **autologní** – vlastní dárce krvevorných buněk



## Edward Donnall Thomas

(15. 3. 1920 – 20. 10. 2012)

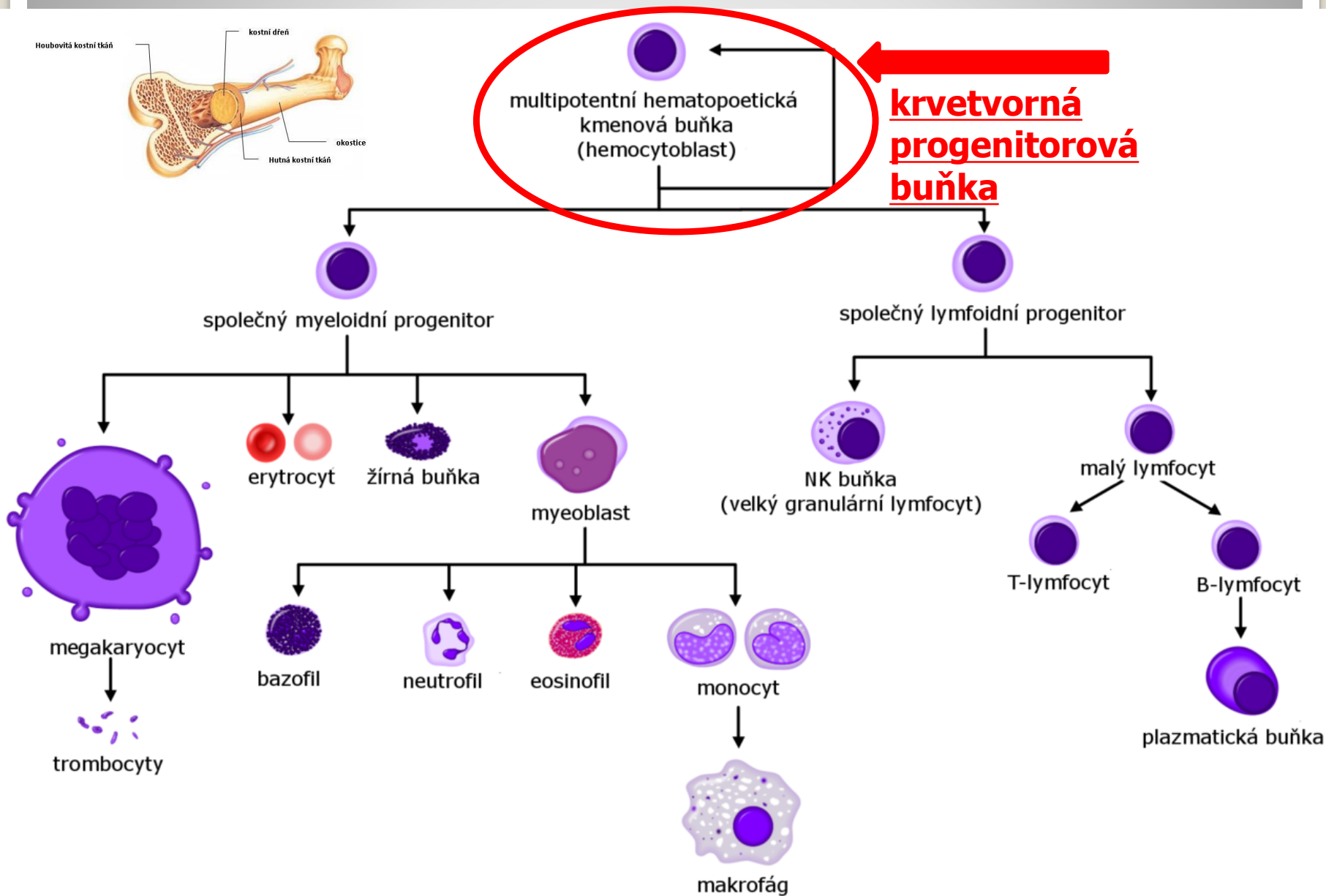
- profesor na Washingtonské univerzitě
- **Nobelova cena za fyziologii a lékařství 1990**
  
- se svou ženou a spolupracovnicí Dottie Thomasovou vyvinuli metodu transplantace kostní dřeně, jíž lze léčit leukémii



## **Transplantace kostní dřeně (BMT, HCT, PBPC, TKD)** **(transplantace krvetvorných buněk, periferních kmenových buněk)**

- Transplantace – transfuze koncentrátu **krvetvorných progenitorových buněk** (= štěp) pacientovi po předtransplantačním přípravném režimu (= conditioning). Vede k obnově krvetvorby a imunitního systému dárcovského typu.

# Vznik a vývoj krvinek v kostí dření





## Transplantace kostní dřeně (BMT, HCT, PBPC, TKD) (transplantace krvetvorných buněk, periferních kmenových buněk)

- Základní podmínka úspěchu – HLA\* shoda
- (není nutná shoda v AB0) HLA I. a II.třída  
(serologie, PCR) (A-0101,1101 B-0801,3503 C-0701,1203  
DRB1-0301,1101, DQB1-0201,0501)- krátké  
rameno 6 chromozomu.

\*HLA: hlavní histokompatibilní antigen

## Cíle transplantací

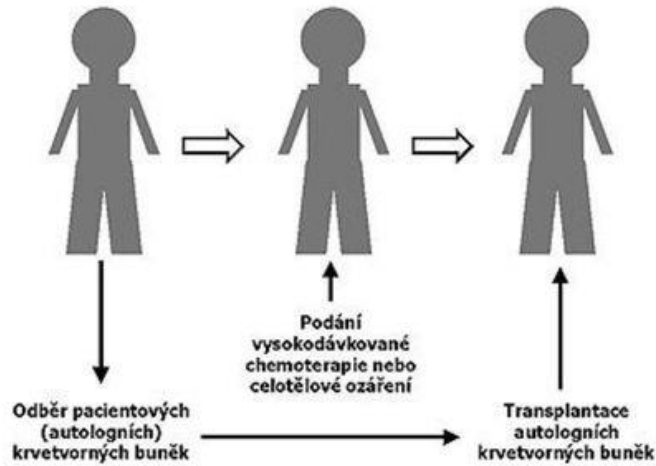
- obnova krvetvorby po myeloablativní léčbě (leukémie)
- navození GVL\* efektu (nemyeloablativní HCT)
- náhrada chybějící nebo defektní krvetvorby (aplastická anemie, SAA, FA, PNH, srpkovitá anemie, thalasemie ...)
- náhrada defektního imunitního systému (SCID, WAS) (autoimunní – RS, PAP, sclerodermie, ...)
- náhrada chybějících enzymů (mukopolysacharidosy, ALD..... ).

\* GVL: reakce štěpu proti leukemii

# Transplantace

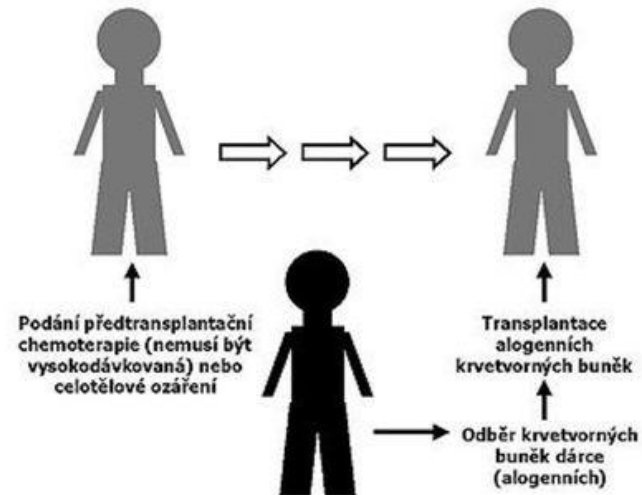
## Autologní štěp od pacienta

Imunosupresiva nejsou nutná



## Alogenní štěp od dárce

Nutná imunosupresiva  
Reakce štěpu proti hostiteli

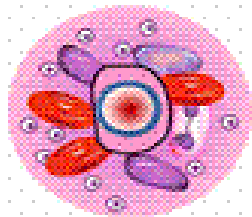


# Autologní transplantace

## The Autologous Transplant Process

### 1. Collection

Stem cells are collected from the patient's bone marrow or blood.



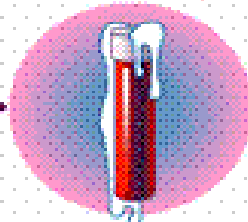
### 2. Processing

Blood or bone marrow is processed in the laboratory to purify and concentrate the stem cells.



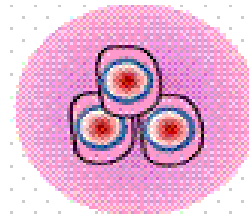
### 3. Cryopreservation

Blood or bone marrow is frozen to preserve it.



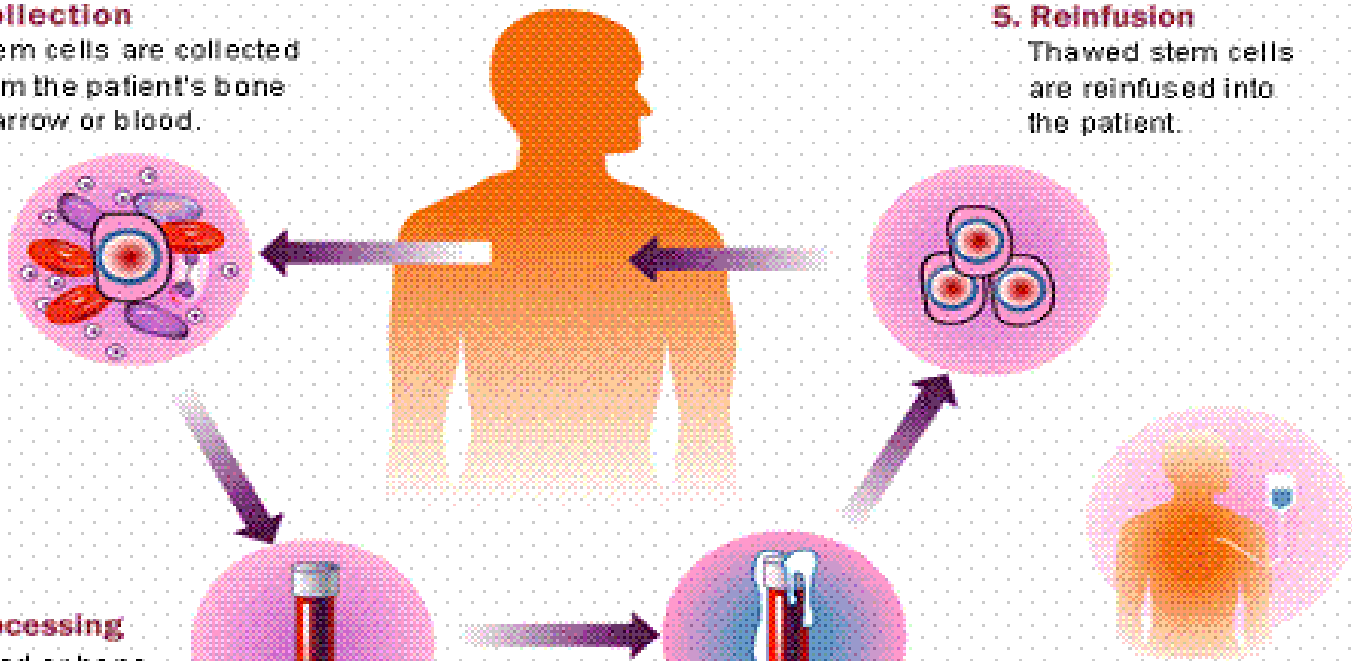
### 5. Reinfusion

Thawed stem cells are reinfused into the patient.



### 4. Chemotherapy

High dose chemotherapy and/or radiation therapy is given to the patient.



# Odběr kostní dřeně – „chirurgicky“ se již neprovádí



# Odběr kostní dřeně – „chirurgicky“ se již neprovádí



# Odběr periferních kmenových buněk na separátoru



# Autologní transplantace

Skladování PBPC v tekutém dusíku při  $-196^{\circ}\text{C}$





# Alogenní transplantace

- Výhody

- nižší riziko relapsu
- je vyjádřen GVL \*
- zdravý štěp
- u některých Dg. jedině možný typ BMT

- Nevýhody

- riziko GVHD \*\*
- nutnost imunosuprese
- vyšší morbidita
- vyšší mortalita
- nižší věk pro BMT  
(55 -60 pro myeloablativní,  
60-65 pro nemyeloablativní)

\* GVL: reakce štěpu proti leukemii

\*\* GVHD: reakce štěpu proti hostiteli

# Štěp

- kostní dřeň ( $3-4 \times 10^8$  jaderných buněk / kg )  
= (10 -15ml dřeňové krve/kg hmotnosti příjemce)
- periferní krev (PBPC)  $4-5 \times 10^6$  CD 34+/kg  
(odběr na separátoru po mobilizaci)
- pupečnicková krev ( $2 \times 10^7$  jaderných buněk/kg)  
 $10^5$  CD 34+/ kg

Všechny štěpy se transplantují infuzí do velké žíly

U autologních transplantací se podává kryokonzervovaný štěp s obsahem DMSO

# Přípravný režim protinádorovými cytostatiky = conditioning

- U autologních BMT

- protinádorový efekt  
(u nádorů)
- Imunoablační efekt  
(u autoimunních nemocí)

- U alogenních BMT

- myeloablativní  
(imunosupresivní  
+ protinádorový efekt)  
(CyTBI, BuCy)
- nemyeloablativní  
(imunosupresivní efekt)  
BuFlu, FluTBI

# Indikace k transplantacím

- Nádorové Dg.

- AML
- ALL
- CML
- CLL
- NHL
- HD
- MDS/MPS
- MM
- solidní nádory

- Nenádorové Dg.

- SAA
- autoimunní nemoci
- poruchy metabolismu
- poruchy imunity
- poruchy krevetvorby

# Časné komplikace po transplantaci

## Toxické

- nausea, zvracení
- VOD
- mukositida
- nekrosa myokardu
- pneumonitida
- cystitida

## Infekční

- bakteriální
- houbové
- virové ( HSV, CMV, RS, influenza, adeno, ebv)

## Imunologické

- nepřijetí štěpu
- hemolýza
- TTP-like
- GVHD (akutní, chron.)

# Pozdni komplikace po BMT

- Sterilita, hypofunkce žláz s vnitřní sekrecí
- aseptická nekróza hlavice kostní kyčelní (rtg nález může být němý, nutné CT. Náhrada kyčelního kloubu)
- katarakta (zejména po TBI či busulfanu)-náhrada čočky.
- alopecie, zejména při chronické GVHD
- renální insuficience (toxicita léků-CSA)
- Arteriální hypertenze (poléková- CSA)
- Ztráta postvakcinační imunity- nutná revakcinace.



Vak zamražených  
krvetočných buniek

**V České republice ročně onemocní přibližně 100 pacientů některým typem leukémie a 1 000 pacientů různými poruchami krvetvorby, které je možné léčit transplantací kostní dřeně.**

**Z historie:**





**Stříkačka pro přímou krevní transfuzi z druhé světové války**

# Přímá transfuze



