

Zbornik strokovnih prispevkov  
8. podiplomskega seminarja  
**zdravljenje s krvjo**

■ optimalno zdravljenje anemije v perioperativnem obdobju in varnost transfuzijskega zdravljenja



Fotografija: Foto Spring

ZBORNİK STROKOVNIH PRISPEVKOV  
8. PODIPLOMSKEGA SEMINARJA  
ZDRAVLJENJE S KRVJO

**OPTIMALNO ZDRAVLJENJE ANEMIJE  
V PERIOPERATIVNEM OBDOBJU IN  
VARNOST TRANSFUZIJSKEGA ZDRAVLJENJA**

Portorož, 23. – 24. november 2007

ORGANIZATOR

Zavod Republike Slovenije za transfuzijsko medicino

ZBORNIK STROKOVNIH PRISPEVKOV  
8. PODIPLOMSKEGA SEMINARJA  
ZDRAVLJENJE S KRVJO

OPTIMALNO ZDRAVLJENJE ANEMIJE V PERIOPERATIVNEM OBDOBJU IN  
VARNOST TRANSFUZIJSKEGA ZDRAVLJENJA

Portorož, 23. – 24. november 2007

Izdajatelj:  
Zavod Republike Slovenije za transfuzijsko medicino

Uredniki:  
Dragoslav Domanović  
Marjeta Potočnik  
Irena Bričl  
Primož Rožman  
Cvetka Gregorc

Lektor:  
Jože Faganel

Tisk in prelom:  
Birografika Bori d.o.o., Ljubljana

Naklada:  
300 kosov

Izdano:  
november, 2007

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

615.38(082)  
616.155.194(082)

PODIPLOMSKI seminar Optimalno zdravljenje anemije v perioperativnem obdobju in varnost transfuzijskega zdravljenja (8; 2007; Portorož)

Zbornik strokovnih prispevkov 8. podiplomskega seminarja Optimalno zdravljenje anemije v perioperativnem obdobju in varnost transfuzijskega zdravljenja, Portorož, 23.-24. november 2007 / organizator Zavod Republike Slovenije za transfuzijsko medicino [uredniki: Dragoslav Domanović, Marjeta Potočnik, Irena Bričl, Primož Rožman, Cvetka Gregorc]. - Ljubljana: Zavod Republike Slovenije za transfuzijsko medicino, 2007

ISBN 978-961-6596-04-6

1. Optimalno zdravljenje anemije v perioperativnem obdobju in varnost transfuzijskega zdravljenja, 2. Dragoslav Domanović 3. Klinični center (Ljubljana) 4. Zavod Republike Slovenije za transfuzijsko medicino

235921920

### **STROKOVNI ODBOR**

Doc. dr. Primož Rožman, dr. med., spec. transf. med.  
Matjaž Urbajs, dr. med., spec. transf. med.  
Dr. Samo Zver, dr. med., spec. int. med.  
Prim. Marjeta Potočnik, dr. med., spec. transf. med.  
Prim. Nada Kodrič, dr.med., specialistka anest. in reanim.  
Dr. Dragoslav Domanović, dr.med., spec. transf. med.

### **ORGANIZACIJSKI ODBOR**

Dr. Dragoslav Domanović, dr. med., spec. transf. med.  
Prim. Irena Bricl, dr. med., spec. transf. med.  
Mag. Nadja Chwatal – Lakič, dr. med.  
Cvetka Gregorc, prof. zdr. vzg.  
Mateja Langerholc, univ. dipl. ekon.

## **STROKOVNI ODBOR**

Doc. dr. Primož Rožman, dr. med., spec. transf. med.

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

Matjaž Urbajs, dr. med., spec. transf. med.

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

Dr. Samo Zver, dr. med., spec. int. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana  
Zaloška 7, 1000 Ljubljana, Slovenija

Prim. Marjeta Potočnik, dr. med., spec. transf. med.

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

Prim. Nada Kodrič, dr. med., specialistka anest. in reanim.

Univerzitetni klinični center Ljubljana  
Zaloška 7, 1000 Ljubljana, Slovenija

Dr. Dragoslav Domanović, dr. med., spec. transf. med.

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

## **PREDAVATELJI**

Dr. Samo Zver, dr. med., spec. int. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana  
Zaloška 7, 1000 Ljubljana, Slovenija

Irena Kramar, dr. med., spec. transf. med.

Splošna bolnišnica Izola  
Polje 35, 6310 Izola, Slovenija

José Antonio Garcia-Erce, MD. PhD.

Hospital universitario  
Zaragoza (Miquel Servet), Spain

Prof. Manuel Muñoz Gómez, MD. PhD.

Sunnybrook health sciences centre, Toronto, Canada  
2075 Bayview ave

Prim. Zvonko Borovšak dr. med., spec. anest. in reanim.

Univerzitetni klinični center Maribor  
Ljubljanska 5, 2000 Maribor, Slovenija

Prof. dr. Vinko Pavlovčič, dr. med., spec. ort.

Univerzitetni klinični center Ljubljana  
Zaloška 7, 1000 Ljubljana, Slovenija

Prof. dr. Rafael Ponikvar, dr. med., spec. int. med., višji svetnik

Univerzitetni klinični center Ljubljana  
Zaloška 7, 1000 Ljubljana, Slovenija

Prim. Vera Urlep-Šalinovič, dr. med., spec. transf. med.

Univerzitetni klinični center Maribor  
Ljubljanska 5, 2000 Maribor, Slovenija

Asist. dr. Maja Šoštarič, dr. med., spec. anest. in reanim.

Univerzitetni klinični center Ljubljana  
Zaloška 7, 1000 Ljubljana, Slovenija

Asist. Bojan Vujkovic, dr. med., spec. int. med.

Splošna bolnišnica Slovenj Gradec  
Gospodsvetska 1, 2380 Slovenj Gradec, Slovenija

Prof. Robert Slappendel, MD

Department of Anesthesia, Sint Maartenskliniek  
6500 GM Nijmegen, The Netherlands

Prim. Nada Kodrič, dr. med., spec. anest. in reanim.

Univerzitetni klinični center Ljubljana  
Zaloška 7, 1000 Ljubljana, Slovenija

Snežna Levičnik Stezinar, dr. med., spec. transf. med.

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

Dr. Tom Crusius  
Finish RED CROSS  
Kivihaantie 7, FI-00310 Helsinki, Finland

Doc. Folke Knutson, MD.PhD.  
Department of Clinical Immunology and Transfusion Medicine Akademiska sjukhuset  
SE-75185 Uppsala, Sweden

Dr. Laurence Corrash, MD.  
Clinical Research&Medical Affair  
2411 Stanwell Drive, Concord, USA

Prim. Marjeta Potočnik, dr. med., spec. transf. med.  
Zavod RS za transfuzijsko medicino  
Šlajmerjeva 6, 1000 Ljubljana, Slovenija

Slavica Maver, dr. med., spec. transf. med.  
Splošna bolnišnica Izola  
Polje 35, 6310 Izola, Slovenija

Bojana Bizjak, dr. med., spec. transf. med.  
Univerzitetni klinični center Maribor  
Ljubljanska 5, 2000 Maribor, Slovenija

## **VODJE UČNIH DELAVNIC**

Irena Katja Škoda Goričan, dipl. m. s.  
Univerzitetni klinični center Ljubljana  
Klinični oddelek za hematologijo  
Zaloška 7, 1000 Ljubljana, Slovenija

Prim. Irena Bricl, dr. med., spec. transf. med.  
Zavod RS za transfuzijsko medicino  
Šlajmerjeva 6, 1000 Ljubljana, Slovenija

Matjaž Urbajs, dr. med., spec. transf. med.  
Zavod RS za transfuzijsko medicino  
Šlajmerjeva 6, 1000 Ljubljana, Slovenija

Asja Jaklič, dipl. m. s.  
Univerzitetni klinični center Ljubljana  
Klinika za infektivne bolezni in vročinska stanja  
Japljeva 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

## **ZAHVALE**

Za sodelovanje in pomoč pri organizaciji 8. podiplomskega semiraja se zahvaljujemo:

JANSSEN CILAG; Division of Johnson & Johnson d. o. o.  
GENERALNI SPONZOR

BAXTER AG

OCTAPHARMA AG

MEDINOVA d. o. o.

TERUMO; EMPORIO MEDICAL d. o. o.

CERES

DIAHEM d. o. o.

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



## PROGRAM

**Petek,** 23. november 2007

### **Anaemia and transfusion therapy Anemije in transfuzijsko zdravljenje**

- 12.15–12.30 **Samo Zver, MD. PhD.**  
*Anaemia - classification, pathophysiology and therapy.*  
**Dr. Samo Zver, dr. med.**  
Razdelitev, patofiziologija in zdravljenje anemij
- 12.30–12.45 **Irena Kramar, MD.**  
*Adverse effects of transfusion*  
**Irena Kramar, dr. med.**  
Neželeni učinki transfuzijskega zdravljenja
- 12.45–13.10 **José Antonio Garcia-Erce, MD. PhD.**  
*Immunomodulatory effects of allogeneic blood*  
**José Antonio Garcia-Erce, MD. PhD.**  
Imunomodulacijski učinki alogenske krvi
- 13.10–13.35 **Prof. Manuel Muñoz Gómez, MD. PhD.**  
*Optimized management of anaemia in critical care patient*  
**Prof. Manuel Muñoz Gómez, MD. PhD.**  
Optimalno vodenje anemije pri bolnikih na intenzivni negi
- 13.35–13.50 **Prim. Zvonko Borovšak, MD. MSc.**  
*Influence of anaemia in perioperative period on the outcome of the surgical procedures*  
**Prim. mag. Zvonko Borovšak dr. med.**  
Vpliv anemije v perioperativnem obdobju na izid kirurškega zdravljenja
- 13.50–14.05 **Discussion**  
Diskusija
- 14.05–14.30 **Break - coffee & snacks**  
Odmor - kava in prigrizek
- ### **Optimal management of anaemia in elective surgery Optimalno zdravljenje anemije pri načrtovanem kirurškem zdravljenju**
- 14.30–14.50 **Prof. Vinko Pavlovčič, MD. PhD.**  
*Blood saving techniques in orthopedic surgery*  
**Prof. dr. Vinko Pavlovčič, dr. med.**  
Kirurške tehnike za zmanjšanje izgub krvi pri ortopedskih operacijah
- 14.50–15.10 **Prof. Rafael Ponikvar, MD. PhD.**  
*Specific preparation of the patient with chronic kidney failure for the surgical procedure*  
**Prof. dr. Rafael Ponikvar, dr. med.**  
Posebnosti priprave bolnika s kronično odpovedjo ledvic na kirurški poseg
- 15.10–15.25 **Prim. Vera Urlep-Šalinovič, MD.**  
*Autologous transfusion in Slovenia*  
**Prim. Vera Urlep-Šalinovič, dr. med.**  
Avtotransfuzije v Sloveniji

15.25–15.40 **Maja Šoštarič, MD, PhD.**  
*Significance of Pharmacological drugs and anaesthesiology techniques in the reduction of allogeneic transfusions.*  
**Dr. Maja Šoštarič, dr. med.**  
Pomen farmakoloških sredstev in anestezioloških tehnik pri zmanjšanju uporabe alogenske transfuzije

15.40–16.00 **Discussion**  
Diskusija

16.00 - 16.30 **Coffee break**  
Odmor s kavo

**Optimal management of anaemia - stimulation of erythropoiesis**  
**Optimalno zdravljenje anemije - spodbujanje eritropoeze**

16.30 - 16.45 **Asist. Bojan Vujkovic, MD.**  
*Stimulation of erythropoiesis with epoetin—physiological basis*  
**Asist. Bojan Vujkovic, dr. med.**  
Fiziološke osnove spodbujanja eritropoeze z epoetinom

16.45–17.15 **Prof. Robert Slappendel, MD**  
*Optimized blood management and the role of peri-operative epoetin alfa therapy*  
**Prof. Robert Slappendel, MD**  
Optimizirano vodenje transfuzijskega zdravljenja in vloga perioperativnega dajanja epoetina alfa

17.15 - 17.30 **Prim. Nada Kodrič, MD.**  
*Pre-operative treatment with epoetin alpha (Eprex) for elective orthopedic surgery*  
**Prim. Nada Kodrič, dr. med.**  
Predoperativna priprava bolnika na načrtovano ortopedsko operacijo z epoetinom alfa (Eprex)

17.30–18.00 **Discussion**  
Diskusija

**Gala dinner**  
Slavnostna večerja

**Sobota,** 24. november 2007

**Blood Transfusion Safety  
Varnost transfuzijskega zdravljenja**

- 8.30–8.45 **Snežna Levičnik Stezinar, MD.**  
*NAT testing of blood donors in Slovenia*  
**Snežna Levičnik, dr. med.**  
Testiranje krvi darovalcev s tehniko NAT v Sloveniji
- 8.45–9.15 **Dr. Tom Crusius**  
*Introduction of Octaplas in clinical practice. Experiences from Finland.*  
**Dr. Tom Crusius**  
Uvajanje pripravka Octaplas v klinično prakso. Izkušnje iz Finske.
- 9.15–9.45 **Folke Knutson, MD.PhD.**  
*Experiences with pathogen inactivation in plasma and platelet blood components*  
**Folke Knutson, MD.PhD.**  
Izkušnje pri inaktivaciji patogenov v plazmi in pripravkih trombocitov
- 9.45–10.15 **Dr. Laurence Corrash, MD.**  
*Pathogen inactivation in blood components*  
**Dr. Laurence Corrash, MD.**  
Inaktivacija patogenov v komponentah krvi
- 10.15–10.45 **Discussion**  
Diskusija

**Blood transfusion safety and haemovigilance  
Varnost transfuzijskega zdravljenja in hemovigilanca**

- 10.45–11.00 **Prim. Marjeta Potočnik, MD.**  
*Haemovigilance system in Slovenia and in the world*  
**Prim. Marjeta Potočnik, dr. med.**  
Sistem hemovigilance pri nas in v svetu
- 11.00–11.15 **Slavica Maver, MD.**  
*Regulation on the Haemovigilance*  
**Slavica Maver, dr. med.**  
Pravilnik o hemovigilanci
- 11.15–11.30 **Bojana Bizjak, MD.**  
*Hemovigilance in Slovenia in 2006.*  
**Bojana Bizjak, dr. med.**  
Hemovigilanca v Sloveniji v letu 2006.
- 11.30–12.00 **Discussion**  
Diskusija
- 12.00–12.15 **Coffee break**  
Odmor s kavo

*Workshop: Regulation on the pretransfusion procedures*

Delavnica: Pravilnik o postopkih pred transfuzijo

**12.15–12.30 Irena Katja Škoda Goričan, RN.**

*Taking of blood sample from the patient before transfusion*

**Irena Katja Škoda Goričan, dipl. med. s.**

Odvzem vzorca krvi bolnika pred transfuzijo

**12.30–12.45 Prim. Irena Bricl, MD.**

*Request form for blood components*

**Prim. Irena Bricl, dr. med.**

Naročilnica za kri in krvne pripravke

**12.45–13.00 Matjaž Urbajs, MD.**

*Pre-transfusion testing*

**Matjaž Urbajs, dr.med..**

Predtransfuzijsko testiranje

**13.00–13.15 Asja Jaklič, RN.**

*Procedures before transfusion of blood components*

**Asja Jaklič, dipl. med. s.**

Postopki neposredno pred transfuzijo krvnih komponent

**Zaključki**



## KAZALO

- 15 Samo Zver  
**RAZDELITEV, PATOFIZIOLOGIJA IN ZDRAVLJENJE ANEMIJ**  
*ANEMIA - CLASSIFICATION, PATOPHYSIOLOGY AND THERAPY*
- 23 Irena Kramar  
**NEŽELENI UČINKI TRANSFUZIJSKEGA ZDRAVLJENJA**  
*ADVERSE EFFECTS OF TRANSFUSION*
- 31 Zvonko Borovšak  
**VPLIV ANEMIJE V PERIOPERATIVNEM OBDOBJU NA IZID KIRURŠKEGA ZDRAVLJENJA**  
*INFLUENCE OF ANAEMIA IN PERIOPERATIVE PERIOD ON THE OUTCOME OF THE SURGICAL PROCEDURES*
- 37 Vinko Pavlovčič  
**KIRURŠKE TEHNIKE ZA ZMANJŠANJE IZGUB KRVI PRI ORTOPEDSKIH OPERACIJAH**
- 39 Rafael Ponikvar  
**ANEM POSEBNOSTI PRIPRAVE BOLNIKA S KRONIČNO ODPOVEDJO LEDVIC NA KIRURŠKI POSEG**  
*SPECIFIC PREPARATION OF THE PATIENT WITH CHRONIC KIDNEY FAILURE FOR THE SURGICAL PROCEDURE*
- 43 Vera Urlep Šalinovič  
**AVTOTRANSFUZIJE V SLOVENIJI**  
*AUTOLOGOUS BLOOD TRANSFUSION IN SLOVENIA*
- 59 Maja Šoštarič  
**POMEN FARMAKOLOŠKIH SREDSTEV IN ANESTEZIOLOŠKIH TEHNIK PRI ZMANJŠANJU UPORABE ALOGENE TRANSFUZIJE**  
*SIGNIFICANCE OF PHARMACOLOGICAL DRUGS AND ANAESTHESIOLOGY TECHNIQUES IN THE REDUCTION OF ALLOGENEIC TRANSFUSIONS*
- 69 Bojan Vujkovic  
**FIZIOLOŠKE OSNOVE SPODBUJANJA ERITROPOEZE Z EPOETINOM**  
*STIMULATION OF ERYTHROPOIESIS WITH EPOETIN - PHYSIOLOGICAL BASIS*
- 73 Robert Slappendel  
**OPTIMIZED BLOOD MANAGEMENT AND THE ROLE OF PERIOPERATIVE EPOETIN ALFA THERAPY.**
- 81 Nada Kodrič  
**PREDOPERATIVNA PRIPRAVA BOLNIKA NA NADRTOVANO ORTOPEDSKO OPERACIJO Z EPOETINOM ALFA (EPREX)**  
*PREOPERATIVE TREATMENT WITH EPOETIN ALPHA (EPREX) FOR ELECTIVE ORTHOPEDIC SURGERY*
- 93 Snežna Levičnik Stezinar  
**TESTIRANJE KRVODAJALCEV S TEHNIKO NAT V SLOVENIJI**  
*NAT TESTING OF BLOOD DONORS IN SLOVENIA*
- 101 Tom Krusius  
**INTRODUCTION OF OCTAPLAS INTO CLINICAL USE: EXPERIENCE FROM FINLAND**

- 107 Folke Knutson  
**IMPLEMENTATION OF THE INTERCEPT BLOOD SYSTEM IN A UNIVERSITY BLOOD CENTRE IN SWEDEN**
- 111 Laurence Corash  
**INTERCEPT TECHNOLOGY – PATHOGEN INACTIVATION IN BLOOD COMPONENTS**
- 113 Marjeta Potočnik  
**SISTEM HEMOVIGILANCE PRI NAS IN V SVETU**  
**HAEMOVIGILANCE SYSTEM IN SLOVENIA AND IN THE WORLD**
- 119 Slavica Maver  
**PRAVILNIK O HEMOVIGILANCI**  
**REGULATION ON THE HAEMOVIGILANCE**
- 129 Bojana Bizjak  
**HEMOVIGILANCA V SLOVENIJI V LETU 2006**  
**HAEMOVIGILANCE IN SLOVENIA IN 2006**

## **RAZDELITEV, PATOFIZIOLOGIJA IN ZDRAVLJENJE ANEMIJ** **ANEMIA - CLASSIFICATION, PATOPHYSIOLOGY AND THERAPY**

Samo Zver

### **Izvleček**

Po priporočilih svetovne zdravstvene organizacije (WHO) je spodnja normalna vrednost koncentracije hemoglobina (Hb) 130 g/L za moške in 120 g/L za ženske. Če so vrednosti Hb manjše, govorimo o anemiji. Pri opredelitvi anemije sta ključni natančna anamneza in podroben klinični pregled. Najpogostejša je anemija zaradi pomanjkanja železa, sledijo pa anemije kroničnih vnetij, megaloblastne anemije in druge. Urgentno stanje, ki zahteva takojšnje ukrepanje, je anemija zaradi akutne krvavitve.

Zdravimo vzročno, večinoma s pripravki železa, vitaminom B12, folno kislino, redkeje s kortikosteroidi, imunosupresivnimi zdravili in eritropoetinom. Nadomestnega zdravljenja s krvjo se poslužujemo samo v primeru, ko odpovedo vsi drugi načini zdravljenja ali pa ima bolnik zaradi anemije klinično pomembne težave.

**Ključne besede:** anemija zaradi pomanjkanja železa, anemija kroničnih vnetij, megaloblastna anemija, hemoliza, posthemoragična anemija

### **Uvod**

Zdrav človek ima v krvnem obtoku približno  $3 \times 10^{15}$  krožečih eritrocitov. Če upoštevamo njihovo življenjsko dobo 120 dni, to pomeni, da mora v kostnem mozgu za vzdrževanje ravnovesja dnevno nastati okoli 1010 eritrocitov/uro. Posledica porušenega razmerja v škodo nastajanja novih eritrocitov, je anemija. Po priporočilih svetovne zdravstvene organizacije (WHO) je spodnja normalna vrednost koncentracije hemoglobina (Hb) 130 g/L za moške in 120 g/L za ženske. Kolikor za posamezno osebo poznamo njeno siceršnje vrednost Hb v obdobju, ko je ta zdrava, upoštevamo ta podatek kot normalno vrednost.

Število retikulocitov je zelo dober označevalec tvorbe eritrocitov. Ker pa se pogosto navaja v odstotkih, je potrebno upoštevati tudi število vseh eritrocitov v krvi. Delež retikulocitov v krvi, manjši od 2 %, ali absolutno število retikulocitov, manjše od 100.000/ $\mu$ L, je značilno za anemije zaradi zmanjšane nastajanja eritrocitov. Če so vrednosti retikulocitov večje od navedenih, to kaže na izgubo krvi ali na čezmeren razpad eritrocitov (hemolitične anemije).

### **Razdelitev anemij**

Glede na *koncentracijo Hb* anemijo opredelimo kot blago (Hb > 100 g/L), srednje hudo (Hb 100–70 g/L), in hudo (Hb < 70 g/L).

Po *načinu nastanka* ločimo anemije po krvavitvi, anemije zaradi čezmernega razpada eritrocitov (hemolitične anemije) in anemije zaradi zmanjšane nastajanja eritrocitov (pomanjkanje železa, vitaminov, ...).



Na osnovi *morfoloških značilnosti*, ločimo mikrocitne, makrocitne in normocitne anemije. Razvrstitev temelji na osnovi povprečnega volumna eritrocitov (PVE). Slabost razvrstitev anemij je v tem, da se vzroki zanjo pogosto prekrivajo. Zato se pri poimenovanju večinoma poslužujemo kombinacije morfoloških značilnosti in patofiziološkega mehanizma (npr. mikrocitna anemija zaradi pomanjkanja železa).

Ker anemija pogosto spremlja številne sistemske bolezni, je vedno potrebno z natančno in usmerjeno anamnezo te bolezni izključiti. Bolniki navajajo utrujenost, slabo telesno zmogljivost, zaspanost. Vedno povprašamo tudi o splošnih bolezenskih znakih, kot so spontano hujšanje in slab tek, potenje, povečana telesna temperatura, srbečica kože in morebitne pridružene krvavitve iz prebavil, sečil ali rodil. Pozanimamo se tudi o družinski anamnezi (hereditarna sferocitoza, talasemija) in o prehranjevalnih navadah (pomanjkanje železa, folatov, vitamina B12). S kliničnim pregledom ugotovimo bledico kože in vidnih sluznic. Pri pregledu smo pozorni na povečane bezgavke, jetra in vranico. Rumenica beločnic, kasneje pa lahko tudi kože in sluznic, lahko pomeni hereditarno sferocitozo ali pa katero od ostalih hemolitičnih anemij (še zlasti, če hkrati tipamo tudi povečano vranico). Razpoke v ustnih kotih in značilne spremembe na nohtih (koilonihija) lahko spremljajo pomanjkanje železa. S kliničnim pregledom lahko pri avskultaciji srca slišimo funkcionalen sistolni šum. Z nevrološkim pregledom lahko pri bolniku z pomanjkanjem vitamina B12 ugotovimo izgubo občutka za globoko senzibiliteto in vibracije.

Osnovna preiskava je krvna slika, ki vključuje tudi razmaz in pregled periferne krvi pod kontrolo očesa. Že s tem v večini primerov pravilno opredelimo anemijo. Mikrocitni, hipokromni eritociti navadno pomenijo anemijo zaradi pomanjkanja železa, makrocite pa vidimo pri megaloblastnih anemijah (pri teh v razmazu periferne krvi vidimo tudi hipersegmentirane nevtrofilne granulocite). Ehinociti so značilni za bolezni ledvic, akantociti za bolezni jeter, shizocite vidimo pri trombotični trombocitopenični purpuri (TTP), dakriocite pri talasemijah, mielofibrozi, sferocite pri hereditarni sferocitozi, hemolitičnih anemijah, nanazadnje pa na osnovi znotraj - eritrocitnih inkluzij lahko postavimo tudi diagnozo malarije. Punkcija oz. biopsija kostnega mozga sta pri diagnostiki večine anemij redko potrebni. Poslužimo se ju takrat, ko obstaja sum na pridruženo krvno bolezen, kot so npr. mielodisplazija, limfoproliferativne bolezni in levkemije, ali pa sumimo na infiltrate solidnih tumorjev (dojka, prostata, želodec, pljuča) v kostnem mozgu.

## **Pogostejše anemije**

### *Anemija zaradi pomanjkanja železa*

Normalna zahodna dieta zagotavlja oralni vnos približno 15 mg železa/dan. V dvanajstniku in zgornjem delu jejunuma se absorbira 5–10% zaužitega železa, absorpcija pa je ugodnejša, če gre za Fe<sup>2+</sup> (fero) obliko železa. Zaloge železa v telesu znašajo okoli 4 g. Dnevna izguba železa pri moškem znaša približno 1 mg/dan, pri ženski v rodnem obdobju 1,5 mg/dan, v nosečnosti pa 2 mg/dan. Z mesečnim perilom ženska dodatno izgubi približno 20 mg železa/mesec.

Anemija zaradi pomanjkanja železa nastane kot posledica negativnega ravnovesja železa v telesu. Najprej nastopi pomanjkanje zalog železa brez pomanjkanja funkcionalnega železa. Ko so zaloge železa izčrpane, postane zaradi po-

manjkanja železa okrnjena od železa odvisna eritropoeza. Sprva je kljub temu vrednost Hb lahko še normalna. Če stanja ne popravimo, nastane sideropenična mikrocitna anemija, za katero so značilni hipokromni eritrociti. Ta je najpogostejša od vseh anemij. Ogrožene skupine so predvsem majhni otroci, adolescenti, ljudje s posebnimi načini prehranjevanja in ženske v rodnem obdobju. Pri slednjih lahko zasledimo pomanjkanje železa kar v 30 %. Najpogostejši vzroki za pomanjkanje železa so krvavitve iz prebavil, sečil, rodil, rast, nosečnost in dojenje, na drugi strani pa tudi motena absorpcija železa iz prebavil zaradi spremljajočih kroničnih bolezni in bolezni prebavil ali kirurškega zdravljenja. Skupini s tveganjem so tudi starostniki in vegani.

S preiskavami ugotovimo nizko serumsko železo, nizek feritin, povečano koncentracijo receptorja za transferin v plazmi, zmanjšano nasičenost transferina z železom (manjša od 16 %) in povečano celokupno vezavno sposobnost za železo. Diferencialno diagnostično pomislimo na talasemijo (v Sloveniji srečamo praviloma le talasemijo minor), anemijo kroničnih bolezni oz. vnetij in sideroblastno anemijo.

#### Anemija kroničnih bolezni oz. vnetij

Je druga najpogostejša anemija po anemiji zaradi pomanjkanja železa. Najpogostejši vzroki zanjo so:

- okužbe (bakterijske, glivične, parazitske, HIV);
- rakave bolezni (solidni tumorji in hemoblastoze);
- autoimunske bolezni (RA, SLE, vaskulitis, vnetne črevesne bolezni, sarkoidoza);
- kronična zavrinitvena reakcija po presaditvi solidnih organov;
- kronična ledvična oz. jetrna bolezen in vnetje.

Ključni patogenetski mehanizem je motena homeostaza železa s povečanim privzemom in z zadrževanjem železa s strani celic retikuloendotelialnega sistema (RES). Zato pomanjkanje železa omejuje eritropoezo. Ključna beljakovina je *hepcidin*, ki nastaja v hepatocitih in je glavni hormon, ki uravnava homeostazo železa. Interleukin-6 (IL-6) in lipopolisaharid stimulirata ekspresijo beljakovine akutne faze hepcidina v jetrih, ki zavira absorpcijo železa v dvanajstniku. Hkrati vnetni mediatorji in hepcidin preprečijo sproščanje uskladiščnega železa iz celic RES, enterocitov in hepatocitov.

Anemija je normocitna in normokromna (lahko tudi mikrocitna in hipokromna) z nizkim številom retikulocitov. Serumsko železo je znižano, Serumsko koncentracija transferina (TIBC) znižana, nasičenost transferina pa je nižje od normalnega. Serumsko vrednost feritina je povečana.

#### Megaloblastne anemije

Gre za skupino anemij, ki jih označuje značilen morfološki videz krvnih celic. Slednjim je skupna okvara sinteze DNA, v manjši meri tudi RNA in celičnih beljakovin. Posledica je zavrta celična mitotična aktivnost in celična rast, zato celice dozorevajo dlje časa in so večje kot normalno. Anemija je posledica pomanjkanja vitamina B<sub>12</sub> (kobalamin) ali folne kisline.

Človek dobi B<sub>12</sub> izključno s hrano, glavni vir pa so beljakovine živalskega izvora (meso, mlečni izdelki, jajčni rumenjaki). Kljub temu pa vegetarijanci, ki uživajo mlečne produkte in jajca, praviloma ne zaužijejo potrebne dnevne ko-

ličine B<sub>12</sub>. Zaloge vitamina B<sub>12</sub> v telesu zadoščajo za 3–4 leta. V želodcu se B<sub>12</sub> z delovanjem pepsina v nizkem pH želodčnega soka sprosti iz beljakovin (zaradi manjše kislosti želodčnega soka pri starostnikih, ki onemogoča delovanje pepsina, ima 25–50 % starostnikov lahko težave z absorpcijo B<sub>12</sub>). Za absorpcijo je potreben še intrinzični faktor (IF), ki ga izločajo parietalne celice želodčne sluznice. Kompleks IF-B12 se nato absorbira v končnem delu tankega črevesja–ileumu.

Folate najdemo v listnati zelenjavi (solata, špinata, brokoli), sadju (banane, limone, melona), pa tudi v jetrih in ledvicah. So pa folati močno občutljivi na toploto, zato jih več kot 15-minutno kuhanje uniči. Absorpcija poteka v tankem črevesju in privzem s strani tkiv, vključujoč jetra, je zelo hiter. Če na hitro prekinemo vnos folatov v telo, pade njihova serumska koncentracija že po treh tednih.

Posledica pomanjkanja vitamina B<sub>12</sub> in/ali folatov je makrocitna anemija. Eritrociti so večji (do 14 µm; megaloblasti), ovalnih oblik, večji je povprečni volumen eritrocitov (PVE; navadno večji od 110 fL). Če je pomanjkanje izrazito, lahko sočasno vidimo še zmanjšano število levkocitov (nevtrofilni granulociti so v razmazu periferne krvi tudi hipersegmentirani) in trombocitov. Poleg kliničnih znakov anemije lahko pri pomanjkanju vitamina B12 zaradi demielinacije (aksonske degeneracije) vidimo tudi nevrološko disfunkcijo.

Deficit potrdimo z določitvijo serumske ravni folne kisline in B<sub>12</sub>, raven slednjega pa določimo tudi v eritrocitih. Povečani sta tudi LDH (laktatna dehidrogenaza) in nekonjugirani bilirubin v periferni krvi. V laboratorijih delamo še druge preiskave, kot so določitev ravni homocisteina in metilmalonske kisline (MMA) v serumu in določanje protiteles proti IF (pozitivna pri 80–90 % bolnikov s perniciozno anemijo). S pomočjo homocisteina in MMA lahko v mejnih primerih ločimo pomanjkanje folatov in B<sub>12</sub> (pri deficitu folatov je MMA normalna ali blago povečana). Ker je pomanjkanje vitamina B<sub>12</sub> prekancerogenoza (karcinom želodca je pri tej skupini bolnikov dvakrat pogostejši), vedno naredimo tudi gastroskopijo.

Najpogostejši vzroki za pomanjkanje B<sub>12</sub> in folatov so: perniciozna anemija, stanja po gastrektomiji, bolezn tankega črevesja, sindrom malabsorpcije, okužbe s paraziti, dietne posebnosti, ki imajo za posledico manjši vnos, ali pa je vzrok povečana potreba (nosečnost, velik »celični obrat«), nekatera zdravila, ki vplivajo na presnovo folatov (metotreksat, trimetoprim/sulfometoksazol), alkoholizem.

Redki preostali vzroki za megaloblastno anemijo so sideroblastna anemija, akutne levkemije, nekatera zdravila (hidroksiurea, merkaptopurin, citozin-arabinozid), anestezija z dušikovim oksidom, pomanjkanje vitamina C in seveda alkoholizem.

### Sindrom hemolitične anemije

Označuje ga vsako stanje, pri katerem je skrajšana življenjska doba eritrocitov zaradi njihovega povečanega razpada. Glavno mesto razpada eritrocitov, je rdeča pulpa vranice. Če kostni mozeg ni sposoben kompenzirati povečanega razpada eritrocitov, je posledica anemija oz. hemolitična anemija (HA). V grobem ločimo med:

- podedovano in pridobljeno HA;
- imunsko in ne-imunsko HA;
- ekstravaskularno in intravaskularno HA.

Na dedno HA posumimo ob pozitivni družinski anamnezi s težavami že od otroštva dalje, ki vključujejo rumenico, povečano vranico in žolčne kamne. Najpogostejša je hereditarna sferocitoza, poznamo pa tudi druge, kot npr. pomanjkanje piruvatne kinaze in glukoza-6-fosfatne dehidrogenaze, pri nas redkejša talasemije in hemoglobinopatije. Pridobljena HA nastopi naglo v odrasli dobi.

Intravaskularna hemoliza se nanaša na periferni krvni obtok, ekstravaskularna pa na hemolizo v retikuloendotelijskem sistemu (RES), predvsem v vranici.

Imunske HA so danes redko aloimunskega izvora (hemolitična bolezen novorojenca, transfuzija neskladne krvi). Večinoma vidimo prave autoimunske HA s toplimi (Coombs pozitivna HA) ali hladnimi protitelesi (bolezen hladnih aglutininov). Med pridobljene ne-imunske HA sodijo mikroangiopatične hemolitične anemije (trombotična trombocitopenična purpura; hemolitično-uremični sindrom), hipersplenizem, hemoliza na umetnih srčnih zaklopkah, ob sepsi, skrajnih telesnih naporih in ob paroksizmalni nočni hemoglobinuriji (PNH).

Poleg anemije (navadno normocitne), ki pa je zaradi retikulocitoze lahko tudi makrocitna, lahko v razmazu periferne krvi vidimo sferocite, tarčaste eritrocite, shizocite ... Povečan je nekonjugirani bilirubin in LDH, nizek serumski haptoglobin in pozitiven hemosiderin v urinu (pozitiven v primeru intravaskularne hemolize). Naredimo tudi direktni in indirektni Coombsov test in določimo titer hladnih aglutininov, če je potrebno. Z anamnezo poskusimo odkriti morebitne sprožilce težav, kamor sodijo nekatera zdravila, okužbe, pa tudi druge sistemske, lahko rakave bolezni. Pri kliničnem pregledu smo pozorni na jetra in vranico, aktivno pa iščemo tudi klinične znake morebitne sočasne krvne bolezni.

#### Anemija pri akutni krvavitvi

Prve težave se pojavijo navadno šele po izgubi približno 1000 ml krvi. Gre za ortostatizme z ortostatsko hipotenzijo, vrtoglavico, nepojasnjeno sinusno tahikardijo, težave pa se stopnjujejo. Ker se plazma in krvne celice izgubljajo v enakem razmerju, je vrednost hematokrita sprva nespremenjena in v krvni sliki izstopa edinole normocitna anemija. V tem obdobju lahko vidimo tudi reaktivno trombocitozo in levkocitozo. Hematokrit in hemoglobin dosežeta končni vrednosti šele tri dni po ustavljeni krvavitvi. Tudi porast števila retikulocitov zaznamo šele po 3–5 dneh, najvišje vrednosti pa šele po 6–11 dneh od začetka krvavitve. Stopnja retikulocitoze je odvisna od obsežnosti krvavitve. Retikulocitozo spremlja lahko tudi makrocitoza, zato se PVE utegne povečati. Po ustavljeni krvavitvi hemoglobin doseže prejšnjo vrednost znotraj 6–8 tednov.

Če je krvavitev zelo obsežna, kar vidimo praviloma pri poškodovancih s poškodbami trebušne votline in medenice, lahko pride do nastanka porabe koagulopatije, ki še dodatno stopnjuje samo krvavitev.

#### Anemija kot pridružen znak pri drugih krvnih boleznih

Le-ta lahko spremlja katero koli krvno bolezen. Najpogostejše so mielodisplastične in limfoproliferativne bolezni, pri katerih je v začetku anemija lahko

sploh edini simptom. Zato smo vedno pozorni in aktivno z anamnezo in kliničnim pregledom iščemo sumljive podatke in klinične znake.

### **Zdravljenje anemije**

Anemijo vedno zdravimo vzročno. Za transfuzijo krvi se odločimo samo takrat, ko so klinične težave izrazite, npr. ob ponavljajočih se izgubah zavesti ali ortostatizmih, poslabšanju ali nastanku sindroma angine pektoris oz. srčnega popuščanja ...

Anemijo zaradi pomanjkanja železa zdravimo z železom. Vedno poskusimo sprva s peroralno obliko železa (Retafer<sup>®</sup>, Haematopan<sup>®</sup>, Ferrum Lek<sup>®</sup>) v deljenem dnevnem odmerku 150–200 mg. Bolnik mora zdravilo jemati več mesecev zapored, temu pa sledi še večmesečno jemanje železa v odmerku 100 mg/dan za zapolnitev zaloga železa. Če zaradi stranskih učinkov peroralnega železa (slabost, zaprtje, prebavne motnje) to ni mogoče, ali pa kljub rednemu oralnemu vnosu železa ni želenega porasta koncentracije Hb, se odločimo za parenteralno nadomeščanje železa. V zadnjem času je to praviloma intravenski pripravek železa Venofer<sup>®</sup>. Gre za pripravek železa s saharatom, po katerem praktično ni alergičnih reakcij. Slednje so bile včasih pogosta posledica oz. stranski učinek parenteralnih pripravkov železa, ki so vsebovali dekstran. Pričakovani porast vrednosti Hb po začetem zdravljenju je 20 g/L v treh tednih, sočasno pa se poveča tudi PVE in izgineta reaktivna trombocitoza ali levkopenija, ki lahko v 10 % spremljata pomanjkanje železa pri bolnikih.

Pomanjkanje vitamina B12 zdravimo s parenteralnim nadomeščanjem letega, hidroksikobalamin 1mg im. (Hepavit<sup>®</sup>), v kombinaciji s folno kislino per os. V prvih dveh tednih mora bolnik prejeti 5x1 mg im., nato pa je zdravljenje doživljenjsko in sicer 1 mg im. vsake tri mesece. Če je le mogoče, se poskusimo izogniti nadomestnemu zdravljenju s krvjo. Odziv zaznamo po 3–5 dneh, ko poraste število retikulocitov, ki je največje okoli desetega dneva po začetem zdravljenju. Značilne megaloblastne spremembe v kostnem mozgu izginejo že 12–24 ur po začetem zdravljenju.

Pomanjkanje folatov zdravimo s folno kislino (Folacin<sup>®</sup>) 5 mg per os dnevno. Dokler nimamo normalnega izvida ravni vitamina B12, vedno sočasno zdravimo s hidroksikobalaminom. Sočasno pomanjkanje B12 ob že začetem nadomestnem zdravljenju s folati lahko sproži subakutno degeneracijo hrbtenjače! Hkrati zdravimo tudi osnovno bolezen (diareja, kronična hemoliza, ...). Folate dodajamo tudi v nosečnosti.

Anemijo zaradi kronične bolezni oz. vnetja začnemo zdraviti pri vrednosti hemoglobina okoli 100 g/L oz. manj, želena, ciljana vrednost hemoglobina pa je 110–120 g/L. Zdravimo lahko s transfuzijo krvi, pripravki železa ali eritropoetinom. Nedvomno gre za pomanjkanje železa, če je vrednost feritina nižja od 30 µg/L, železa pa je dovolj, če je feritin višji od 200 µg/L. Ker je absorpcija železa iz prebavil zmanjšana, je železo potrebno nadomeščati parenteralno. Pri tem pa je potrebno biti previden, saj železo kot esencialno hranilo stimulira proliferacijo mikroorganizmov (bakterij), morda tudi tumorskih celic, hkrati pa zavira tudi celični imunski odgovor. Obstajajo poročila, da je bila vrednost feritina, višja od 100 ng/ml, povezana s statistično večjo verjetnostjo bakterijskih okužb pri bolnikih, zdravljenih s hemodializo.

Najučinkovitejši in bolniku najbolj prijazen način zdravljenja pa je zdravljenje z eritropoetinom. Na voljo imamo več vrst eritropoetina, med njimi pa ni pomembnejših razlik glede učinkovitosti (eritropoetin alfa - Eprex<sup>®</sup>, eritropoetin beta - Neorecormon<sup>®</sup>, darbopoetin alfa - Aranesp<sup>®</sup>). Eritropoetin je učinkovit pri do 95 % bolnikov s kronično ledvično boleznijo in revmatoidnim artritisom.

Ciljana vrednost hemoglobina je 110–120 g/L. Po začetku zdravljenja hemoglobin prvič kontroliramo po štirih tednih (pričakovani porast Hb vsaj 10 g/L), nato pa redno v presledkih dveh do štirih tednov. Če kljub zdravljenju ni ustreznega dviga hemoglobina in če hkrati izključimo pomanjkanje železa, potem odmerek eritropoetina povečamo. Najpogostejši vzrok neodzivnosti na zdravljenje z eritropoetinom je pomanjkanje železa!

Hemolitične anemije zdravimo glede na podvrsto le-te. Hereditarno sferocitozo s splenektomijo, avtoimunska HA s kortikosteroidi, imunosupresivnimi zdravili (če poznamo sprožilec potem npr. z ukinitvijo zdravila, zdravljenjem okužb), splenektomijo. Bolezen hladnih aglutiniov lahko zdravimo s klorambucilom ali rituksimabom. Vedno dodamo tudi folno kislino.

#### **PRIPOROČENA LITERATURA**

1. Glader B. Anemia: general considerations. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM eds. Wintrobe's Clinical Hematology. 11th ed. Vol 1. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 947-78.
2. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. N Engl J Med 2005; 352: 1011-23.
3. Papanikolaou G, Tzilianos M, Christakis JU et al. Heparin in iron overload disorders. Blood 2005; Vol. 105(10): 4103-6.
4. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L et al. The prevalence of anemia in persons age 65 and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. Blood 2004; 104: 2263-8.
5. Provan D, Singer CRJ. Red cell disorders. Provan D in sod., uredniki. Oxford handbook of clinical haematology, Oxford; Oxford university press, 2006: 43-133.
6. [www.Hemalologija.org](http://www.Hemalologija.org)





## NEŽELENI UČINKI TRANSFUZIJSKEGA ZDRAVLJENJA ADVERSE EFFECTS OF TRANSFUSION

Irena Kramar

### Izvleček

Izhodišča: Poznavanje neželenih učinkov je pomembno pred odločitvijo o pričetku transfuzijskega zdravljenja. Pojav neželenega učinka moramo pravočasno spoznati, ukrepati in prijaviti.

Zaključki: Popolnoma varnega zdravljenja s krvjo ne moremo doseči, lahko pa izboljšujemo varnost transfuzije krvi in njenih komponent, postopka transfuzije in učinkovitost zdravljenja.

**Ključne besede:** neželeni učinki zdravljenja s krvjo, hemolitična reakcija, prenos bolezni s krvjo, varnost transfuzije krvi

### Abstract

Background: Knowing transfusion adverse effects is important before deciding to begin with transfusion treatment. Adverse effects should be recognised promptly, proper management started and reported.

Conclusions: Completely adverse free transfusion treatment can not be achieved, but improvements to transfusion safety, the safety of components and efficacy of transfusion are possible.

**Key words:** transfusion adverse effects, haemolytic reaction, transfusion transmitted infections, transfusion safety

### Uvod

Transfuzijsko zdravljenje poznamo že od 17. stoletja dalje. Z leti se je kakovost take oblike zdravljenja postopoma izboljševala. Danes dosega že zavidljivo raven. A kljub nenehnim izboljšavam ne bomo nikoli dosegli popolne varnosti. Zato je pomembno znanje o neželenih učinkih transfuzijskega zdravljenja, njihovo čim prejšnje prepoznavanje, pravočasno ukrepanje in prijavljanje.

Zdravnik mora ob soglasju bolnika pred odločitvijo o pristopu k taki obliki zdravljenja pretehtati prednosti, nevarnosti in alternativne možnosti za optimalni učinek zdravljenja. Pri tem mu pomaga poznavanje pogostnosti neželenih pojavov in ocenjevanje verjetnosti za njihov pojav.

Prispevek ne razpravlja o vseh neželenih dogodkih, povezanih s transfuzijskim zdravljenjem.

### Neželeni učinki transfuzijskega zdravljenja

Neželeni učinek je neželeni odgovor ali učinek na bolnika, povezan s transfuzijo krvi ali njenih komponent. Lahko je posledica neželenega dogodka ali pa delovanje med prejemnikom in biološko aktivnim produktom – krvjo (EHN).



Neželeni dogodek opisujemo, kadar prejme bolnik s transfuzijo komponento krvi, ki ni ustrezala vsem zahtevam za transfuzijo tega bolnika ali pa je bila namenjena drugemu bolniku.

Neželeni učinki transfuzijskega zdravljenja so številni. Po času nastanka jih lahko razdelimo na takojšnje in pozne, po načinu nastanka na imunske in neimunske ter po povzročitelju na infekcijske in neinfekcijske.

#### **Takojšnji neželeni učinek transfuzijskega zdravljenja:**

1. Imunsko pogojeni:
  - akutna hemolitična transfuzijska reakcija,
  - TRALI (transf. related. acute lung injury),
  - febrilna nehemolitična transfuzijska reakcija,
  - alergična reakcija,
  - anafilaktična reakcija in šok.
2. Neimunsko pogojeni:
  - neimunska hemoliza,
  - volumska preobremenitev (TACO-Transfusion Associated Circulatory Overload),
  - metabolna motnja,
  - embolija,
  - podhladitev,
  - dihalna stiska (TAD-Transfusion Associated Dyspnea).

#### **Pozni neželeni učinek transfuzijskega zdravljenja:**

1. Imunsko pogojeni:
  - Odložena hemolitična reakcija po transfuziji,
  - GVHD - Reakcija presadka proti gostitelju (Graft Versus Host Disease),
  - postranfuzijska purpura,
  - aloimunizacija ali odložena serološka reakcija po transfuziji.
2. Neimunsko pogojeni:
  - preobremenitev z železom (hemokromatoza).

#### **Okužbe, ki se prenašajo s transfuzijo:**

1. Takojšnje: bakterijska kontaminacija, sepsa.
2. Pozne: bakterije, virusi, paraziti, prioni.

Delovna skupina Mednarodnega združenja za transfuzijo krvi (ISBT) in Evropska mreža za hemovigilanco (EHN) razvrščata neželene učinke transfuzijskega zdravljenja takole:

1. S transfuzijo prenešene okužbe.
2. Imunski neželeni učinek transfuzije.
3. Kardiovaskularni in metabolni neželeni učinki transfuzije.
4. Prej nepoznani neželeni učinek transfuzije.

#### **Definicije neželenih učinkov transfuzije (EHN)**

##### **I. S transfuzijo prenešana okužba**

###### *1.a Okužba z virusi*

S preiskavo pri bolniku dokažemo klinično ali laboratorijsko postranfuzijsko okužbo, ki je pred transfuzijo ni bilo, ob podatku, da je vsaj ena od komponent ali eden od dajalcev te komponente okužen s tem virusom.

### *1.b Okužba z bakterijo*

Nanjo posumimo, če je telesna temperatura višja kot 39 °C ali pa se je dvignila za  $\geq 2$  °C v primerjavi s temperaturo pred transfuzijo, če ima bolnik mrzlico in pride do hemodinamskih sprememb (tahikardija  $\geq 120$  utripov/min ali sprememba za  $\geq 40$  utripov/minuto glede na predtransfuzijsko vrednost, dvig ali padec sistoličnega tlaka za 30 mm Hg).

### *1.c Okužba s paraziti*

Prisotnost istega parazita pri prejemniku in parazit ali ustrezna protitelesa v krvi dajalca.

## **2. Imunski neželeni učinek transfuzije**

### *2.a Hemolitična reakcija po transfuziji (HTR)*

Nanjo posumimo klinično, če v povezavi s transfuzijo opazimo enega ali več znakov: vročico ob prisotnosti dispneje ali hipotenzijo ali tahikardijo ali bolečino za prsnico ali ledveno; neustrezen porast hemoglobina po transfuziji; padec hemoglobina za  $\geq 20$ g/l v 24 urah; dvig LDH ( $\geq 50$  % v 24 urah); dvig vrednosti bilirubina, hemoglobinemija in padec haptoglobina. Potrdimo jo s pozitivnim DCT in pozitivnim navzkrižnim preizkusom.

Poznamo dve obliki HTR: takojšnjo (pojavi se v 24 urah po pričetku transfuzije) in pozno (pojavi se 1-28 dni po transfuziji).

### *2.b Febrilna nehemolitična transfuzijska reakcija (FNHTR)*

Med transfuzijo ali 4 ure po njej opazimo enega ali več znakov: dvig temperature ( $\geq 38$  °C ali sprememba za  $\geq 1$  °C), mrzlica, togost, mraz in drugi znaki neugodja. Drugi znaki, značilni za HTR in okužbo, ne smejo biti prisotni.

### *2.c TRALI (Transfusion Related Acute Lung Injury)*

Akutna dihalna stiska ob obojestranskih infiltracijah v pljučih, v 6 urah po končani transfuziji brez dokazov za preobremenitev z volumnom zaradi transfuzije. Levkocitna protitelesa so lahko prisotna, niso pa nujna.

### *2.d GVHD - reakcija presadka proti gostitelju*

Vročica, rdečica, okvara jeter, driska in citopenija 1 do 6 tednov po transfuziji brez očitnega vzroka. GVHD potrdimo z biopsijo in z gensko analizo, če najdemo himerizem prejemnikovih in dajalčevih limfocitov.

### *2.e Postranfuzijska purpura*

V 12 dneh po transfuziji prisotnost purpura in trombocitopenije. Potrditev s prisotnostjo za trombocite značilnih protiteles pri prejemniku in z ustreznim antigenom pri dajalcu ali s pozitivnim navzkrižnim preizkusom.

### *2.f Alergična reakcija*

Eden ali več znakov (rdečica, alergična dispnea, angioedem, generalizirana srbečica in urtika) ob odsotnosti padca pritiska znotraj 24 ur po transfuziji.

### *2.g Anafilaktoidna reakcija*

Alergična reakcija s hipotenzijo (padec sistoličnega pritiska za  $\geq 30$  mmHg) med transfuzijo ali v 24 urah po transfuziji.

### *2.h Anafilaktoidni šok*

Nemerljiva hipotenzija ali izguba zavesti med transfuzijo, če ni drugih vzrokov.

### *2.i Aloimunizacija*

Tvorba aloprotiteles na eritrocitne, HLA, HPA in HNA antigene, ki jih pred transfuzijo ni bilo.

### *2.j AIHA - autoimunska hemolitična anemija po transfuziji*

Znaki hemolize (bledica, tahikardija, hiperventilacija,...) v časovni povezavi s transfuzijo. Potrdimo jo s padcem vrednosti Hb, pozitivnim DCT in dokazom prisotnosti eritrocitnih protiteles (iz eluata), ki jih pred transfuzijo ni bilo znati.

## **3. Kardiovaskularni in metabolni neželeni učinki transfuzije**

### *3.a TACO - preobremenitev z volumnom zaradi transfuzije*

Dihalna stiska, tahikardija, dvig krvnega tlaka, znaki edema pljuč v rentgenski sliki, dokazi o pozitivni bilanci tekočine z znaki obremenitve srca ali brez med transfuzijo v 12 urah po transfuziji.

### *3.b TAD - Dihalna stiska po transfuziji*

Dihalna stiska, časovno povezana s transfuzijo, brez znakov za TRALI, alergično dispnejo ali TACO.

### *3.c Hipotermija*

Padec telesne temperature v povezavi s transfuzijo. Povzroči aritmijo in/ali disfunkcijo srca.

### *3.d Hiperkaliemija*

Nepričakovan porast kalija v povezavi s transfuzijo, ki povzroči aritmijo in/ali disfunkcijo srca.

### *3.e Hipokalcijemija*

Nepričakovan padec koncentracije kalcija v povezavi s transfuzijo, ki povzroči karpopedalni spazem in/ali aritmijo z disfunkcijo srca ali brez.

### *3.f Hemosideroza*

Preobremenitev z železom, dokazana laboratorijsko ali z biopsijo ob kronični transfuziji, ki lahko povzroči okvaro organov (srce, jetra, pljuča in/ali endokrine žleze).

### *3.g Hipotenzija*

Padec sistoličnega pritiska za  $\geq 30$  mmHg med transfuzijo ali v 4 urah po njej ob odsotnosti ostalih zapletov.

### *3.h Hipertenzija*

Porast sistoličnega tlaka za  $\geq 30$  mmHg med ali v 4 urah po transfuziji v odsotnosti ostalih zapletov.

## **4. Prej nepoznani neželeni učinek transfuzije**

Pojav neželenega učinka ali reakcije v časovni povezavi s transfuzijo, ki ga ne moremo vključiti med prej naštetje, in ob odsotnosti drugih dejavnikov tveganja.

## Pogostnost neželenih učinkov transfuzije

Ocena pogostnosti posameznega neželenega učinka je samo orientacijska. Odvisna je od prijavljanja. Čim bolj kot smo na neželene učinke transfuzijskega zdravljenja pozorni, jih zaznamo in prijavimo, tem večja je pojavnost in lažje pristopimo k iskanju izboljšav ter ukrepov za njihovo preprečevanje. Vpliva tudi soobolevnost in z njo stopnja verjetnosti, da je vzrok za njen pojav samo transfuzijsko zdravljenje. Zato se podatki posameznih držav razlikujejo. Kakovostne podatke so zbrali v okviru projekta Serious Hazards of Transfusion (SHOT).

Na pogostnost s transfuzijo prenešenih bolezni vpliva tudi prevalenca bolezni med prebivalstvom, kakovost in obseg presejalnega testiranja.

Nekatere zbrane podatke prikazuje Razpredelnica 1.

### **Razpredelnica 1:** Ocenjena verjetnost neželenega učinka transfuzije

Neželeni učinek	Vrsta	Pogostnost
Hemolitična reakcija	Takojšnja	1:13.000 do 1:38.000 SHOT 0,69/100.000 na izdano komponento
	Pozna	1:5400 do 1:9.000
Febrilna nehemolitična reakcija		1:300 do 1:500 (1:10 do 1:15 za trombocitni koncentrat) SHOT 1-2 % transfuzij
TRALI		1:2000 do 1:5000 za komponente, ki vsebujejo plazmo SHOT 0,02 % na izdano komponento
Alergična reakcija		1:250 (1:25 za trombocitni koncentrat)
	Urtikarija	1 % prejemnikov
Anafilaktična reakcija		1:23.000 (1:1.600 za trombocitni koncentrat)
GVHD		Verjetno manj kot 1.000.000 (SHOT: 13 primerov v 7 letih)
Postransfuzijska purpura		Neznano (v literaturi opisanih 300 primerov)
Preobremenitev z volumnom		1:100 do 1:700 prejemnikov
Preobremenitev z železom		Možni začetek po 20. transfuziji
Aloimunizacija	Eritrocitni antigeni	8 % vseh prejemnikov
	Trombocitni antigeni	50 % politransfundiranih prejemnikov
Virusne infekcije	HIV	1:2.400.000 do 1:4.700.000 1:7.299.000 (ob NAT testiranju)
	HBV	1:35.000 do 1:82.000 SHOT ocenjujejo 1:500.000 donacij
	HCV	1:3.000.000 do 1:3.660.000 (ob NAT testiranju)
Bakterijske okužbe	Sepsa, simptomatska	1:35.000 do 1:500.000 (1:3.000 do 1:10.000 za trombocitni koncentrat)
Parazitoza	Malaria	1:4.000.000
Prioni	vCJD	Ocenjeno (Škotska) 1:15.000 do 1:30.000

Bolniku lahko razložimo tveganje za pojav neželenega učinka transfuzijskega zdravljenja tudi s podatki:

- 1:100 - pojav izpuščaja;
- 1:300 - dvig temperature;
- 1:700 - motnje delovanja srca;
- 1:5000 - dihalna motnja;
- 1:7000 - kasna hemoliza;
- 1:10 000 - sepsa po transfuziji trombocitnega koncentrata;
- 1:40 000 - življenje ogrožajoča sepsa (tr), napačna krvna skupina pripravka, anafilaktična reakcija;
- 1:82 000 - prenos HBV;
- 1:100 000 - sepsa po transfuziji eritrocitne komponente;
- 1:500 000 - življenje ogrožajoča sepsa (po transfuziji eritrocitne komponente);
- 1:3 000 000 - prenos HCV;
- 1:4 700 000 - prenos HIV.

### **Zaključek**

Praviloma se odločimo za transfuzijsko zdravljenje pri bolnikih s težjo boleznijo, ki ima pogosto številne spremljajoče bolezni. Zato je pogosto težko oceniti povezanost med transfuzijskim zdravljenjem, pojavom neželenih učinkov in osnovno boleznijo. Našteti neželeni učinki se lahko pojavljajo tudi pri drugih oblikah zdravljenja.

Naloga odgovornega zdravnika je, da oceni nujnost zdravljenja s krvjo, nje ne koristi za bolnika, alternativna možnost zdravljenja in nevarnost neželenih učinkov. Čim več o neželenih učinkih transfuzije krvi govorimo, čim več o njih vemo, tem lažje jih preprečujemo ali omilimo. Tako je zdravljenje s krvjo bolj varno za bolnika.

### **LITERATURA**

1. Zakon o preskrbi s krvjo, ZPKrv-I, Uradni list št. 104/2006 z dne 5.10.2006
2. Pravilnik o hemovigilanci, Uradni list št.9/2007 z dne 2.2.2007
3. H.Stevensen.Clinical Guide to transfusion,Toronto, Ontario, 2007
4. Bloody easy-Blood transfusions, Blood alternatives and Transfusion reactions: a guide to transfusion medicine, J.L. Callun; PH Pinkerton, ISBN 0-9681344-2-4, 2003
5. SHOT, Summary of Annual report 2005, Standing Working Group, dostopno na <http://www.shot-uk.org>
6. International Society of Blood Transfusion, Europeina Haemovigilance Network, ISBT/EHN version 2007-List and Descriptions, dostopno na <http://Transfusion Reactions,3th Edition, Bethesda, Md-AABB>
7. ISBT Guidelines for Information Security in Transfusion Medicine,Vox Sang. (2006) 91 (suppl.1), S-S23
8. Kleinman S, Chan P, Robillard P, Risks associated with transfusion of cellular blood components in Canada,
9. Transf Med Rev, 2003 Apr; 17(2):120-62, Abstract
10. Sandler SG, Yu H, Rassai N, Risks of blood transfusion and prevention, Clin Adv Hematol Oncol, 2003, May; 1(5): 307-13, Abstract
11. Eder AF, Chambers LA, Noninfectious complications of blood transfusion, Arch pathol lab Med, 2007 May; 131(5):708-18, Abstract
12. Effective Use of Blood Group, Adverse Effects of Transfusion, Better Blood Transfusion Level 3, Scottish National Blood Transfusion Service , 2006
13. Handbook of Transfusion Medicine, Adverse effects of transfusion, 4th edition, 2007 Jan.

14. Blood transfusion, Adverse effects of transfusion, Melbourne, Australija, dostopno na <http://www.rch.org.au/bloodtrans>
15. Harvey G Klein, Noninfectious serious hazards of transfusion, Association Bulletin #01-4, AABB, 2001 June
16. McLenodon Clinical laboratories, Transfusion medicine service, Risk of Complications of Blood transfusion, Forensic Science International, vol. 172, Issue 1, 2007 Oct,
17. Potential Risk of variant Creutzfeld-Jakob Disease From Plasma-Derivated Products, FDA/CBER, dostopno na <http://www.fda.gov/cber/blood/vcjdriisk.htm>
18. Blood Transfusion Resorce manual, LISG, London Fealth Sciences Centers in St.Joseph's Health Care London, revised 2006



# **VPLIV ANEMIJE V PERIOPERATIVNEM OBDOBJU NA IZID KIRURŠKEGA ZDRAVLJENJA**

## **INFLUENCE OF ANAEMIA IN PERIOPERATIVE PERIOD ON THE OUTCOME OF THE SURGICAL PROCEDURES**

Zvonko Borovšak

### **Izvleček**

Več kot pri tretjini bolnikov je prisotna anemija pred operacijo. Pooperativna anemija se zaradi motenega odgovora eritropetina lahko pojavi pri 90 % bolnikov. Anemija pri kirurških bolnikih je povezana s povečano pooperativno obolevnostjo, umrljivostjo in zmanjšano kakovostjo življenja. Zdravljenje anemije pred operacijo zmanjša potrebo po transfuziji koncentriranih eritrocitov (KE) med operacijo in po njej, izboljša bolnikov izid zdravljenja in kakovost življenja.

Anemijo je potrebno oceniti klinično in ne samo na osnovi laboratorijske vrednosti. Zdravljenje anemije pred operacijo vključuje transfuzijo krvi in alternativne oblike transfuzije. Transfuziji homologne krvi se je potrebno izogniti kadarkoli je to mogoče. Cilj je izboljšati pooperativni izid, ker se izključi s transfuzijo povezano tveganje reakcij na kri, prenos bolezni in imunomodulacija. Osnovni cilj zdravljenja anemije je zmanjšati tveganje zapletov, povezanih z neustrezno oksigenacijo ne glede na vrednost hemoglobina. Zdravljenje z rekombinantnim humanim eritropoetinom se je izkazalo kot zelo uspešno pri zdravljenju preoperativne anemije pri načrtovanih operativnih posegih, medtem ko pri zdravljenju anemije pri kritično bolnih z rekombinantnim humanim eritropoetinom ni ugotovljena zmanjšana umrljivost in obolevnost.

**Ključne besede:** perioperativna anemija, izid zdravljenja, transfuzija, kirurgija

### **Abstract**

One-third to one-half of surgical patients may be anemic preoperatively because of conditions for which they require surgery. Postoperative anemia may occur in up to 90 per cent of patients, probably due to a blunted erythropoietic response. In surgical patients, anemia has been linked to increased postoperative morbidity and mortality and decreased quality of life. Treatment of perioperative anemia has been shown to decrease the need for transfusion and improve patient outcome and quality of life.

Anemia should be viewed as a significant clinical condition rather than simply an abnormal laboratory value. Morbidity and mortality after surgery are significantly associated with the presence of preoperative anemia.

The best way to avoid the bad prognosis regarding anemia is to treat anemia preoperatively. These includes allogeneic blood transfusion, the use of single transfusion alternatives or combinations of the alternatives. Transfusion of allogeneic blood should be avoided whenever is possible, not only because it has not been proven to improve postoperative outcomes but because the transfusion risks include reactions, disease transmission and immunomodulation. The



principal conclusion of the task force are that blood cell transfusions should not be dictated by a single hemoglobin »trigger« but instead should be based on the patient's risks of developing complications of inadequate oxygenation whatever the values of hemoglobin are. Pharmacological management of anemia with recombinant human erythropoietin has been well studied in many different types of surgery and helps to avoid or reduce the need for allogeneic blood transfusion. In intensive care unit the management of anemia with recombinant human erythropoietin in critically ill patients should be restricted until randomized and independent studies will be done.

**Key words:** perioperative anemia, outcome, surgery, transfusion

## Uvod

Anemija se opredeljuje kot koncentracija hemoglobina (Hb) pod normalno vrednostjo glede na spol in starost. Anemija je skupna večini kirurških bolnikov ali zaradi izgube krvi (akutna, kronična) ali zaradi nesposobnosti tvorjenja oziroma zaradi razgradnje Hb (hemoliza). Diagnoza se postavi na osnovi vrednosti Hb pri koncentraciji, manjši od 130 g/L pri odraslih moških in 120 g/L pri odraslih ženskah (1). Perioperativna medicina obravnava zdravljenje bolnika pred posegom, med operativnim posegom in anestezijo ter po operativnem posegu v enoti intenzivne terapije (EIT) in/ali v enoti intenzivne nege na oddelkih.

Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) bo anemija velik izziv prihodnosti po vsem svetu. V Evropi je pogostost anemij manjša kot drugod v svetu, kar je v veliki meri odvisno od načina življenja in življenjskega standarda. Za Slovenijo podatkov v podatkovni bazi SZO ni. Pogostost anemije v Sloveniji naj bi bila na ravni evropske, to je pri 35 % celotne populacije (2). Anemija predstavlja izziv moderni medicini predvsem na področju transfuziologije, kirurgije, anesteziologije in intenzivne medicine s pomembnim vplivom na izid operativnega posega. Zdravljenje s krvjo in krvnimi pripravki je namreč presaditev tekočega tkiva in predstavlja dodatno tveganje za bolnika.

## Anemija pri kirurškem bolniku

Izpostavljenost kirurškega bolnika anemiji je večplastna in povezana z osnovno krvno boleznijo, kirurško boleznijo (travma, maligni/benigni tumorji, anevrizme), zahtevnostjo operativnega posega (posegi na velikih žilah, operacija na srcu z uporabo zunajtelesnega krvnega obtoka, transplantacija, operacije na jetrih, pjučih) in pridruženih boleznih (obolenja srca, pljuč).

Anemija pri kirurškem bolniku pred operativnim posegom je lahko prisotna zaradi:

- izgube krvi, ki je lahko akutna ali kronična z znaki hipovolemije in s kompenzacijskim mehanizmom;
- izčrpanosti kostnega mozga zaradi infiltracije s tumorjem, zaradi zdravil (citotoksična zdravila), kar se največkrat izraža s povečano krvavitvijo ob nižani koncentraciji trombocitov in okužbi z nižano vrednostjo levkocitov;
- zaradi pomanjkanja folne kisline, povezane z nosečnostjo, podhranjenostjo, pomanjkanjem vitamina B12 pri perniciozni anemiji, redkeje pa po gastrektomiji in pri Crohnovi bolezni;

- kompleksne anemije pri motenem nastajanju ali pretirani razgradnji Hb, kot je to pri akutni ledvični odpovedi, revmatoidnem artritisu, hipotireozii;
- hemolitične anemije, ki so lahko ali pridobljene (avtoimunske, največkrat povezane s stranskimi učinki zdravil), prirojene (talasemija, srpaste celice in sferocitoza) in fizikalne (zaradi umetne srčne zaklopke, diseminirane intravaskularne koagulopatije).

Na osnovi kliničnega pregleda bolnika pred operativnim posegom je zelo težko določiti diagnozo anemije, ker so znaki nespecifični ter povezani z osnovno boleznijo in pridruženimi boleznimi. Anamneza naj vsebuje podatke o družini, jemanju zdravil (aspirina, nesteroidnih antirevmatikov), alkohola in s posebnim poudarkom na boleznih srca in pljuč. Anesteziolog za vsakega bolnika, ki bo operiran, oceni tveganje perioperativne anemije po vrednostih hematokrita (Ht) in hemoglobina (Hb), kliničnem pregledu, zahtevnosti operativnega posega, pričakovani izgubi krvi, možnih zapletih po operativnem posegu ter pridruženih boleznih srca in pljuč.

Prevalenca anemije pri programskih operacijah je 75 %. 35 % bolnikov, predvidenih za vstavev kolčne proteze, ima Hb manj kot 130g/L (3). Prej nediagnosticirana anemija je v 5 do 75 % v glavnem povezana s pridruženimi boleznimi (4). Predoperativna anemije je povezana s povečano obolevnostjo po operaciji (5), povezana s potrebo po transfuziji krvi (6), povečanim tveganjem okužbe (7) in povečano umrljivostjo (8). Nerazložljivo anemijo je potrebno pred programiranim operativnim posegom diagnosticirati (3). Carson in sod. (9) so dokazali pri 1958 bolnikih, ki so dobili transfuzijo, povečano tveganje umrljivosti tudi pri blagi anemiji pri bolnikih z boleznijo srca. Dunne s sod. (10) je raziskoval preoperativno anemijo pri bolnikih brez bolezni srca in ugotovil, da predoperativni nizki Ht in nizki Hb ter pooperativno nizki Hb narekujejo pogostejšo transfuzijo, kar pomeni povečano umrljivost ( $p < 0,01$ ), večjo pogostost pljučnic ( $p < 0,01$ ) in podaljšano bivanje v bolnišnici ( $p < 0,05$ ).

Van der Linden s sod. (11) ugotavlja, da nizka vrednost Hb pred operacijo narekuje nove študije o vplivu globine anestezije na toleranco izovolemične anemije. Dokazal je, da anestetiki (halothan, ketamin) z depresivnim vplivom na minutni volumen srca zmanjšajo toleranco na anemijo, kar pomeni, da je za večjo globino anestezije potrebna večja koncentracija Hb.

Ni nujno, da sta kritična vrednost Hb in prag za transfuzijo krvi enaka (12). Kritična vrednost Hb je lahko veliko nižja in pomeni ogroženost bolnika zaradi hipoksemije in hipoksije. Kakšne so te vrednosti, je odvisno od doktrine klinike, bolnišnice ali/in transfuzijskega odbora na ravni države in od študij. V naši ustanovi je prag za transfuzijo krvi vrednost Hb pod 100 g/L, kritična vrednost Hb je 75 g/L, kar velja za predoperativno zdravljenje anemije. V EIT je prag za transfuzijo KE Hb pod 90 g/L in kritična vrednost Hb pod 70 g/L. Transfuzija KE je redko indicirana pri Hb, enakem ali večjem kot 100 g/L, a je vedno potrebna pri vrednostih Hb pod 60 g/L (13). Indikacija za transfuzijo avtologne krvi je bolj liberalna kot za transfuzijo homologne krvi. Kdaj potrebuje bolnik kri, oceni klinik ne glede na smernice in vrednosti Hb in je za vsakega bolnika drugačna, kot je drugačna zahtevnost operativnega posega in možna izgube krvi.

Pri bolnikih, operiranih na odprtem srcu z uporabo zunajtelesnega krvnega obtoka ali brez je dokazano, da transfuzija krvi med posegom poveča tveganje pooperativnega sindroma znižanega minutnega volumna srca (14) v primerjavi s bolniki, ki transfuzije niso potrebovali ( $p = 0,016$ ). Večja pogostost akutne ledvične odpovedi je pri teh bolnikih povezana z nizkim predoperativnim Ht, višjim kreatininom pred operacijo in transfuzijo krvi med operativnim posegom (15). Dolžina bivanja v bolnišnici po operaciji na srcu se poveča z vsako enoto krvi med operacijo ( $p < 0,01$ ) (16). Isti avtor v drugi raziskavi (17) ugotavlja, da ni prepričljivih dokazov o prisotnosti s transfuzijo povezane imunomodulacije in povečane nagnjenosti k pooperativni okužbi. Dunne s sod. (10) ugotavlja, da nizek predoperativni in nizek pooperativni Ht in večja količina dane krvi statistično pomembno poveča umrljivost ( $p < 0,01$ ) in pogostost pooperativnih pljučnic ( $p < 0,05$ ).

Nasprotno Ziad in sod.(18) v svoji raziskavi ne ugotavlja statistično pomembne razlike v pogostosti okužbe med skupino bolnikov operiranih na srcu, ki so dobili transfuzijo homologne krvi in med skupino bolnikov, ki je niso dobili. 30-dnevna umrljivost in obolevnost srca se statistično pomembno poveča pri bolnikih, starejših od 65 let, po večjih operacijah, če je Ht manj kot 39 % in več kot 51 % in to z vsakim odstotkom (19).

Halm s sod. (20) ugotavlja, da višje vrednosti Hb pred operacijo na kolku (več kot 100 g/L) omogočajo bolnikom krajše bivanje v bolnišnici, manjšo obolevnost in večjo funkcionalno aktivnost, medtem ko je nižja vrednost Hb pred operacijo kazalec večje umrljivosti, ponovnih sprejemov in podaljšanega bivanja v bolnišnici.

Umrljivost bolnikov se je povečala z 2,4 % na 10,9 % pri bolnikih po odstranitvi pljučnega krila zaradi malignoma, če so dobili do 2 enoti krvi, in na 21,9 %, če so dobili več kot dve enoti krvi v perioperativnem obdobju. Transfuzija krvi pa ni vplivala na preživetje, daljše kot 30 dni (21). Transfuzija koncentriranih eritrocitov (KE) pred nastankom akutne poškodbe pljuč vpliva pomembneje, medtem ko transfuzija KE med akutno poškodbo pljuč poveča umrljivost ( $p < 0,001$ ) (22).

Pri bolnikih, operiranih zaradi malignoma pljuč, je preživetje statistično pomembno daljše, če je Hb pred operacijo večji od 120 g/L. Podobni so rezultati raziskave pri bolnikih, operiranih zaradi malignoma na želodcu. Preživetje po operaciji na želodcu je statistično pomembno večje pri bolnikih s predoperativnim Hb nad 120 g/L (23).

Zdravljenje anemije pred operativnim posegom je ključnega pomena za boljšo kakovost življenja po operativnem posegu. Kot alternativa transfuziji se je pokazalo uspešno farmakološko zdravljenje anemije z recombinantnim humanim eritropoetinom (rHuEPO). Zdravljenje z rHuEPO je možno izvajati le pri načrtovanih operativnih posegih in je torej odvisno od časa, ki ga ima bolnik na razpolago do operativnega posega. Nizkemu predoperativnemu Hb so izpostavljeni predvsem bolniki z malignomi debelega črevesja (46 %) in bolnice po odstranitvi dojke zaradi malignoma pred prvim ciklusom kemoterapije ter po operativnem posegu (59 %) (9). Pogosto je potrebna transfuzija med operativnim posegom zaradi povečanega tveganja okužbe, povezane tudi s ponovitvijo malignoma (24). Zdravljenje z rHuEPO se je izkazalo kot uspešno pri ortopedskih operacijah ne glede na to, ali je bil rHuEPO dan vsaki dan ali te-

densko ob hkratnem dajanju železa. Največjo korist od rHuEPO imajo bolniki, pri katerih je predoperativni Ht med 33 in 39 % (25). Manjšo korist od rHuEPO imajo bolniki, ki imajo sorazmerno normalen predoperativni Hb (26).

Anemija pri življenjsko ogroženih bolnikih, zdravljenih v enotah za intenzivno zdravljenje, je posledica hemodilucije, izgube krvi, zmanjšane tvorbe eritrocitov in pospešene razgradnje eritrocitov. Zmanjšana je tvorba eritropoetina, motena je presnova železa in ostalih hranil (27). Corwin s sod. (28) ugotavlja z meta analizo devetih študij pri kritično bolnih, da se z zdravljenjem anemije z eritropoetinom umrljivost ne zmanjša. Uporaba rHuEPO pri kritično bolnih naj bo omejena na posamezne primere čakajoč na rezultate randomiziranih neodvisnih študij (27).

### **Zaključek**

Bolniki, ki imajo prisotno anemijo pred operativnim posegom imajo slabši izid, večjo obolevnost in umrljivost. Ti bolniki dobivajo zaradi anemije tudi transfuzijo, ki po raziskavah dodatno vpliva na povečano obolevnost in umrljivost. Zapletov je manj pri uporabi alternativnih načinov transfuzije kot so predoperativna hemodilucija, avtologna transfuzija, vračanje krvi iz operativnega polja in iz drenov po operativnem posegu, če ne obstaja kontraindikacija. Prag za transfuzijo KE ni enak kritični vrednosti Hb, in zato se mora klinik na osnovi kliničnega pregleda, laboratorijskih preiskav, obsega operacije in pričakovane izgube krvi odločiti za vsakega bolnika posebej, katera vrednost je za bolnika prag za transfuzijo. Vključiti mora tudi pridružene bolezni srca in pljuč. Osnova za transfuzijo KE je zagotoviti ustrezno oksigenacijo tkiv. Rezultati raziskav pa poudarjajo pomembnost diagnostike in zdravljenja preoperativne anemije in/ali je povezana z boleznijo zaradi katere bo bolnik operiran. Ključnega pomena je vzročno zdravljenje preoperativne anemije. Študije z rHuEPO so obetavne in zdravljenje uspešno pri programskih operacijah in pri predoperativnem Ht med 33 in 39 %. Pri življenjsko ogroženih bolnikih zaenkrat še ni dokazano, da bi zdravljenje anemije z rHuEPO zmanjšalo obolevnost in umrljivost.

### **LITERATURA**

1. Lee R, Purday J. Haematological disorders in Perioperative medicine ed. Nichols AJ, Wilson HI. Oxford University Press Inc. New York;2000:206-10
2. WHO/UNICEF/UNU. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control. Geneva, World Health Organisation, 2001 (WHO/NHD/01.3
3. Goodnough LT, Shander A, Spivak JL, Waters H, Friedman AJ, Carson JL e tal. Detection, Evaluation, and Management of Anemia in the Elective Surgical Patients. *Anesth Analg*, 2005;101:1858-61
4. Bierbaum BE, Callghan JJ, Galante JO e tal. An analysis of blood management in patients havein a total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*, 1999;81:2-10
5. Gruson KI, Aharonoff GB, Egol KA e tal. The relationship between admission hemoglobin level and outcome after hip fracture. *J Orthop Trauma*, 2002;16:39-44
6. Wilson A, Yu HT, Goodnough LT, Nissenson AR. Prevalence and outcomes of anemia in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Am J Med*, 2004;116:505-7
7. Edna TH, Bjekeket T. Association between blood transfusion and infection in injured patients. *J Trauma*, 1992;33:659-61
8. Engloren MC, Habib RH, Zacharias A e tal. Effecto of blood transfusion on long-term survival after cardiac operation. *Ann Thorac Surg*, 2002;74:1180-6
9. Carson JL, Duff A, Poses RM et al. Effect of anemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbity. *Lancet*, 1996;348:1055-60

10. Dunne JR, Malone D, Tracy JK et al. Perioperative anemia: an independent risk factor for infection, mortality, and resource utilization in surgery. *J Surg Res.*, 2002;102:237-44
11. Van der Linden P, De Hert S, Degroote F, Schmartz D, Zhang H, Vincent JL. *Anesthesiology*, 2003;99:97-104
12. Lum G. Should the transfusion trigger and hemoglobin low critical limit be identical? *Annals of Clinical and Laboratory Science*, 1997;27(2):130-4
13. American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. Practice Guidelines for blood component therapy. *Anesthesiology*, 1996;84(3):732-47
14. Surgenor SD, DeFoe GR, Fillinger MP, Likosky DS, Froom RC et al. Intraoperative red blood cell transfusion during coronary artery bypass graft surgery increases the risk of postoperative low-output heart failure. *Circulation*, 2006;114(1 Suppl):143-8
15. Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Engoren M, Durham SJ, Shah A. Role of hemodilutional anemia and transfusion during cardiopulmonary bypass in renal injury after coronary revascularization: implications on operative outcome. *Crit Care Med.*, 2005;33(8):1749-4
16. Vamvakas EC, Carven JH. RBC transfusion and postoperative length of stay in the hospital or the intensive care unit among patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: the effects of confounding factors. *Transfusion*, 2000;40:832-9
17. Vamvakas EC. Pneumonia as a complication of blood product transfusion in the critically ill: transfusion-related immunomodulation (TRIM). *Crit Care Med.* 2006;34(5 Suppl):S151-9
18. Ali ZA, Lim E, Zadeh-Motaleh R et al. Allogenic Blood Transfusion Does Not Predispose to Infection After Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg.* 2004;78:1542-6
19. Wu WC, Schiffner TL, Henderson WG, Eaton CB, Poses RM et al. Preoperative Hematocrit Levels and Postoperative Outcomes in Older Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *JAMA*, 2007;297:2481-88
20. Halm EA, Wang JJ, Penrod KB, Silbrzweig SB et al. The Effect of Perioperative Anemia on Clinical and Outcomes in Patients With Hip Fracture. *J Orth Trauma*, 2004;18(6):369-374
21. Thomas P, Michelet P, Barlesi F, Thirion X, Doddoli C, Giudicelli R, Fuentes P. Impact of blood transfusion after pneumonectomy for thoracic malignancies. *Eur Respir J*, 2007;29:565-70
22. Netzer G, Shah CV, Iwashyna TJ, Lanken PN, Finkel B et al. Association of Red Cell Transfusion with Mortality in patients with Acute Lung Injury. *Chest*, 2007 published online on May 15, 07-0145
23. Shenn JG, Cheong JH, Hyung WJ et al. Pretreatment anemia is associated with poorer survival in patients with stage I and II gastric cancer. *Journal of Surgical Oncology*, 2005;91:126-30
24. Amato AC, Pescatori M. Effect of perioperative blood transfusion on recurrence of colorectal carcinoma: meta-analysis stratified on risk factors. *Dis Colon Rectum* 1998;41:570-585
25. Goodnough LT, Monk TG, Andriole GL. Erythropoietin therapy. *N Engl J Med* 1997;336:933-38
26. Avall A, Hyllner M, Bengtson JP, Carlsson L, Bengtsson A. Recombinant Human Erythropoietin and autologous blood donation did not influence the haemoglobin recovery after surgery. *Acta Anaestheiol Scand*, 2003;47:687-92
27. Cook D, Crowther M. Targeting Anemia with Erythropoietin during Critical Illness. *N Engl J Med* 2007;357:1037-39
28. Corwin HL, Gettinger A, Fabian TC, et al. Efficacy and safety of epoetin alfa in critically ill patients. *N Engl J Med* 2007;357:965-976

# KIRURŠKE TEHNIKE ZA ZMANJŠANJE IZGUB KRVI PRI ORTOPEDSKIH OPERACIJAH

Vinko Pavlovčič

**Ključne besede:** mini dostop, artroskopske tehnike, izguba krvi

## Uvod

Do pred 20 leti izvajane kirurške tehnike v ortopedski kirurgiji, so uporabljale obsežne pristope, s katerimi smo zamenjali okvarjeni sklep ali korigirali deformirano hrbtenico. Dostop do okvarjenega sklepa so omogočili 20 do 30 cm dolgi rezi z obsežnim luščenjem mišic in sklepnih ovojnic ter obsežno resekcijo kosti. Vse to je imelo za posledico večjo izgubo krvi. Menjava okvarjenega kolka z endoprotezo se je končala vedno z 1 do 2 litra izgubljene krvi. Še z večjo izgubo krvi so končale vse večje hrbtenične operacije (spondilodeze, korekcije deformacij, vnetja idr.).

Pred 30 leti se je v klinično prakso vpeljala najprej artroskopska kirurgija, nato pa še ostale metode pri katerih je bila izguba krvi vedno manjša. Gre za t.i. mini invazivne tehnike za zamenjavo kolčnega sklepa in kolena.

## Artroskopske operacije

Artroskopske operacije kolena smo rutinsko začeli uvajati v 80 letih. Le deset let kasneje izvedemo vse ramenske operacije s to tehniko. Sledile so še artroskopske operacije komolca, gležnja in kolka ter celo hrbtenice. Danes več ne poznamo kirurške reparacije kateregakoli sklepa, ki bi jo izvedli s klasično odprto metodo. Na ta način smo izvajali le še menjave okvarjenih sklepov. Z artroskopsko tehniko rekonstruiramo obsežne ruptуре vezi kolena, nadalje utesnitvene sindrome in nestabilnosti rame, vse osteohondritične lezije in nestabilnosti skočnega sklepa, ter vse nepravilnosti komolca, tudi obsežne po-travmatske rigidnosti komolca. Pri teh metodah ni izgube krvi, rehabilitacija je bistveno hitrejša, hospitalizacija pa omejena le na nekaj dni ali je bolnik operiran ambulantno.

## Mini invazivne tehnike pri zamenjavi kolčnega sklepa

Pri klasični tehniki je zamenjava kolčnega sklepa potekala skozi 20 do 30 cm dolg rez z obsežnim luščenjem miškulature, občasno tudi z osteotomijo velikega trohantra in popolno odstranitvijo sklepne ovojnice, kar je povzročilo 1 do 2 litra izgube krvi med operacijo in po njej. V želji, da bi bili posegi čim manj travmatizirajoči, smo začeli pred šestimi leti s t.i. mini invazivno tehniko. Pri tej tehniki uporabljamo približno 8 cm dolg rez, le delno dezinseriramo miškulaturo in jo po operaciji prišijemo, sklepno ovojnico le delno odstranimo in jo po operaciji tudi zapremo. Le resekcija glave stegenice in poglobitev ponvice je enaka kot pri prejšnjih pristopih. Pri teh dostopih je bolečina po operaciji minimalna, izguba krvi pa približno 500 ml. Pri starejših osebah, ki so dolgo jemali nesteroidne antirevmatike in imajo iz kakršnegakoli drugega razloga zdravljenje z zdravili proti strjevanju krvi, so krvavitve po operaciji nekoliko večje, tako da je občasno potrebna tudi transfuzija tuje krvi.



Najbolj neinvazivno metodo predstavlja metoda, ki jo je razvil Francoz Federic Laude. Pristopi namreč s sprednje strani do kolka med mišicami, sklepno ovojnico odpre in po vstavitvi endoproteze zašije. Pri tej metodi praviloma ne uporabljamo transfuzije krvi, rehabilitacija bolnika je zelo hitra.

Pri hujših deformacijah kolka, posebno če je sklep subluksiran, če gre za obsežne osteofite z močno kontrakturo obkolčnih mišic mini invazivna tehnika ni možna. Te primere rešujemo s klasičnimi metodami. Prav tako so potrebne klasične metode pri vseh operacijah, kjer je kolčna endoproteza omajana in je potrebna vstavev nove. V teh primerih je tudi izguba krvi večja, vedno okoli 1 liter.

### **Mini invazivna tehnika za zamenjavo kolenskega sklepa**

Pri zamenjavi kolenskega sklepa je izguba krvi po operaciji bistveno manjša, vendar tudi tu težimo k mini dostopom, kjer je učinek enak kot pri kolku. Bolečina po operaciji minimalna, prav tako izguba krvi. Bolniki praviloma ne potrebujejo transfuzije tuje krvi.

### **Operacije hrbtenice**

Operacije diskus hernije ledvene hrbtenice izvajamo že eno leto tudi v Ljubljani z endoskopsko metodo. Žal za to metodo ni primeren vsak bolnik. Izvedemo jo približno v 70 % do 80 %. Pomeni pa prav tako minimalno travmatiziranje tkiva, neboleč pooperativni potek in nikoli potrebe za transfuzijo tuje krvi.

Vse ostale hrbtencične operacije zaradi degenerativnih okvar, kot so spinalne stenoze ali spondilolisteze pa predstavlja še vedno odprt način operiranja z izgubo krvi, odvisno od obsega prizadetosti hrbtenice oz. degenerativne okvare.

Še večji posegi predstavljajo operacije hrbtenice zaradi tumorjev ali metastaz ter gnojnih vnetij. V teh primerih se tehnika zaenkrat še ni spremenila. Potrebni so obsežni pristopi in radikalne odstranitve bolnega tkiva, kar je povezano tudi z večjo izgubo krvi.

### **Zaključek**

V ortopedski kirurgiji smo priča v zadnjih letih različnim kirurškim metodam, ki so doprinesle k bistvenemu zmanjšanju izgube krvi med operacijo. V ospredju so vsekakor artroskopski posegi, temu pa sledijo mini invazivni pristopi za endoproteze kolka in kolena. Z večjo izgubo krvi se srečujemo le še pri obsežnih operacijah zaradi tumorjev, gnojnih vnetij na hrbtenici in na ostalih sklepih.

### **LITERATURA**

1. Engh GA. Advances in knee arthroplasty for younger patients: traditional knee arthroplasty in prologue, the future for knee arthroplasty is prescient. *Orthopedics* 2007;30, no.8:55-61.
2. Bejek Z, Solyom L, Szendroi M. Experiences with computer navigated total knee arthroplasty. *Int Orthopaedics* 2007;31:617-622.
3. Philippon M, Schenker M, Briggs K, et al. Femoroacetabular impingement in 45 professional athletes: associated pathologies and return to sport following arthroscopic decompression. *Knee Surgery Sports Traumatology Arthroscopy* 2007;15:908-914.
4. Laffosse JM, Chiron P, Molinier F, et al. Prospective and comparative study of the anterolateral mini-invasive approach for primary total hip replacement. Early results. *Int Orthopaedics* 2007;31:597-603.

## **POSEBNOSTI PRIPRAVE BOLNIKA S KRONIČNO ODPOVEDJO LEDVIC NA KIRURŠKI POSEG**

### **SPECIFIC PREPARATION OF THE PATIENT WITH CHRONIC KIDNEY FAILURE FOR THE SURGICAL PROCEDURE**

Rafael Ponikvar

#### **Izvleček**

Najpomembnejši elementi priprave bolnikov s kronično ledvično insuficienco za operativni poseg so hemodializa, zdravljenje anemije z epoetini, priprava bolnikov, ki jemljejo antiagregacijska ali antikoagulantna zdravila, posebna skrb za bolnike z ishemično srčno boleznijo, srčnim popuščanjem in sladkorno boleznijo. S hemodializo učinkovito normaliziramo nenormalnosti v koncentracijah elektrolitov, v acido baznem stanju in vodni bilanci, znižajo pa se tudi koncentracije dušičnih retentov. Trinatrijev citrat je neprecenljiv antikoagulant, ki za razliko od heparina ne deluje sistemsko in omogoča hemodializo brez nevarnosti krvavitve tako tik pred kot tik po operaciji. Eritropoetin omogoča vzdrževanje normalnih koncentracij hemoglobina, ki so potrebne za uspešnost operacij in pomembno zmanjšuje potrebo po transfuzijah krvi. Pri bolnikih s simptomi in znaki ishemične srčne bolezni so potrebna obremenilna testiranja in koronarografija, pri srčnem popuščanju pa poleg zdravlil še ustrezno stanje hidriranosti, ki ga dosežemo s hemodializo. Pri bolnikih, ki jemljejo antiagregacijska zdravila se slednja pred operacijo za 7 dni ukinejo, v primeru urgentne operacije in patoloških zapiralnih časov trombocitov pa se infundira trombocitna plazma. Bolnikom, ki jemljejo kumarine, slednje nekaj dni pred operacijo ukinemo in jih prevedemo na heparin, v primeru urgentne operacije pa poleg aplikacije K vitamina i.v. infundiramo še svežo zmrznjeno plazmo. Bolniki s sladkorno boleznijo praviloma dobivajo pred in po operaciji infuzijo 5% glukoze. Med operacijo je potrebno čuvati žilne pristope za hemodializo.

**Ključne besede:** hemodializa, citrat, eritropoetini, zdravljenje z železom, žilni pristop

#### **Abstract**

The most important elements of kidney patients' preparation for surgery are hemodialysis, therapy with erythropoetin, special care for the patients with ischemic heart disease and heart failure, diabetics and patients taking antiagregating drugs or anticoagulants. Hemodialysis efficiently corrects serum concentrations of electrolytes, acide-base disorders, fluid balance and lowers concentrations of nitrogen waste products. Trisodium citrate is the ideal anticoagulant for hemodialysis, having no systemic anticoagulant effect compared to heparin. It can be safely used before and immediately after the surgery: there is no threat of anticoagulant induced bleeding. Erythropoetin maintains the constant target value for hemoglobin and makes the patient to be ready for the surgery at any time. Extra transfusions are usually not needed. Patients with ischemic heart disease should be checked by thallium scintigraphy with dipyridamol and coronarography should be performed if indicated. Those who regularly take antiagregating or anticoagulant drugs should quit with the medication for some days and heparin should be instituted instead of cumarines. When surgery is urgently needed and closing time for platelets is prolonged,



platelets plasma is indicated. In patients on cumarines, vitamin K and infusion of fresh frozen plasma is indicated. Patients with diabetes melitus are usually given infusion of 5% glucose. Vascular access for hemodialysis is »a life line« and should be protected during surgery as much as possible.

**Key words:** hemodialysis, citrate, erythropoetins, iron therapy, vascular access

## Uvod

V prvih letih po uvedbi kroničnega dializnega zdravljenja, ki je pričelo leta 1960, so dializne bolnike pri nekaterih zapletenejših operativnih posegih odklanjali zaradi ocene, da končna ledvična odpoved predstavlja preveliko in nesprejemljivo tveganje za intra in pooperativne komplikacije glede na primerljive nedializne bolnike. Kasneje se je pokazalo, da so zapleti in izhod kirurškega zdravljenja pri ustrezno pripravljenih dializnih bolnikih podobni kot pri nedializni populaciji. Tako so dializni bolniki glede operativnega zdravljenja že več kot 20 let obravnavani enakopravno z nedializnimi pri čemer pa so zaradi specifične končne ledvične odpovedi vseeno potrebne specifične priprave na operacijo.

## Hemodializa

Kronična hemodializa (HD) poteka običajno 3 x tedensko po 4-6 ur. Pred operativnim posegom bolnike zaporedoma 2-3x hemodializiramo. Če to ni možno je vsekakor potrebna hemodializa na dan pred operacijo. S HD se normalizirajo serumske koncentracije elektrolitov (K, Na, Mg, Ca, P), acidobazno stanje, stanje hidriranosti in znižajo se dušični retenti. Sodobna dializa zagotavlja, da je pred operacijo K 4.0 mmol/L, Na 140 mmol/L, Mg 0.7 mmol/L, Ca 2.4 mmol/L in P < 1.7 mmol/L (1). Priporočljiva poprečna koncentracija sečnine skozi več dni je < 18.5 mmol/L (2). Priporočljiv serumski bikarbonat je vsekakor več kot 20-22 mmol/L. Bolnik mora biti normohidriran in normovolemičen, pred operacijo se ponovno oceni »suha« telesna teža: po dializi ne sme biti niti hiperhidriran (ki podaljša intubacija po operaciji) niti dehidriran (ki lahko povzroči hipotenzije med anestezijo). Med HD je antikoagulant običajno nefrakcionirani ali nizkomolekularni heparin, dan pred operacijo pa uporabljamo minimalni heparin (če je HD končana 6 ur pred operacijo) ali 4% trina-trijev citrat, ki nima sistemskega antikoagulantnega učinka. Kadar je operacija nujna zadošča za korekcijo elektrolitov, predvsem eventualne hiperkaliemije, že 2 urna HD s citratom kot antikoagulantom. Pooperativno HD zdravljenje se individualizira. HD se opravi vedno, ko je to potrebno, lahko tudi neposredno po operaciji. Običajno bolnika dializiramo vsak dan. Neprecenljiv prispevek k varnosti je prinesla uvedba citrata kot antikoagulansa, ki preprečuje strjevanje krvi v zunajtelesnem obtoku, nima pa sistemskih učinkov in ne povečuje nevarnosti za krvavitev, kot je to značilno za heparin. Prav tako citrat ne povzroča vse pogostejše diagnosticiranega HIT-a (heparin-induced thrombocytopenia). Običajno po 7-10 dneh, ob odsotnosti krvavitve, lahko kot antikoagulant ponovno uporabimo heparin (3).

Bolniki na peritonealni dializi se dializirajo s peritonealno dializo do same operacije, nekaj dni prej se običajno poveča število dnevni menjav dializne raztopine oz. prostornino izmenjanega dializata, če se bolnik zdravi z avtomatično peritonealno dializo, ki jo vrši monitor. Po operaciji v trebuhu in v prsnem košu se bolnika začasno, za nekaj tednov prevede na hemodializo.

## **Korekcija anemije**

Prvič so za spodbujanje eritropoeze uporabili eritropoetin decembra 1985 v ZDA. V ljubljanskem Univerzitetnem kliničnem centru smo ga pričeli uporabljati leta 1988. Pred tem so kronični dializni bolniki, ki imajo običajno brez dodanega eritropoetina Hb 80 g/l, dobivali transfuzije krvi. Transfuzije so bile tudi vir infekcij z virusom hepatitisa B in hepatitisa C. Vsega tega po pričetku uporabe eritropoetina ni bilo več. Čeprav je vzdrževanje tarčnih koncentracij Hb pri bolnikih individualno, pa običajno vzdržujemo koncentracije okrog 110-120g/L, največ do 130 g/L. Pri višjih koncentracijah so opisovali tromboze žilnih pristopov, pa tudi možganske kapi. Vzdrževanje konstantne koncentracije Hb se doseže z rednim zdravljenjem z eritropoetinom. Epoetin alfa in epoetin beta apliciramo 3x tedensko po 2000 - 5000 E i.v. (skupaj 6000-15000 E), Darbepoetin pa se lahko aplicira 1x tedensko v dozi 10- 80 µg (2000-16000E). Potrebno je tudi redno vsakomesečno dodajanje železa in po potrebi folne kisline in vitamina B12. Zaradi slabe enteralne resorpcije železa uporabljamo i.v. preparate. Pri nas uporabljamo železov saharat 100 mg i.v. Pri tem vzdržujemo koncentracijo serumskega feritina med 200 - 500 µg/l, saturacijo transferina med 30 in 40 %, odstotek hipohromnih eritrocitov manj kot 2.5 % in količino Hb v retikulocitih med 30 in 36 pg. Pri bolnikih, ki se pripravljajo na elektivno operacijo koncentracije Hb ne povečujemo (4). V kolikor pri teh bolnikih kasneje zaradi akutnih krvavitev pride do hujše anemije so potrebne transfuzije krvi, priporočamo koncentrirane eritrocite z odstranjenimi levkociti

## **Bolniki z antiagregacijskimi in antikoagulantnimi zdravili**

Pri dializnih bolnikih, ki jemljejo antiagregacijska zdravila (Aspirin, tiklopidin, klopidoarel) 7 dni pred nameravanim operativnim posegom omenjena zdravila ukinemo. V kolikor je operacija urgentna, določimo zapiralni čas trombocitov. V kolikor je ta patološki, je potrebno bolniku infundirati trombocitno plazmo iz 3000 ml krvi.

Pri bolnikih, ki dobivajo antikoagulantna zdravila (kumarini) slednje ukine-  
mo približno 5 dni pred nameravanim operativnim posegom in bolnike pre-  
vedemo na heparin. Pri bolnikih, ki potrebujejo takojšnji operativni poseg pa  
apliciramo K vitamin 1-2 mg i.v., moteno koagulacijo pa popravimo z infuzijo  
sveže zmrznjene plazme v količini 15 ml/kg telesne teže. V izogib hipervolemije  
lahko svežo zmrznjeno plazmo infundiramo tudi med kratko hemodializo.

## **Bolniki z ishemično srčno boleznijo ali srčnim popuščanjem**

Pri bolnikih s sumom na ishemično srčno bolezen pred elektivnimi ope-  
racijami lahko naredimo scintigrafijo s talijem ob aplikaciji dipiridamola. V  
kolikor izvid govori za motnjo koronarne cirkulacije je potrebno napraviti ko-  
ronografijo.

Bolnike s srčnim popuščanjem pripravimo z dializo tako, da je stanje vole-  
mije takšno, da zagotavlja čim boljšo funkcijo srca (5).

## **Bolniki s sladkorno boleznijo**

Tako bolniki na peroralnem zdravljenju kot bolniki, ki dobivajo insulin  
morajo v času pred med in po operaciji dobivati infuzijo raztopine glukoze.  
Običajno infundiramo raztopino 5% glukoze in pogosteje kontroliramo kon-  
centracijo krvnega sladkorja, ki je vodilo za hitrost infuzije.

## Čuvanje žilnega pristopa za hemodializo

Arteriovenska fistula ali hemodializni kateter predstavljajo »vez z življenjem« zato jih je potrebno med operacijo pa tudi po njej čuvati. Žilni pristop se ne sme uporabljati za redno terapijo, uporabljati se sme samo v vitalnih indikacijah. Arteriovensko fistulo navadno označimo, priporočamo pa tudi, da se med operacijo večkrat auskultira.

### Zaključki

Osnova priprave dializnega bolnika za operativni poseg je hemodializa, ki jo lahko s citratom kot antikoagulansom varno izpeljemo, brez nevarnosti za krvavitev, tako neposredno pred kot neposredno po operaciji. Bolnike, ki se pripravljajo za elektivne operacije dializiramo nekaj dni zapored, v urgentnih primerih pa zadošča že kratka 2-urna »citratna« hemodializa: pri tem se korigirajo elektroliti predvsem eventualna hiperkaliemija.

Anemija se pri kroničnih ledvičnih bolnikih na dializi uspešno zdravi z eritropoetinom. Vsi bolniki imajo Hb okrog 110-120, največ do 130 g/l in so v tem pogledu vedno pripravljeni na operacijo.

### LITERATURA

1. Buturović Ponikvar J. Predpisovanje dializnega zdravljenja pri akutni ledvični odpovedi. In: Ponikvar R, Buturović Ponikvar J, eds. Dializno zdravljenje. Ljubljana, Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika Klinični center; 2004. p 121-30.
2. Hakim RM. Assessing of the Adequacy of dialysis. *Kidney Int* 1990;37:822 -32.
3. Buturović Ponikvar J. Antikoagulacija. In: Ponikvar R, Buturović Ponikvar J, eds. Dializno zdravljenje. Ljubljana, Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika Klinični center; 2004. p 191-206.
4. Varl J. Zdravljenje anemije pri dializnih bolnikih. In: Ponikvar R, Buturović Ponikvar J, eds. Dializno zdravljenje. Ljubljana, Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika Klinični center; 2004. p 245-54.
5. Soundararajan R, Golper TA. Medical management of the dialysis patients undergoing surgery. *Up To Date* 2007; version 15.3, august 2007.

## **AVTOTRANSFUZIJE V SLOVENIJI**

### **AUTOLOGOUS BLOOD TRANSFUSION IN SLOVENIA**

Vera Urlep Šalinović

#### **Izvleček**

**Izhodišča:** Da bi povečali varnost pri zdravljenju s krvjo in zmanjšali porabo homologne krvi, se poslužujemo različnih oblik avtotransfuzij, pri katerih je dajalec in prejemnik krvi ista oseba. Avtotransfuzija je najvarnejši način zdravljenja s krvjo. Predoperativna avtotransfuzija (PAT) je primerna za bolnike z načrtovano operacijo. Zbiranje avtologne krvi pred operacijo se izvaja v transfuzijskih ustanovah, kjer je potrebno dobro sodelovanje med klinikom in transfuziologom.

**Bolniki in metode:** V retrospektivni analizi za obdobje 2000 - 2006 so predstavljeni slovenski bolniki v postopku PAT. Kri so dajali na ZTM ali najbližjih oddelkih za transfuzijsko medicino. Ob prvem dajanju so prejeli pripravek železa. Odvzeto kri na nekaterih ustanovah predelajo v koncentrirane eritrocite v ohranitveni tekočini SAGM in svežo zmrznjeno plazmo, drugi jo hranijo do uporabe kot polno konzervirano kri. Odvzeta kri je testirana na kazalce bolezni, ki se prenašajo s krvjo.

**Rezultati:** Iz podatkov IS DATEC in ročno vodenih evidenc o PAT v obdobju od januarja 2000 do vključno decembra 2006 smo v vseh transfuzijskih ustanovah v Sloveniji zabeležili 13293 sprejemov bolnikov za PAT, odklonjenih je bilo 2249 (16,9 %). Merila za odvzem krvi je izpolnilo 10944 bolnikov (83,1 %). Za bolnike smo izdali 10245 enot krvi, kar je 1,7 % vseh izdanih enot. Zapadlo je 605 (6,3 %) enot krvi.

**Zaključek:** Iz analize zbranih podatkov sklepamo, da imamo še veliko možnosti za PAT. Zbrana kri je racionalno izkoriščena, saj je delež zapadle krvi nizek. Ob dobrem sodelovanju klinikov in transfuziologov je zapadlost avtologne krvi minimalna.

**Ključne besede:** avtotransfuzija, predoperativna avtotransfuzija, načrtovana operacija, varnost, indikacije

#### **Abstract**

**Background:** To diminish the risks and reduce the use of homologous blood transfusion for elective surgery, various methods of autologous blood collection are applied. The donor and the recipient is the same person. Autologous blood transfusion is the safest way for blood transfusion. Preoperative autologous blood transfusion is suitable for patients prior to elective surgery. Preoperative autologous blood collection is performed at transfusion institutions where good collaboration between clinician and transfusionist is necessary.

**Patients and methods:** The retrospective analysis presents Slovene patients with preoperative autologous blood transfusion in the period between 2000 and 2006. The patients donated blood at the Ljubljana Blood Transfusion Centre or the nearest hospital's transfusion department. On first donation, supplementation iron is administered. In some transfusion institutions the donated blood is prepared in blood components - erythrocytes concentrates in SAGM and fresh frozen plasma, in others it is stored as whole blood until further use. The donated blood is tested for markers of transfusion transmitted diseases.

**Results:** The data on PAT in the 2000-2006 period were collected from IS DATEC and manually at all transfusion institutions in Slovenia. In this period 13,293 patients were admitted and 2249 (16.9 %) were refused due to health reasons. From among these, 10,944 (83.1 %) fulfilled the criteria for blood donation. For the patients, 10,245 units of blood were issued, representing 1.7 % of all issued units. From the collected blood, 605 (6.3 %) units were discarded.

**Conclusions:** From the data analysed we can conclude that many possibilities for PAT remain open in our country. The collected blood is used rationally because the percentage of discarded blood is low. A minimum amount of autologous blood is discarded due to the good collaboration between clinician and transfusionist.

**Key words:** autologous blood transfusion, preoperative autologous blood transfusion, elective surgery, safety, indications

## Uvod

V 80. letih prejšnjega stoletja so nova spoznanja o tveganju prenosa okužbe z virusom HIV s transfuzijo homologne krvi povečala zanimanje zdravnikov in bolnikov za avtotransfuzijo (AT), ki je najvarnejša oblika zdravljenja s krvjo. Pri AT je dajalec in prejemnik krvi ista oseba in pomeni postopek zbiranja in konzerviranja krvi ali krvnih komponent bolnika pred, med ali po operaciji (1-3). Avtotransfuzija ne prinaša koristi le bolniku, temveč povečuje tudi zaloge homologne krvi (4).

Z AT lahko preprečimo:

- prenos s krvjo prenosljivih bolezni (hepatitis B, C, HIV1/2, HTLV, Citomegalo virus, Epstein Barr virus, Creutzfeldt Jacobova bolezen ...);
- senzibilizacijo na eritrocitne, levkocitne, HLA, trombocitne antigene in antigene serumskih beljakovin;
- reakcijo presadka proti gostitelju (graft versus host disease);
- febrilno nehemolitično transfuzijsko reakcijo;
- alergične reakcije (1, 5, 6).

Čeprav je AT najvarnejši način zdravljenja s krvjo, tudi pri AT ni mogoče preprečiti vseh tveganj zdravljenja s krvjo. Ne moremo popolnoma preprečiti administrativnih napak in z njimi povezanih hemolitičnih zapletov, volumnske preobremenitve krvnega obtoka in bakterijske kontaminacije, niti zapletov, ki so povzročeni z metaboliti konzervirane krvi, kot so intoksikacija s citratom, hiperkalemija, mikroagregati, mehčalci plastike in različne vazoaktivne snovi (7 - 10).

Avtotransfuzijo najpogosteje uporabljamo pri ortopedskih, uroloških, žilnih, ginekoloških, kardiokirurških in otorinolaringoloških bolnikih. Prav zaradi številnih prednosti bi AT morala postati sestavni del vsake večje operacije (2, 11,12).

## Metode zbiranja avtologne krvi

Kri za AT zbiramo:

- na transfuzijskih ustanovah, 4 do 5 tednov pred operacijo - predoperativna avtotransfuzija (PAT);

- neposredno pred operacijo; odvzeto kri nadomestimo z elektrolitskimi ali koloidnimi raztopinami – akutna normovolemična hemodilucija (ANH);
- z aspiriranjem sterilne krvi iz operativnega polja med operacijo s pomočjo naprave (angl. cell saver), v kateri kri operemo in jo vrnemo bolniku - intraoperativna avtotransfuzija (IOAT);
- do 6 ur po operaciji iz sterilne operativne rane v posebne zbiralnike – pooperativna avtotransfuzija (POAT) (1).

Odločitev za metodo AT ali kombinacijo različnih metod AT je odvisna od kirurškega posega, bolnikovega zdravstvenega stanja in tehnoloških zmožnosti (8). V razpredelnici 1 so prikazane najpogostejše metode AT in njihove kombinacije pri različnih operativnih posegih.

**Razpredelnica 1:** Vrsta operacije in metode avtotransfuzije

**Table 1:** Operation procedure and method of autologous blood transfusion

Vrsta operacije	Metode avtotransfuzije			
	Methods of autologous blood transfusion			
Operation procedure	PAT	ANH	IOAT	POAT
Premostitev koronarnih žil	da	da	da	da
Coronary artery bypass	yes	yes	yes	yes
Endoproteza kolka	da	da	da	da
Hip arthroplasty	yes	yes	yes	yes
Endoproteza kolena	da	da	da	da
Knee arthroplasty	yes	yes	yes	yes
Operacija hrbtenice	da	da	da	da
Surgery of backbone	yes	yes	yes	yes
Neurokirurške operacije	da	da	da	ne
Neurosurgery	yes	yes	yes	no
Operacije na jetrih	da	da*	da	ne
Liversurgery	yes	yes	yes	no
Radikalna prostatektomija	da	da*	da	ne
Radical prostatectomia	yes	yes	yes	no

Legenda: \* ni uporabna pri bolnikih z malignomom  
 Legende: \* not use in the patients with malignancy

**Predoperativna avtotransfuzija**

Ker predoperativno zbiranje lastne krvi sodi v transfuzijsko medicino, se bom omejila na PAT, ki je najpogosteje uporabljena metoda zbiranja avtologne krvi za načrtovane operacije, posebno pri ortopedskih bolnikih, predvidenih za artroplastiko kolka in kolena (12). Opravi se lahko celo pri otrocih, ki ne izpolnjujejo meril za odvzem krvi (starost več kot 10 let, teža več kot 40 kg) in mladostnikih, če jih ustrezno psihično pripravimo (1, 13). Program PAT izvaja jo transfuzijske ustanove s skladu z zakonodajo in veljavno strokovno doktrino ter z načeli zagotavljanja optimalne kakovosti odvzete krvi (14 - 16). Za PAT je pod določenimi pogoji primeren vsak bolnik, ki je sposoben za operativni poseg, za katerega se po MBOS-u (Maximal Blood Ordering Shedule) pričakuje zdravljenje s krvjo (8). Z dobro organizacijo in sodelovanjem kirurga, anesteziologa, osebnega zdravnika in transfuziologa se lahko vključi v program PAT več kot polovica bolnikov z načrtovano operacijo. Kljub temu se v Evropi



PAT uporablja le v 3,3 % (5). Poleg že omenjenih prednosti AT, se pri PAT 4- do 5-krat poveča aktivnost kostnega mozga, povečajo se zaloge homologne krvi, zanemarljivo pa ni niti aktivno sodelovanje bolnika pri zdravljenju (17 - 20). Pri bolnikih z redko krvno skupino ali številnimi aloprotitelesi je PAT najprimernejša. Zakon o preskrbi s krvjo v 24. Členu določa, da mora zdravnik bolnika, ki ga zdravi, opozoriti na možnost AT (14).

Pri načrtovanju in izvedbi PAT je izrednega pomena dobro sodelovanje med kliničnim oddelkom in transfuzijsko ustanovo. Lečeči zdravnik in medicinska sestra, ki sodelujeta v postopkih PAT, posredujeta bolniku prve informacije o možnosti zbiranja lastne krvi za operacijo (21). Bolnika seznanita s prednostmi in nevarnostmi avtotransfuzije ter možnostjo homologne transfuzije v primeru večje izgube krvi med operacijo. Lečeči zdravnik določi količino potrebne krvi za operacijo. Na transfuzijski ustanovi prejme bolnik vprašalnik o zdravstvenem stanju, ki ga izpolni s pomočjo medicinske sestre, in podpiše pristanek za odvzem krvi. Če otrok daje kri za AT, pristanek podpišejo starši (22, 23).

#### Izbira bolnikov

Merila za AT niso tako stroga kot za prostovoljne krvodajalce. Ni starostne omejitve za PAT oziroma je zdravniku prepuščena presoja o dajanju krvi po 70. letu starosti (1, 16). Najnižja sprejemljiva vrednost hemoglobina je 110g/l ali hematokrit 0,33. Za PAT niso primerni bolniki:

- s hudo anemijo in drugimi krvnimi boleznimi;
- z akutno bakterijsko okužbo in tveganjem za okužbo (trajni urinski kateter);
- okuženi z virusom hepatitisa B, hepatitisa C, HIV;
- s težjimi boleznimi srca in ožilja;
- ki prejemajo peroralno antikoagulantno zdravljenje (Marivarin, Sintrom, Marcoumar),
- z gastrointestinalnimi težavami;
- z nedavno prebolelim srčnim infarktom ali cerebrovaskularnim inzultom;
- z neurejeno arterijsko hipertenzijo;
- z malignomi (relativna kontraindikacija).

#### **Odvzem krvi za avtotransfuzijo**

Na osnovi zahteve operaterja, laboratorijskih preiskav, anamnestičnih podatkov in kratkega kliničnega pregleda zdravnik specialist transfuzijske medicine določi število predoperativnih odvzemov krvi in časovni presledek med odvzemi. Najkrajši presledek med dvema odvzemoma je pet dni. Zadnji odvzem krvi lahko opravimo najpozneje 3 dni pred operacijo. Običajno začne bolnik zbirati kri 3 do 4 tedne pred operacijo v enotenskih presledkih. Volumen odvzete krvi ne sme preseči 13 % celotnega krvnega volumna bolnika. Običajno bolniku odvezemo 450 ml krvi v ohranitveno tekočino, ki omogoča hranjenje krvi do 35 dni, ali pa odvzeto kri predelamo v koncentrirane eritrocite, ki jih hranimo v ohranitveni tekočini SAGM (Saline, Adenin, Glucose, Manitol), do 42 dni na + 2 do + 60C, in svežo zamrznjeno plazmo, ki jo lahko hranimo na manj kot - 30 0C do 2 leti (17, 21). Če bolnik potrebuje večjo količino krvi, se lahko opravi t.i. »žabji skok«, ki temelji na vračanju enot krvi s starejšim datumom odvzema in odvzemu 2 enot krvi pri enem obisku (22). Kri za AT ima posebno nalepko, ki se jasno razlikuje od homologne krvi in jo hranimo v optimalnih pogojih, ločeno od homologne krvi (1, 14-16). Po prvem odvzemu krvi priporočamo bolniku hrano, bogato z železom in beljako-

vinami; zdravnik mu predpiše pripravek železa (Legofer, Retafer), ki ga jemlje še po operaciji. Kri testiramo na označevalce bolezni, ki se prenašajo s krvjo. Po Pravilniku neuporabljene krvi PAT ni dovoljeno uporabiti za druge bolnike (14,16). Zapleti med odvzemom krvi se lahko pojavijo kot vazovagalna reakcija, aritmija, stenokardija, le izjemoma zastoj srca (8).

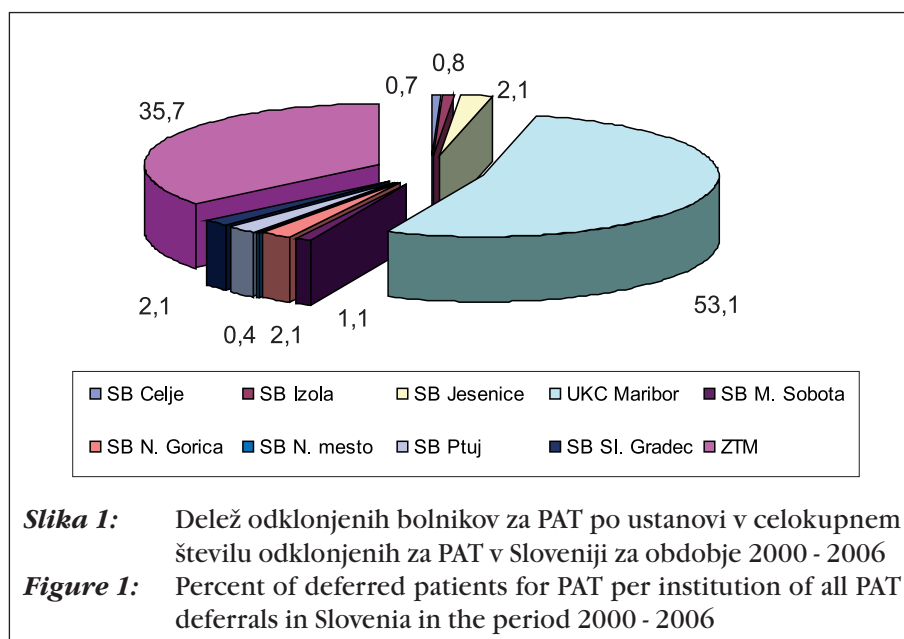
Pri transfuziji avtologne krvi lahko pride do neželenih učinkov, med katerimi so najhujše hemolitične reakcije zaradi administrativnih napak. V ZDA neželeni učinki, povezani z AT, predstavljajo 0,043 % vseh neželenih učinkov (24). V Kanadi je delež napak, ki so povezane z AT, kar 0,67 % (25).

### Bolniki in metode

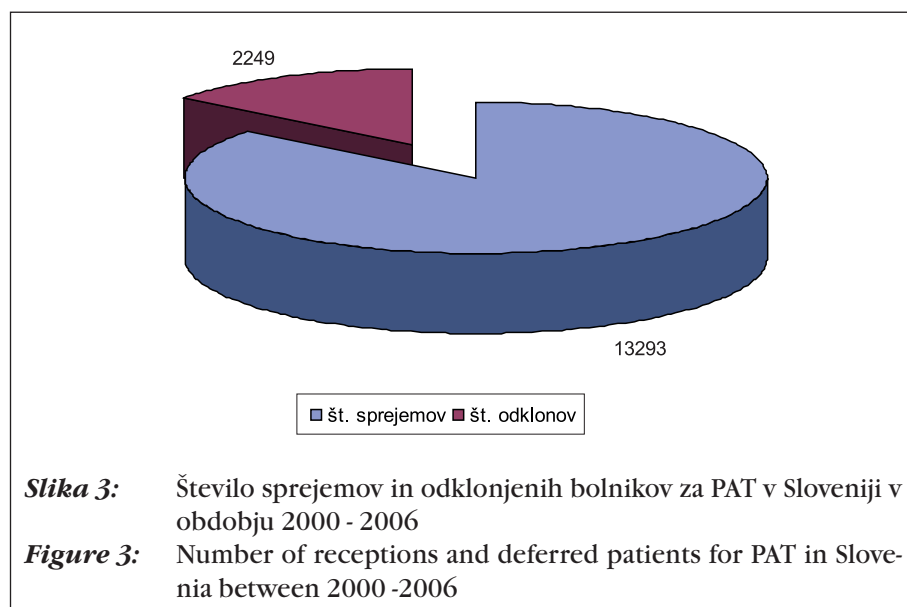
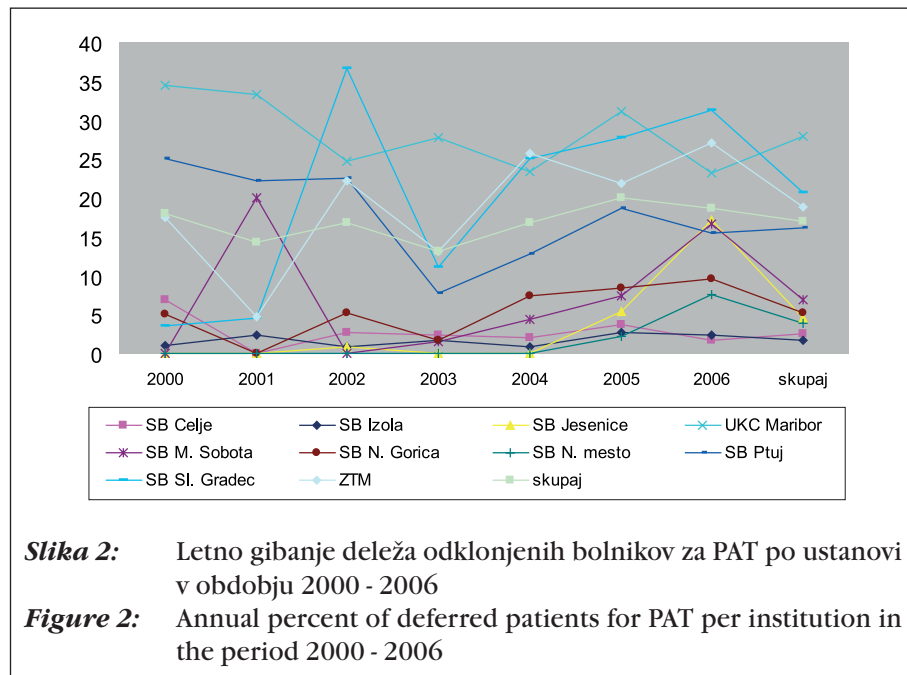
Avtologni odvzemi krvi predstavljajo pomemben delež v preskrbi z varno krvjo. V retrospektivni študiji smo zbrali podatke iz IS DATEC ter ročno vodenih zapisov o sprejemu, odklonu in odvzemu krvi bolnikom za PAT, o izdanih enotah homolognih eritrocitnih pripravkov in enotah avtologne krvi in avtolognih eritrocitnih pripravkov ter zapadlih enotah avtologne krvi na transfuzijski ustanovah v Sloveniji za obdobje 01.01. 2000 do 31.12. 2006. Pridobljeni podatki so statistično obdelani v računalniškem programu Excel. Na osnovi rezultatov bomo lahko izboljšali strategijo razvoja PAT in zdravstvenovzgojnega dela ter poenotili merila v transfuziološki službi.

### Rezultati

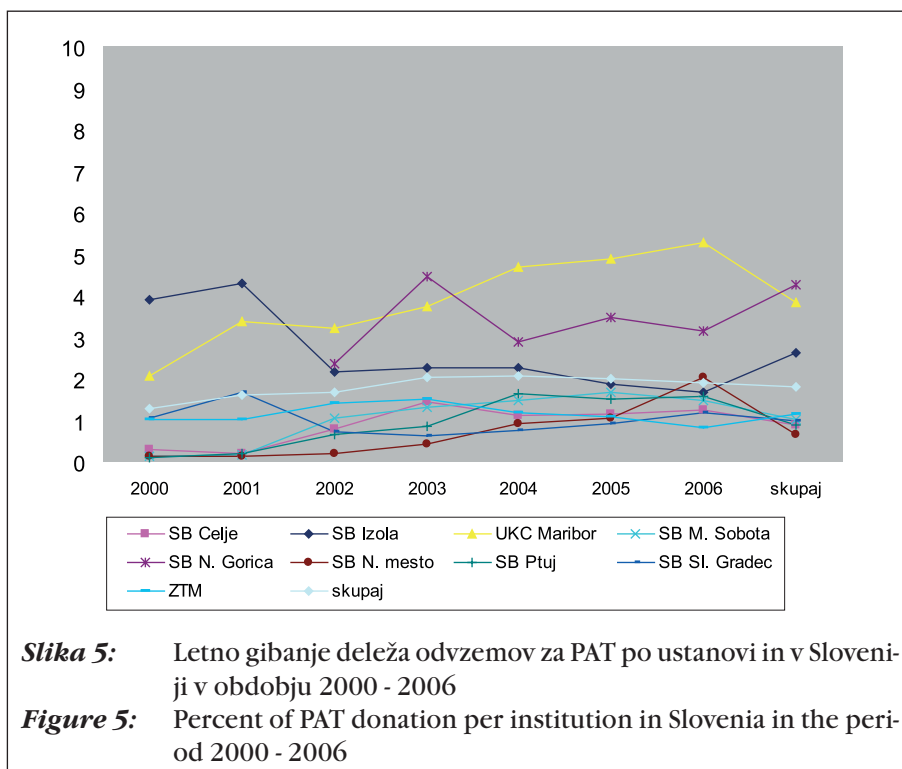
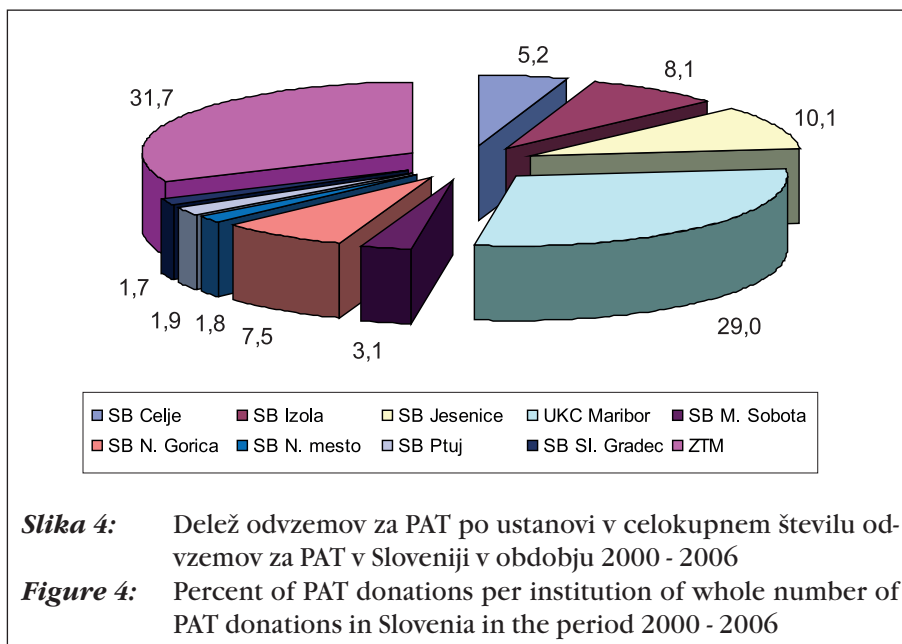
Na slovenskih transfuzijskih ustanovah smo v obdobju 2000 -2006 sprejeli skupno 13293 bolnikov za PAT; večinoma so bili to ortopedski bolniki, predvideni za vstavev endoproteze kolka ali kolena. Iz zdravstvenih razlogov za PAT ni bilo sposobnih 2249 (16,9 %) bolnikov. Največji (27,9 %) delež odklonjenih bolnikov smo zabeležili v Mariboru, kar v slovenskem merilu predstavlja 53,1 % vseh odklonov; sledita Slovenj Gradec z 20,7 % in ZTM z 18,8 %. Odkloni na ZTM predstavljajo 35,8 % vseh odklonov. Najmanjši delež odklonjenih bolnikov smo zabeležili v Izoli (1,7 %), sledijo Celje z 2,6 %, Novo mesto s 3,9 % in Jesenice s 4,6 % (Priloga A; slika 1, 2, 3).



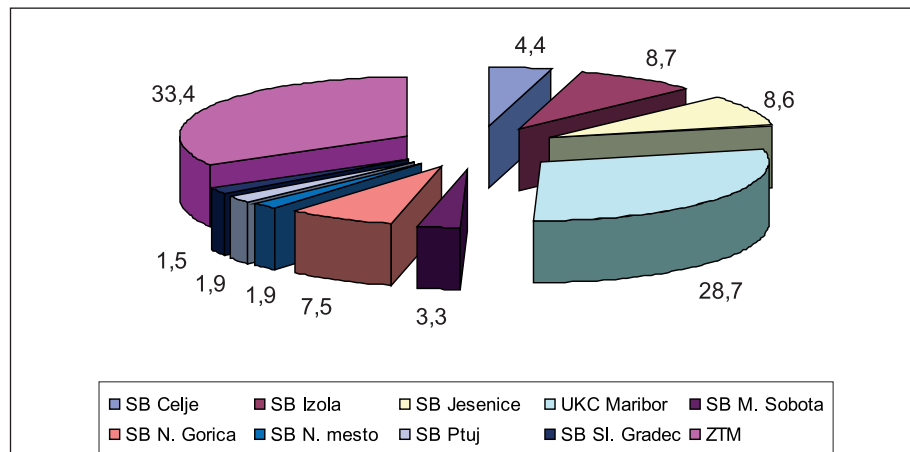




Zanimalo nas je, kolikšen delež odvzemov krvi predstavljajo PAT. Skupno smo zbrali 612 146 enot homologne in avtologne krvi, od tega 10944 (1,8 %) avtologne. V obdobju od 2000 do 2006 beležimo povečanje števila odvzemov PAT od 1202 (1,3 %) na 1605 (1,9 %), kar v Sloveniji predstavlja 33,5 odstotno povečanje. Izstopajoči delež PAT beležimo na Jesenicah (22,3 %) predvsem na račun maloštevilnih odvzemov krvi krvodajalcem v letih 2000, 2001 in 2004 ter odvzemov v letih 2002 - 2003, ko na transfuzijskem oddelku ni bilo odvzemov homologne krvi; sledita Nova Gorica s 4,2 % in Maribor s 3,8 %. Najmanjši delež odvzemov smo zabeležili v Novem mestu (0,7 %), sledita Celje in Ptuj z deležem po 0,9 %. V 7 -letnem obdobju je bil delež odvzemov na ZTM 31,7 %, sledita Maribor z 29,0 % in Jesenice z 10,1 % (Priloga B; slika 4, 5 ).

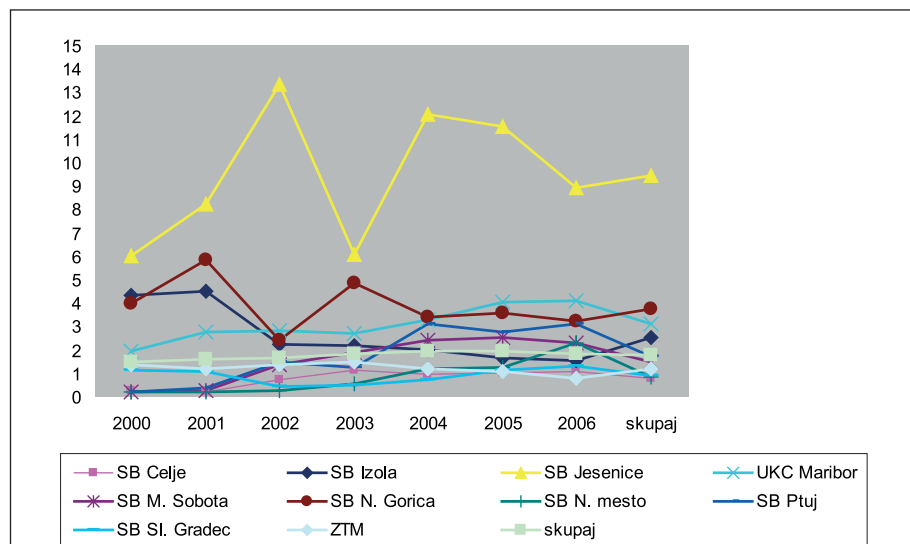


Od zbrane krvi smo na klinične oddelke izdali skupno 589 675 enot, med njimi 10 245 (1,7 %) PAT, največji delež izdanih PAT beležimo na Jesenicah (9,4 %), v Novi Gorici (3,7 %), Mariboru (3,1 %) in Izoli (2,5 %). Največji delež izdanih enot PAT v 7-letnem obdobju pripada ZTM 33,4 %, sledijo Maribor z 28,9 % in Izola z 8,7 % (Priloga C; slika 6, 7).



**Slika 6:** Delež izdanih enot za PAT po ustanovi v celokupnem številu izdanih enot za PATv Sloveniji v obdobju 2000 - 200.

**Figure 6:** Percent of issued PAT per institution of whole number of issued PAT in Slovenia in the period 2000 - 2006.

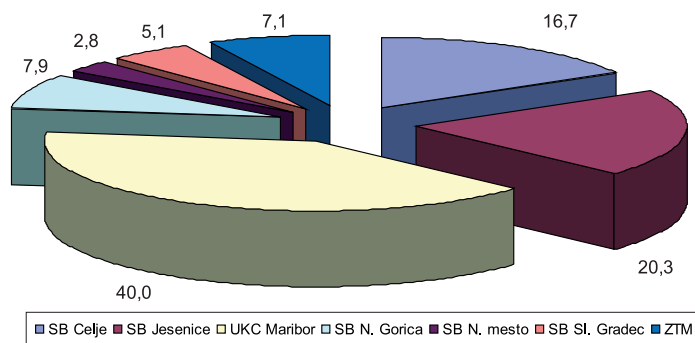


**Slika 7:** Letno gibanje deleža izdanih enot za PAT po ustanovi v obdobju 2000 - 2006

**Figure 7:** Annual percentage of issued PAT units per institution in the period 2000 - 2006

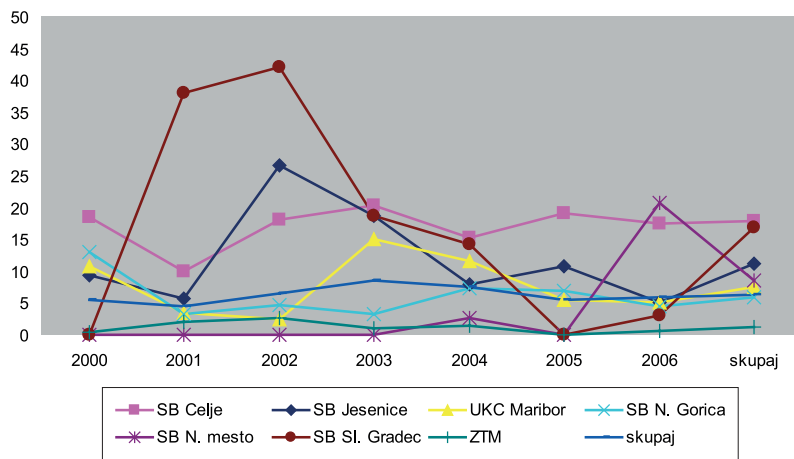
Žal nimamo podatkov, ali so bile vse izdane enote PAT tudi dane bolnikom.

V Izoli, Murski Soboti in na Ptujju ni zapadla niti ena enota krvi, saj so vso zbrano kri poslali v bolnišnice, kjer so bili bolniki operirani. V ostalih ustanovah je zbrane krvi skupno zapadlo 605 (6,3 %) enot krvi, največ krvi je zapadlo v Celju (17,9 %), sledijo Slovenj Gradec (16,8 %), Jesenice (11,1 %), Novo mesto (8,6 %) in Maribor (7,6 %). Na ZTM je zapadlo le 1,2 % krvi. V slovenskem merilu 40 - odstotni (242 enot) delež zapadle PAT pripada Mariboru, sledita Jesenice z 20,3 % (123 enote) in Celje z 16,7 % (101 enot) (Priloga D; slika 8, 9, 10).



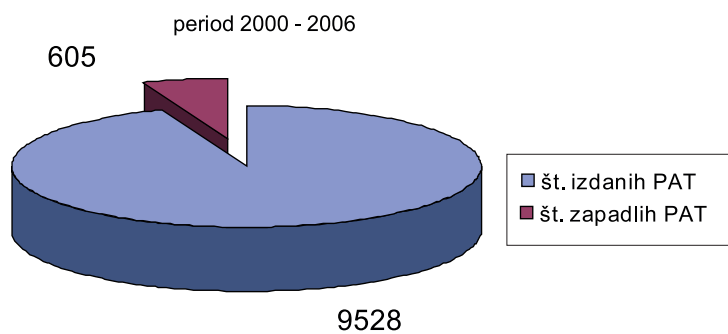
**Slika 8:** Delež zapadlih enot za PAT po ustanovi v celokupnem številu zapadlih enot za PAT v Sloveniji v obdobju 2000 - 2006.

**Figure 8:** Percent of discarded PAT units per institution of whole number of discarded PAT in Slovenia in the period 2000- 2006.



**Slika 9:** Letno gibanje deleža zapadlih enot za PAT po ustanovi v obdobju 2000 - 2006.

**Figure 9:** Annual percentage of discarded units of PAT per institution in the period 2000 - 2006.



**Slika 10:** Število zapadlih in izdanih enot za PAT v Sloveniji v obdobju 2000 - 2006.

**Figure 10:** Number of discarded and issued PAT units in Slovenia in the period 2000 - 2006.

## Razpravljanje

V 7 - letnem obdobju beležimo 13293 sprejemov predvsem ortopedskih bolnikov, ki bi v postopku PAT dali kri za načrtovano operacijo, vendar smo jih iz zdravstvenih razlogov odklonili 2249 (16,9 %). V Mariboru beležimo 1194 (27,9 %) odklonjenih bolnikov, kar je 53,1 % vseh odklonjenih bolnikov. Vzrok za tako velik delež odklonov je lahko prihod bolnikov na sprejem brez predhodnega kliničnega pregleda pri anesteziologu ali operaterju, ki bi odsvetoval PAT tistim, ki zanj ne izpolnjujejo meril in jim prihranil naporno pot do transfuzijske ustanove. V večino ostalih transfuzijskih ustanov so bolniki praviloma napoteni na PAT po presoji anestezista ali operaterja. Zaradi različnih pristopov v obravnavi bolnika za PAT v transfuzijskih ustanovah je potrebno poenotiti vsa merila in določiti klinično pot. Japonski avtorji so zabeležili v 19 - letnem obdobju (1987 - 2005) izmed 5305 prijavljenih odraslih bolnikov 173 (3,3 %) odklonov, izmed 314 otrok pa jih 7 (2,2 %) ni bilo sposobnih za PAT (26).

V vseh transfuzijskih ustanovah smo za 33,5 % povečali število odvzetih enot krvi od 1202 v letu 2000 na 1605 v letu 2006, kar predstavlja povečanje deleža PAT od skupnih odvzemov (homologni in avtologni) od 1,3 % na 1,8 %, medtem ko se je število odvzemov homologne krvi zmanjšalo od 92218 enot na 83049, oziroma za 10%. Progresivni porast odvzemov PAT beležimo v UKC Maribor od 2,1 % na 5,3 %, v Novem mestu od 0,1 % na 2,0 %, na Ptujju od 0,1 % na 1,6 %, v Murski Soboti od 0,1 % na 1,5 %, v Celju od 0,3 % na 1,2 %. V Izoli se je delež odvzemov zmanjšal od 3,9 % na 1,7 %, na ZTM od 1,0 % na 0,8 %. Na ZTM so opravili 42,6 % vseh odvzemov PAT v letu 2000, v letu 2006 le še 20,1 %; kar 80% odvzemov so opravili transfuzijski oddelki pri bolnišnicah, kar predstavlja velik napredek in korist za bolnike, saj bolnikom odvzamejo kri na najbližjem transfuzijskem oddelku. Gregorc in Strauch (2006) ugotavljata, da je obdobju 2001 - 2005 polovica kliničnih oddelkov UKC Ljubljana opustila program PAT. V evropskih državah je delež odvzemov krvi za PAT zelo različen in se giblje od 8,9 % v Italiji pa do minimalnega števila v Skandinaviji, v povprečju je 3,3 % (4,5). Slovenija je z deležem 1,9 % predoperativno zbrane avtologne krvi v sredini med evropskimi državami, kjer se zmanjšuje število PAT predvsem na račun uporabe drugih metod AT, kot so ANH in IOAT ter POAT (4,5,22). Na Oddelku za transfuziologijo in imunohematologijo UKC Maribor smo ugotovili, da so ortopedski bolniki v postopku PAT zbrali povprečno 1,7 enote krvi po bolniku in so v 10 % potrebovali homologno kri; z uporabo IOAT in POAT se je v letih 2004 - 2005 zmanjšala poraba homologne krvi za 50 % (17 - 20). Tudi v Novi Gorici je bilo v obdobju 1996 - 2000 povprečno odvzeto 1,7 enote krvi na bolnika (27). Gandini s sod. (1999) poroča, da je v 7 letnem obdobju 14,1 % starejših bolnikov poleg AT potrebovalo še homologno kri. V študiji na 3996 ortopedskih bolnikih z artroplastiko kolka in kolena poroča Rosencher s sod. značilno manjši delež okužb operativne rane (1 %) pri avtologni transfuziji kot pri homologni (4,2 %) (29).

V Sloveniji smo na klinične oddelke izdali 10245 enot avtologne krvi, kar predstavlja 1,7 % vseh izdanih enot, vendar je ta delež v transfuzijskih ustanovah zelo različen (Jesenice 9,4 %, Nova Gorica 3,7 %, Maribor 3,1 %). Na ZTM je bilo izdanih 3424 enot (33,4 %), na transfuzijskih oddelkih pa 6821 (66,6 %) enot. Slaba stran našega IS DATEC je, da nam ne omogoča sledljivosti; ne beležimo podatkov o danih transfuzijah. V ZDA se je PAT podobno kot v Evropi povečala zaradi strahu pred okužbo s HIV. V začetku so predvidevali 10 odstotni delež, pozneje se je delež zniževal v veliki meri zaradi velikega števila neuporabljenih enot krvi, kar PAT močno draži v primerjavi s homologno krvjo (6,

31). Pod predpostavko, da je izdana kri bila dana bolnikom, je zapadlost krvi pri nas 6,3 %, kar nas uvršča med države z nizko zapadlostjo PAT.

## **Zaključki**

Avtologna transfuzija ima številne prednosti s stališča večje varnosti, aktivne udeležbe bolnika pri zdravljenju in povečanja zaloge homologne krvi.

Iz zbranih podatkov o PAT v Sloveniji lahko sklepamo, da imamo še veliko možnosti za povečanje števila odvzemov krvi bolnikom. Na transfuzijskih ustanovah, v katerih je delež odvzemov za PAT majhen, je potrebno večjo pozornost posvetiti osveščanju zdravnikov in drugih zdravstvenih delavcev ter bolnikov in izboljšati organizacijske postopke.

Zaradi različnih pristopov v obravnavi bolnika za PAT v transfuzijskih ustanovah, je potrebno poenotiti vsa merila in pripraviti klinično pot.

Z merili za PAT je potrebno seznaniti osebne zdravnike, ki bi nam pomagali zmanjšati delež odklonjenih bolnikov. Ker je večina bolnikov v postopku PAT ortopedskih, ki so slabo gibljivi, bi tistim, ki ne izpolnjujejo meril za odzem krvi prihranili naporno pot do transfuzijske ustanove.

Da bi povečali varnost pri zdravljenju s krvjo, je potrebno vključiti še druge metode AT, pri katerih naj aktivno sodelujejo tudi transfuziologi.

## **Zahvala**

Iskrena hvala vsem predstojnikom in njihovim sodelavcem v transfuzijskih ustanovah za pomoč pri zbiranju podatkov o PAT.

## **LITERATURA**

1. American Association of Blood Banks: Autologous transfusion; In: Brecher ME (ed): Technical Manual. American Association of Blood Banks, 2005; 117-35.
2. Lukič L. Avtotransfuzija. Komponentna terapija s krvjo. 2. postdiplomski seminar zdravljenje s krvjo v kirurgiji - avtotransfuzija. Portorož, 1999; 15-7.
3. Goodnough LT. Acute normovolemic hemodilution. Vox Sang 2002; 83(Suppl. 1): 211-5.
4. Politis C, Richardson C. Autologous blood donation and transfusion in Europe. Vox Sang 2001; 81: 119-23.
5. Politis C, Richardson C. An update on predposit autologous blood donation and transfusion in Europe. Vox Sang 2004; 87: 105-8.
6. Segal JB, Guallar E, Powe NR. Autologous blood transfusion in the United States: clinical and nonclinical determination. Transfusion 2001; 41: 1539-46.
7. Buneta Skorup S, Balen S. Autologna transfuzija - za bolnika najsigurniji način transfuzijskega liječenja. Medicina 2005; 42: 169-73.
8. Linden Jv, Kruskall MS. Autologous blood: always safer? Transfusion 1997; 37: 455-6.
9. Toy PT, Strauss RG, Stehling LC et al. Prediposed autologous blood for elective surgery. A national multi-center study. N Engl J Med, 1987; 332: 517-20.
10. Silvergleid AJ. Preoperative autologous donation: what we have learned. Transfusion, 1991; 31: 99-100.
11. Čalija B. Autologna transfuzija. Bilt Transfuziol 2006; 52(2-39): 61-4.
12. Couvret C, Tricoche S, Baud A, Dabo B, Buchet S, Palud M, et al. The reduction of preoperative autologous blood donation for primary total hip or knee arthroplasty: the effect on subsequent transfusion rates. Anesth Analg 2002; 94: 815-23.
13. Dada A, Greinacher A. The feasibility of preoperative autologous blood donations in children. Klin Pediatr 1999, 211: 57-60.

14. Zakon o preskrbi s krvjo. Uradni list RS, št.104/2006.
15. Pravilnik o pogojih za pridobivanje lastne krvi, zbiranje posameznih vrst celic in krvne plazme. Uradni list RS, št.118/2003.
16. Council of Europe: Guide to preparation, use and quality assurance of blood components, 13th.ed. Strasbourg, Council of Europe Publishing, 2007; 179-82.
17. Urlep Šalinovič V, Bizjak B, Lokar L, Majcen Vivod B, Maračič I. Our experience with preoperative autologous blood transfusion in orthopedic patients. *Vox Sang* 2002; 83 (Suppl.2): 142.
18. Urlep Šalinovič V, Lokar L. Preoperative autologous blood donations reduce homologous blood transfusions in orthopedic surgery. VIII European congress. Abstract book; Istanbul, July 5-9, 2003; 123.
19. Urlep Šalinovič V, Lokar L. Autologous blood transfusion in orthopedic patients. Book of abstracts II. Congress of Macedonian Society of Transfusion Medicine, Ohrid, 2004. *Mak Med Pregled* 2004; 58 (supl 63): 114-5.
20. Lokar L, Urlep Šalinovič V, Maračič I, Majcen Vivod B, Bizjak B, Leber P. Preoperative autologous blood donations in orthopedic patients in teaching hospital Maribor. *Bilt Transfuziol* 2006; 52 (2-39): 121.
21. Miglič Sršen M. Osveščenost dajalcev za avtologni odvzem na Zavodu za transfuzijsko medicino v Ljubljani. Diplomsko delo. Maribor: Visoka zdravstvena šola, 2003.
22. Gregorc C, Strauch A. Predoperativni odvzem krvi za avtotransfuzijo na Zavodu za transfuzijsko medicino. *Obzor Zdr N* 2006; 40: 205-14.
23. Pravilnik o zbiranju, pripravi, shranjevanju, razdeljevanju in prevozu krvi in krvnih komponent. Uradni list RS, št. 9/2007.
24. Domen RE. Adverse reactions associated with autologous blood transfusion: evaluation and incidence at large academic hospital. *autologous blood donation. Transfusion* 1998; 38: 301-6.
25. Goldman M, Rémy-Prince S, Trépanier A, Décary F. Autologous donations error rates in Canada. *Transfusion* 1997; 37: 523-7.
26. Tasaki T, Ohto H. Nineteen years of experience with autotransfusion for elective surgery in children: more troublesome than we expected. *Transfusion* 2007; 47: 1503-9.
27. Černe-Zavadlav J, Mihelič Ž, Plahuta A. Delež avtologne krvi na ortopedskem oddelku SBG v petletnem obdobju (1996-2000). *Zdrav Vestn* 2002; 71: 215-8.
28. Gandini G, Franchini M, Bertuzzo B, Olzer D, Crocco I, De Gironcolli M, et al. Preoperative autologous blood donation by 1073 elderly patients undergoing elective surgery: a safe and effective practice. *Transfusion* 1999; 39: 174-8.
29. Rosencher N, Kerckamp HEM, Macheras G, Munuera LM, Menichella G, Barton DM, et al. Orthopedic Surgery Transfusion Hemoglobin European Overview (OSTHEO) study: blood management in elective knee and hip arthroplasty in Europe. *Transfusion* 2003; 43: 459-69
30. Brecher ME, Goodnought LT. The rise and the fall of preoperative autologous blood donation. *Transfusion* 2002; 42: 1618-22.
31. Thomas MJG, Gillon J, Desmond MJ. Preoperative autologous donation. *Transfusion*, 1996; 36: 633-9.

PRILOGA A

**Razpredelnica 1:** Število sprejemov, število in delež odklonjenih bolnikov za PAT v obdobju 2000 - 2006  
**Table 1:** Number of receptions, number and percent of deferred patients for PAT in the period 2000 - 2006

Ustanova (Institution)	Leto (Year)	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	Skupaj Total
<b>SB Celje - General hospital</b>									
Št. sprejemov (N of receptions)		29	20	74	131	101	109	114	578
Št. odklonov (N of deferred patients)		2	0	2	3	2	4	2	15
% odklonov (% of deferred patients)		6,9	0	2,7	2,3	2,0	3,7	1,8	2,6
<b>SB Izola - General hospital</b>									
Št. sprejemov (N of receptions)		206	213	217	114	118	109	167	1144
Št. odklonov (N of deferred patients)		2	5	2	2	1	3	4	19
% odklonov (% of deferred patients)		1,0	2,3	0,9	1,8	0,8	2,8	2,4	1,7
<b>SB Jesenice - General hospital</b>									
Št. sprejemov (N of receptions)		60	76	129	128	242	207	210	1052
Št. odklonov (N of deferred patients)		0	0	1	0	0	11	36	48
% odklonov (% of deferred patients)		0	0	0,8	0	0	5,3	17,1	4,6
<b>UKC Maribor - University clinical centre</b>									
Št. sprejemov (N of receptions)		429	567	503	515	700	815	747	4276
Št. odklonov (N of deferred patients)		148	189	124	143	164	253	173	1194
% odklonov (% of deferred patients)		34,5	33,3	24,7	27,8	23,4	31,0	23,2	27,9
<b>SB M. Sobota - General hospital</b>									
Št. sprejemov (N of receptions)		7	10	51	63	69	81	78	359
Št. odklonov (N of deferred patients)		0	2	0	1	3	6	13	25
% odklonov (% of deferred patients)		0	20,0	0	1,6	4,3	7,4	16,7	7,0
<b>SB N. Gorica - General hospital</b>									
Št. sprejemov (N of receptions)		99	105	114	186	136	143	126	909
Št. odklonov (N of deferred patients)		5	0	6	3	10	12	12	48
% odklonov (% of deferred patients)		5,1	0	5,3	1,6	7,4	8,4	9,5	5,3
<b>SB N. Mesto - General hospital</b>									
Št. sprejemov (N of receptions)		6	6	9	18	40	45	106	230
Št. odklonov (N of deferred patients)		0	0	0	0	0	1	8	9
% odklonov (% of deferred patients)		0	0	0	0	0	2,2	7,5	3,9
<b>SB Ptuj - General hospital</b>									
Št. sprejemov (N of receptions)		4	9	31	26	55	59	58	242
Št. odklonov (N of deferred patients)		1	2	7	2	7	11	9	39
% odklonov (% of deferred patients)		25,0	22,2	22,6	7,7	12,7	18,6	15,5	16,1
<b>SB Sl. Gradec - General hospital</b>									
Št. sprejemov (N of receptions)		28	44	30	18	28	36	48	232
Št. odklonov (N of deferred patients)		1	2	11	2	7	10	15	48
% odklonov (% of deferred patients)		3,6	4,5	36,7	11,1	25,0	27,8	31,3	20,7
<b>ZTM Ljubljana - Blood transfusion centre</b>									
Št. sprejemov (N of receptions)		621	519	757	723	650	560	441	4271
Št. odklonov (N of deferred patients)		109	24	168	95	167	122	119	804
% odklonov (% of deferred patients)		17,6	4,6	22,2	13,1	25,7	21,8	27,0	18,8
<b>Skupaj Total</b>									
Št. sprejemov (N of receptions)		1489	1569	1915	1922	2139	2164	2095	13293
Št. odklonov (N of deferred patients)		268	224	321	251	361	433	391	2249
% odklonov (% of deferred patients)		18,0	14,3	16,8	13,1	16,9	20,0	18,7	16,9



PRILOGA B

**Razpredelnica 2:** Število odvzemov homologne krvi, število ter delež odvzemov za PAT v Sloveniji v obdobju 2000 - 2006

**Table 2:** Number of homologous donations, number and percent donations of PAT in Slovenia in the period 2000 - 2006

Ustanova (Institution)	Leto (Year)	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	Skupaj Total
<b>SB Celje - General hospital</b>									
Št. odvzemov homologne krvi (N of homologous donations)		9380	9704	9103	8853	8980	9080	9141	64241
Št. odvzemov PAT (N of donations of PAT)		27	20	72	128	99	105	114	565
% ovzemov PAT (% of donations of PAT)		0,3	0,2	0,8	1,4	1,1	1,2	1,2	0,9
<b>SB Izola - General hospital</b>									
Št. odvzemov homologne krvi (N of homologous donations)		4930	4787	4829	4563	4769	4852	5008	33738
Št. odvzemov PAT (N of donations of PAT)		193	206	105	103	108	90	84	889
% ovzemov PAT (% of donations of PAT)		3,9	4,3	2,2	2,3	2,3	1,9	1,7	2,6
<b>SB Jesenice - General hospital</b>									
Št. odvzemov homologne krvi (N of homologous donations)		719	409	0	0	312	1310	2214	4964
Št. odvzemov PAT (N of donations of PAT)		64	176	128	128	242	196	174	1108
% ovzemov PAT (% of donations of PAT)		8,9	43,0			77,6	15,0	7,9	22,3
<b>UKC Maribor - University clinical centre</b>									
Št. odvzemov homologne krvi (N of homologous donations)		13055	11746	12428	11706	11414	11535	10874	82758
Št. odvzemov PAT (N of donations of PAT)		271	395	401	438	536	562	574	3177
% ovzemov PAT (% of donations of PAT)		2,1	3,4	3,2	3,7	4,7	4,9	5,3	3,8
<b>SB M. Sobota - General hospital</b>									
Št. odvzemov homologne krvi (N of homologous donations)		5078	4752	4927	4714	4457	4501	4432	32861
Št. odvzemov PAT (N of donations of PAT)		7	8	51	62	66	75	65	334
% ovzemov PAT (% of donations of PAT)		0,1	0,2	1,0	1,3	1,5	1,7	1,5	1,0
<b>SB N. Gorica - General hospital</b>									
Št. odvzemov homologne krvi (N of homologous donations)		0	0	3678	4050	4240	3708	3605	19281
Št. odvzemov PAT (N of donations of PAT)		92	95	87	181	122	129	113	819
% ovzemov PAT (% of donations of PAT)				2,4	4,5	2,9	3,5	3,1	4,2
<b>SB N. Mesto - General hospital</b>									
Št. odvzemov homologne krvi (N of homologous donations)		4755	4587	4822	4147	4179	4087	3798	30375
Št. odvzemov PAT (N of donations of PAT)		6	6	9	18	39	43	77	198
% ovzemov PAT (% of donations of PAT)		0,1	0,1	0,2	0,4	0,9	1,1	2,0	0,7
<b>SB Ptuj - General hospital</b>									
Št. odvzemov homologne krvi (N of homologous donations)		3614	3535	3691	2782	2914	3195	3113	22844
Št. odvzemov PAT (N of donations of PAT)		3	7	24	24	48	48	49	203
% ovzemov PAT (% of donations of PAT)		0,1	0,2	0,7	0,9	1,6	1,5	1,6	0,9
<b>SB Sl. Gradec - General hospital</b>									
Št. odvzemov homologne krvi (N of homologous donations)		2566	2496	2613	2586	2776	2789	2816	18642
Št. odvzemov PAT (N of donations of PAT)		27	42	19	16	21	26	33	184
% ovzemov PAT (% of donations of PAT)		1,1	1,7	0,7	0,6	0,8	0,9	1,2	1,0
<b>ZTM Ljubljana - Blood transfusion centre</b>									
Št. odvzemov homologne krvi (N of homologous donations)		50023	48341	42161	41308	41029	39927	39653	302442
Št. odvzemov PAT (N of donations of PAT)		512	495	589	628	483	438	322	3467
% ovzemov PAT (% of donations of PAT)		1,0	1,0	1,4	1,5	1,2	1,1	0,8	1,1
<b>Skupaj Total</b>									
Št. odvzemov homologne krvi (N of homologous donations)		<b>94120</b>	<b>90357</b>	<b>87986</b>	<b>84915</b>	<b>85153</b>	<b>85140</b>	<b>84654</b>	<b>612146</b>
Št. odvzemov PAT (N of donations of PAT)		<b>1202</b>	<b>1450</b>	<b>1485</b>	<b>1726</b>	<b>1764</b>	<b>1712</b>	<b>1605</b>	<b>10944</b>
% ovzemov PAT (% of donations of PAT)		<b>1,3</b>	<b>1,6</b>	<b>1,7</b>	<b>2,0</b>	<b>2,1</b>	<b>2,0</b>	<b>1,9</b>	<b>1,8</b>

PRILOGA C

**Razpredelnica 3:** Število izdanih enot koncentriranih eritrocitov (homologni in avtologni), število in delež izdanih PAT po ustanovi in v Sloveniji v obdobju 2000 - 2006

**Table 3:** Number of issued units of RBC (homologous in autologous), number and percent issued PAT per institution and in Slovenia in the period 2000 - 2006

Ustanova (Institution)	Leto (Year)	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	Skupaj Total
<b>SB Celje - General hospital</b>									
Št. izdanih enot KE (N of issued RBC units)		8848	9090	8463	8991	8770	8351	8427	60940
Št. izdanih enot AT (N of issued AT)		22	18	58	101	83	83	90	455
% izdanih enot AT (% of issued AT)		0,2	0,2	0,7	1,1	0,9	1,0	1,1	0,7
<b>SB Izola - General hospital</b>									
Št. izdanih enot KE (N of issued RBC units)		4512	4580	4801	4794	5478	5481	5618	35264
Št. izdanih enot AT (N of issued AT)		193	206	105	103	108	90	84	889
% izdanih enot AT (% of issued AT)		4,3	4,5	2,2	2,1	2,0	1,6	1,5	2,5
<b>SB Jesenice - General hospital</b>									
Št. enot KE (N of RBC units)		901	807	705	1719	1850	1518	1850	9350
Št. izdanih enot AT (N of issued AT)		54	66	94	104	223	175	165	881
% izdanih enot AT (% of issued AT)		6,0	8,2	13,3	6,1	12,1	11,5	8,9	9,4
<b>UKC Maribor - University clinical centre</b>									
Št. izdanih enot KE (N of issued RBC units)		13197	13758	13872	13952	14497	13174	13373	95823
Št. izdanih enot AT (N of issued AT)		251	378	391	372	474	531	545	2942
% izdanih enot AT (% of issued AT)		1,9	2,7	2,8	2,7	3,3	4,0	4,1	3,1
<b>SB M. Sobota - General hospital</b>									
Št. izdanih enot KE (N of issued RBC units)		3635	3700	3736	3306	2760	3012	2886	23035
Št. izdanih enot AT (N of issued AT)		7	8	51	62	66	75	65	334
% izdanih enot AT (% of issued AT)		0,2	0,2	1,4	1,9	2,4	2,5	2,3	1,4
<b>SB N. Gorica - General hospital</b>									
Št. izdanih enot KE (N of issued RBC units)		2025	1579	3508	3607	3348	3386	3406	20859
Št. izdanih enot AT (N of issued AT)		80	92	83	175	113	120	108	771
% izdanih enot AT (% of issued AT)		4,0	5,8	2,4	4,9	3,4	3,5	3,2	3,7
<b>SB N. Mesto - General hospital</b>									
Št. izdanih enot KE (N of issued RBC units)		3609	3791	3711	3540	3417	3542	3366	24976
Št. izdanih enot AT (N of issued AT)		6	6	9	18	39	43	77	198
% izdanih enot AT (% of issued AT)		0,2	0,2	0,2	0,5	1,1	1,2	2,3	0,8
<b>SB Ptuj - General hospital</b>									
Št. izdanih enot KE (N of issued RBC units)		1826	1724	1666	1655	1566	1773	1605	11815
Št. izdanih enot AT (N of issued AT)		3	6	24	20	48	48	49	198
% izdanih enot AT (% of issued AT)		0,2	0,3	1,4	1,2	3,1	2,7	3,1	1,7
<b>SB SI. Gradec - General hospital</b>									
Št. izdanih enot KE (N of issued RBC units)		2443	2440	2660	2684	2648	2380	2541	17796
Št. izdanih enot AT (N of issued AT)		27	26	11	13	18	26	32	153
% izdanih enot AT (% of issued AT)		1,1	1,1	0,4	0,5	0,7	1,1	1,3	0,9
<b>ZTM Ljubljana - Blood transfusion centre</b>									
Št. izdanih enot KE (N of issued RBC units)		38863	41581	42053	42599	41736	41654	41331	289817
Št. izdanih enot AT (N of issued AT)		510	485	574	621	476	438	320	3424
% izdanih enot AT (% of issued AT)		1,3	1,2	1,4	1,5	1,1	1,1	0,8	1,2
<b>Skupaj Total</b>									
Št. izdanih enot KE (N of issued RBC units)		<b>79859</b>	<b>83050</b>	<b>85168</b>	<b>87531</b>	<b>86073</b>	<b>84408</b>	<b>84403</b>	<b>589675</b>
Št. izdanih enot AT (N of issued AT)		<b>1153</b>	<b>1291</b>	<b>1400</b>	<b>1589</b>	<b>1648</b>	<b>1629</b>	<b>1535</b>	<b>10245</b>
% izdanih enot AT (% of issued AT)		<b>1,4</b>	<b>1,6</b>	<b>1,6</b>	<b>1,8</b>	<b>1,9</b>	<b>1,9</b>	<b>1,8</b>	<b>1,7</b>

PRILOGA D

**Razpredelnica 4:** Število odvzemov, število ter delež zapadlih enot PAT po ustanovi in v Sloveniji v obdobju 2000 - 2006

**Table 4:** Number of donations, number and percent of discarded PAT units per institution and in Slovenia in the period 2000 - 2006

Ustanova (Institution)	Leto (Year)	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	Skupaj Total
<b>SB Celje - General hospital</b>									
Št. odvzemov (Nof donations)		27	20	72	128	99	105	114	565
Št. zapadlih enot PAT (N of discarded PAT units)		5	2	13	26	15	20	20	101
% zapadlih enot PAT (% N of discarded PAT units)		18,5	10,0	18,1	20,3	15,2	19,0	17,5	17,9
<b>SB Jesenice - General hospital</b>									
Št. odvzemov (Nof donations)		64	176	128	128	242	196	174	1108
Št. zapadlih enot PAT (N of discarded PAT units)		6	10	34	24	19	21	9	123
% zapadlih enot PAT (% N of discarded PAT units)		9,4	5,7	26,6	18,8	7,9	10,7	5,2	11,1
<b>UKC Maribor - University clinical centre</b>									
Št. odvzemov (Nof donations)		281	395	401	438	536	562	574	3187
Št. zapadlih enot PAT (N of discarded PAT units)		30	14	10	66	62	31	29	242
% zapadlih enot PAT (% N of discarded PAT units)		10,7	3,5	2,5	15,1	11,6	5,5	5,1	7,6
<b>SB N. Gorica - General hospital</b>									
Št. odvzemov (Nof donations)		92	95	87	181	122	129	113	819
Št. zapadlih enot PAT (N of discarded PAT units)		12	3	4	6	9	9	5	48
% zapadlih enot PAT (% N of discarded PAT units)		13,0	3,2	4,6	3,3	7,4	7,0	4,4	5,9
<b>SB N. Mesto - General hospital</b>									
Št. odvzemov (Nof donations)		6	6	9	18	39	43	77	198
Št. zapadlih enot PAT (N of discarded PAT units)		0	0	0	0	1	0	16	17
% zapadlih enot PAT (% N of discarded PAT units)		0	0	0	0	2,6	0	20,8	8,6
<b>SB Sl. Gradec - General hospital</b>									
Št. odvzemov (Nof donations)		27	42	19	16	21	26	33	184
Št. zapadlih enot PAT (N of discarded PAT units)		0	16	8	3	3	0	1	31
% zapadlih enot PAT (% N of discarded PAT units)		0	38,1	42,1	18,8	14,3	0	3,0	16,8
<b>ZTM Ljubljana - Blood transfusion centre</b>									
Št. odvzemov (Nof donations)		512	495	589	628	483	438	322	3467
Št. zapadlih enot PAT (N of discarded PAT units)		2	10	15	7	7	0	2	43
% zapadlih enot PAT (% N of discarded PAT units)		0,4	2,0	2,5	1,1	1,4	0,0	0,6	1,2
<b>Skupaj Total</b>									
Št. odvzemov (Nof donations)		<b>982</b>	<b>1209</b>	<b>1233</b>	<b>1409</b>	<b>1443</b>	<b>1394</b>	<b>1293</b>	<b>8963</b>
Št. zapadlih enot PAT (N of discarded PAT units)		<b>50</b>	<b>53</b>	<b>71</b>	<b>106</b>	<b>101</b>	<b>61</b>	<b>62</b>	<b>504</b>
% zapadlih enot PAT (% N of discarded PAT units)		<b>5,1</b>	<b>4,4</b>	<b>5,8</b>	<b>7,5</b>	<b>7,0</b>	<b>4,4</b>	<b>4,8</b>	<b>5,6</b>

# **POMEN FARMAKOLOŠKIH SREDSTEV IN ANESTEZIOLOŠKIH TEHNIK PRI ZMANJŠANJU UPORABE ALOGENE TRANSFUZIJE**

## **SIGNIFICANCE OF PHARMACOLOGICAL DRUGS AND ANAESTHESIOLOGY TECHNIQUES IN THE REDUCTION OF ALLOGENEIC TRANSFUSIONS**

Maja Šoštarič

### **Izvleček**

V želji po zmanjšanju perioperativne krvavitve in zmanjšanju uporabe alogene transfuzije se že vrsto let uporabljajo antifibrinolitična zdravila. Ta zdravila imajo pomen predvsem pri operativnih posegih, pri katerih pride do fibrinolize - motnje v strjevanju krvi. V svetu se največ uporabljata traneksamična kislina in aprotinin. Iz kliničnih študij sledi, da je njihova uporaba smiselna pri operacijah na srcu, presaditvah jeter, večjih ortopedskih operacijah in pri nekaterih uroloških operacijah. Traneksamična kislina je cenejša, a tudi manj učinkovita kot aprotinin. Aprotinin je edino zdravilo iz skupine antifibrinolitičnih zdravil, ki ga je Food and Drug Administration v ZDA registrirala za preprečevanje pooperativne krvavitve po operacijah na srcu.

Tudi določene anesteziološke tehnike prispevajo k zmanjšanju perioperativne krvavitve in uporabe alogene krvi. To so: 1. področna anestezija; 2. vzdrževanje telesne temperature v normalnem območju; 3. nadzorovana hipotenzija; 4. akutna normovolemična hemodilucija; 5. optimalna uporaba kristaloidnih in koloidnih raztopin za nadomeščanje tekočin; 6. uporaba aparata za zbiranje krvi iz operativnega polja (cell saver). Katero tehniko bomo izbrali, je odvisno od operativnega posega, stanja bolnika in organizacijskih možnosti.

**Ključne besede:** perioperativna krvavitev, antifibrinolitična zdravila, anesteziološke tehnike;

### **Uvod**

Perioperativna krvavitev je največkrat vzrok za transfuzijo alogene krvi pri kirurških bolnikih (1). Zaradi novih spoznanj o neugodnih učinkih transfuzije tuje krvi na organizem, zaradi vedno večjega pomanjkanja krvi in ne nazadnje tudi zaradi cene (2) si zdravniki, ki sodelujejo pri kirurškem zdravljenju, prizadevajo racionalizirati porabo krvi v perioperativnem obdobju. Poleg predoperativne priprave bolnika lahko med operacijo s posebnimi kirurškimi in anesteziološkimi tehnikami ter z uporabo farmakoloških sredstev zmanjšamo krvavitev in s tem potebo po transfuziji. Pomembno je vedeti, da je za uspešno zmanjšanje uporabe alogene transfuzije pri kirurških bolnikih ključnega pomena večstranski (multimodalni) pristop, ki zahteva sodelovanje vsega medicinskega osebja, ki sodeluje pri zdravljenju, to so: kirurgi, anesteziologi, zdraviki v enoti za intenzivno zdravljenje, transfuziologi in medicinsko laboratorijsko osebje (3).

Uporaba farmakoloških sredstev in prilagoditev anesteziološke tehnike sta le kamenček v mozaiku celostnega pristopa h kirurškemu bolniku v želji za čim boljši pooperativni izid.

## **Pomen in uporaba farmakoloških sredstev**

Uporaba farmakoloških sredstev za zmanjšanje kirurške krvavitve se v praksi uporablja že vrsto let. Za zdravila iz skupine antifibrinolitikov: aprotinin, traneksamična kislina (TK) in epsilon aminokaproična kislina ( $\epsilon$  AKK); desmopresin in novejšo zdravilo rekombinantni faktor VIIa obstajajo študije, ki potrjujejo njihovo upravičeno uporabo pri velikih operativnih posegih, pri katerih se pričakuje velika izguba krvi, in pri bolnikih, ki imajo iz katerega koli razloga že pred operativnim posegom motnjo v sistemu strjevanja krvi.

## **Antifibrinolična zdravila**

Glede na način delovanja in kemično strukturo ločimo dve skupini antifibrinoličnih zdravil:

1. sintetične analoge aminokislina lizin in
2. zaviralce serinske proteaze (4).

Namenjeni so bolnikom, pri katerih pride zaradi kirurškega posega do motnje v sistemu strjevanja krvi – povečane fibrinolize. Posegi, pri katerih še posebej pogosto pride do fibrinolize, so srčne operacije z uporabo zunajtelesnega krvnega obtoka (ZTKO), jetrne presaditve, nekatere ortopedske in urološke operacije.

### **I. Sintetični analogi aminokislina lizin**

Traneksamična kislina in epsilon - aminokapronska kislina sta sintetična analoga lizina, ki delujeta v človeškem organizmu tako, da se povratno veže na plazminogen in preprečita pretvorbo plazminogena v plazmin. Tako se učvrstijo fibrinske strukture in nastane čvrst krvni strdek.

- Epsilon - aminokapronska kislina ( $\epsilon$  AKK) je cenejša kot TK, vendar tudi manj učinkovita. V Slovenji ni registrirana. Uporablja se predvsem pri srčnih operacijah (5, 6, 7), presaditvah jeter (8, 9, 10) in za določene ortopedske (11) in urološke posege (12). Priporočeni odmerek je 150 mg kg<sup>-1</sup> intravensko (i.v.) pred kirurškim rezom in nato med operacijo i.v. infuzija 15 mg kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup> oz. pri presaditvah jeter nižji odmerek 300 mg v i.v. infuziji.
- Traneksamična kislina (TK) je desetkrat bolj učinkovita kot  $\epsilon$  AKK in ima daljši razpolovni čas. V literaturi navajajo različne odmerke: 10 mg kg<sup>-1</sup> i.v. pred operacijo in nato 1 mg kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup> med operacijo; lahko se uporabi tudi večji enkratni odmerek 150 mg kg<sup>-1</sup>. Tako kot  $\epsilon$  AKK se tudi TK največ uporablja v srčni in jetrni kirurgiji in tudi v ortopediji (13) in pri operacijah prostate (14).

### Operacije na srcu

TK dokazano zmanjša krvavitev in porabo krvi pri srčnih operacijah (15, 16, 17). Vendar je manj učinkovita kot aprotinin, predvsem pri bolnikih z velikim tveganjem za pooperativno krvavitev. TK je bolj učinkovita, če bolnik dobi zdravilo pred pričetkom operacije za preprečitev motenj v strjevanju krvi in ne šele, ko že nastopi fibrinoliza (18, 19, 20). Ni dokazov, da bi zaradi uporabe TK prišlo do zapore obvodov venčnih arterij ali večje incidence ishemijske srčne mišice po operaciji (21).

### Presaditev jeter

Učinkovitost TK pri presaditvah jeter je zaradi pomanjkanja prospektivnih randomiziranih študij manj jasna. Predvsem se v študijah razlikujejo odmerki. Tako

uporabljajo nizke  $2 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$  (22) ali pa visoke odmerke  $10\text{--}40 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$  (10). Uporaba TK ne poveča nevarnosti tromboze jetrne arterije po presaditvi (23).

### Ortopedske operacije

Med ortopedsko operacijo spodnjih udov lahko pri bolnikih pride do motenj v strjevanju krvi zaradi fibrinolize. Do tega pride, ko popuščamo manšeto, ki je nameščena na stegnu in zagotavlja brezkrvno kirurško polje. Zaradi ishemije distalnega dela uda se v krvni obtok prične sproščati različni razgradni presnovki, ki povzročajo motnjo v strjevanju krvi. TK pri tej vrsti ortopedskih operacij zmanjša krvavitev. Prav tako kot pri operacijah na srcu je TK bolj učinkovita, če jo bolnik dobi pred operacijo (18, 24).

### Urološke operacije

Med operacijo prostate pride do sproščanja aktivatorja plazminogena iz prostate, kar privede do fibrinolize med samo operacijo. Kasneje po operaciji je povečana koncentracija aktivatorja plazminogena tudi v seču. Posledica tega je krvavitev med samo operacijo in hematurija po operaciji. Uporaba TK zmanjša krvavitev pri operacijah prostate kot tudi potrebo po transfuziji krvi (1, 25, 26).

## **2. Zaviralci serinskih proteaz**

Končni encim, ki nastane v fibrinolitični kaskadi, je plazmin, ki je po svoji strukturi serinska proteaza. Zato zaviralci serinskih proteaz delujejo zaviralno na fibrinolizo in zmanjšajo krvavitev. V to skupino prištevamo dve zdravili; najbolj znano je aprotinin, ki je nespecifičen zaviralec serinskih proteaz (27) in v Evropi manj znan nafamostat.

**Aprotinin** deluje zaviralno na različne serinske proteaze v plazmi: tripsin, kalikrein, plazmin, elastazo. Učinkovitost aprotinina se izraža v kalikreinskih zaviralnih enotah (kallikrein inhibitor units - KIU). V telesu se metabolizira v proksimalnih tubulih ledvic. Pri 0,5% bolnikov lahko povzroči alergično reakcijo. Alergična reakcija je pogostejša pri bolnikih, ki so večkrat izpostavljeni aprotininu; še zlasti, če je časovni presledek med odmerki manj kot 6 mesecev. Poleg antifibrinolitičnega učinka ugodno vpliva tudi na funkcijo trombocitov in ima protivnetni učinek (28). Obstajajo različni protokoli odmerjanja aprotinina. Najbolj znan je »Hammersmithov protokol«: pred kirurškim rezom 2 milijona KIU; nato  $500\,000 \text{ KIU h}^{-1}$  med operacijo. V nekaterih študijah so dokazali učinkovitost tudi pri 50% manjših odmerkih.

### Operacije na srcu

Učinkovitost aprotinina so ugotavljali v številnih kliničnih študijah. Ugotavljali so učinkovitost glede zmanjšane pooperativne krvavitve; zmanjšanja potrebe po alogenski transfuziji; pogostosti pooperativnih zapletov, predvsem zapore obvodov na venčnih arterijah in ishemije osrednjega živčevja. V študije so vključili tako bolnike z visokim in tudi bolnike z nizkim tveganjem za pooperativne krvavitve. Učinkovitost aprotinina so primerjali z drugimi antifibrinoliti in sicer z  $\epsilon$  AKK in TK. Študij ugotavljajo, da aprotinin zmanjša incidenco perioperativnih krvavitvev in porabo krvi pri vseh vrstah srčnih operacij; pri ponovnih operacijah in tudi pri bolnikih, ki so do operacije jemali antiagregacijska zdravila. Prav tako je smrtnost bolnikov manjša (16); manjša je tudi nevarnost za pooperativne ishemične zaplete v osrednjem živčevju (29). Zaradi bojzani, da bi lahko zaradi antifibrinolitičnega delovanja aprotinina prišlo do

zmanjšane prehodnosti obvodov na venčnih arterijah, so uporabi nasprotovali predvsem kirurgi. Vendar so študije dokazale, da incidenca pooperativne ishemije srčne mišice pri bolnikih, ki so dobili aprotinin, ni nič večja kot pri bolnikih, ki aprotinina niso dobili (30). Aprotinin je edini antifibrinolitik, ki ga je Food and Drug administration (FDA) v ZDA registrirala za zmanjšanje pooperativne krvavitve pri srčnih operacijah.

Leta 2006 so objavili rezultate dveh študij ki ugotavljata, da so imeli bolniki, ki so dobili aprotinin, bolj pogosto ledvično okvaro v pooperativnem obdobju (30, 31). Študiji sta bili deležni veliko razprav in tudi kritik. Kljub temu FDA svetuje, da se pri srčnih operacijah upoštevajo indikacije za aprotinin in opozarja na previdnost pri bolnikih, ki že imajo oslABLJENO delovanje ledvic, sladkornih bolnikih in bolnikih, ki prejemajo zdravila iz skupine zaviralcev sistema renin-angiotenzin-aldosteron.

#### *Jeterne operacije*

Podatki o uporabi aprotinina pri presaditvah jeter niso tako jasni kot pri srčnih operacijah, saj je kliničnih prospektivnih študij manj. Čeprav sta študiji (32, 33) dokazali manjšo potrebo po transfuziji pri presaditvah jeter, se aprotinin zaradi strahu pred arterijsko trombozo ne uporablja v vseh centrih, kjer presajajo jetra.

#### *Ortopedske in druge operacije*

Uporaba aprotinina pri ortopedskih operacijah zmanjša krvavitev in potrebo po transfuziji; še zlasti pri večjih ortopedskih posegih, ponovnih operacijah in pri bolnikih z velikim tveganjem za pooperativno krvavitev (34, 35). Verjetno je za ortopedske posege potrebno uporabiti višje odmerke kot so priporočeni v »Hammersmithovem protokolu«, in sicer: enkratni odmerek 4 milijone KIU in nato 1 milijon KIU h-1. Kljub večjim odmerkom pri bolnikih ni prišlo do trombemboličnih zapletov (35).

Aprotinin zmanjša krvavitev tudi pri drugih večjih kirurških posegih, pri katerih lahko pride do motenj v strjevanju krvi, in pri bolnikih z velikim tveganjem za pooperativno krvavitev (36, 37).

V primerjavi z ostalimi antifibrinolitiki je aprotinin razmeroma drago zdravilo, čeprav analiza celokupnih stroškov zdravljenja ne dokazuje dodatne obremenitve zaradi aprotinina (1).

**Nafamostat** v Sloveniji ni registrirano zdravilo. Ima podoben način delovanja kot aprotinin. Veliko se uporablja na Japonskem, kjer avtorji študij dokazujejo manjše krvavitve in manjšo porabo krvi v pooperativnem obdobju (38).

### **Prokoagulantna zdravila**

#### **I. Desmopresin**

Je sintetični analog vazopresina. Po i.v. aplikaciji ali aplikaciji preko nosne sluznice poveča koncentracijo faktorja VIII in Willebrandovega faktorja v krvi. Izboljša hemostazo pri lahki obliki hemofilije in stanjih z okrnjeno funkcijo trombocitov (Aspirin, dializni bolniki, bolniki z okvarjeno jetrno funkcijo). Čeprav so v nekaterih študijah dokazali, da je po operaciji na srcu krvavitev manjša pri bolnikih, ki so dobili desmopresin (39), pa študije, ki so ji sledile, tega



niso potrdile (4, 40). Obstaja celo večja nevarnost za ishemijo srčne mišice po operaciji (7). Verjetno je uporaba desmopresina upravičena pri bolnikih, ki imajo že pred operacijo motnjo v strjevanju krvi: lahka oblika hemofilije A, von Willebrandovo bolezen, dializni bolniki, bolniki z okvarjeno jetrno funkcijo; bolniki, ki prejmejo antiagregacijska zdravila do dneva operativnega posega (4, 41, 42).

Priporočeni odmerek je  $0,3 \mu\text{g kg}^{-1}$ , ki se lahko ponovi v 12 do 24 urnih presledkih.

## **2. Rekombinantni faktor VIIa**

Registriran je le za nadomeščanje koagulacijskih faktorjev pred invazivnimi posegi za bolnike s hemofilijo in inhibitorji. Vse več se uporablja tudi pri bolnikih s hudimi med in pooperativnimi krvavitvami, ki jih ne moremo ustaviti z drugimi sredstvi. Deluje tako, da pospeši tvorbo protrombinskega kompleksa na mestu poškodbe tkiva in pospeši tvorbo faktorja Xa in IXa na površini trombocitov neodvisno od tkivnega faktorja, in aktivira trombocite. Randomiziranih prospektivnih študij pri kirurških bolnikih zaenkrat še ni. Večinoma se uporablja kot izhod v sili, ko drugi ukrepi odpovedo (43, 44).

Odmerek je  $90 \mu\text{g kg}^{-1}$  i.v. in se lahko ponovi vsaki 2 uri v odmerku  $60\text{-}120 \mu\text{g kg}^{-1}$  glede na klinični učinek.

## **Druge učinkovine**

### **1. Estrogeni**

Konjugirani estrogeni imajo različen učinek na sistem strjevanja krvi. Povečajo koncentracijo faktorjev XII, VII in von Willebrandovega faktorja in verjetno tudi antitrombina (1). Posebno pri bolnikih z dokončno ledvično odpovedjo skrajšajo čas krvavitve po i.v. aplikaciji  $0,6 \text{ mg k-1g}$  več dni zaporedoma.

### **2. Epoprostenol**

Epoprostenol deluje zaviralno na adhezijo in agregacijo trombocitov in ima kratek razpolovni čas - 3 minute. Uporabljali so ga med srčnimi operacijami z namenom, da bi preprečili aktiviranje trombocitov in sproščanje posrednikov med ZTKO in tako preprečili neugoden učinek ZTKO-ja na sistem strjevanja krvi (45). Vendar kljub uporabi epoprostenola ni bilo manj krvavitev in manjše porabe krvi po operaciji. Zaradi spremljajočih neugodnih učinkov, kot je hipotenzija, ga več ne priporočajo pri kirurških bolnikih.

### **3. Fibrinska lepila**

Tvorijo fibrinski strdek na mestu dajanja in tako okrepijo hemostazo na mestu poškodbe. Fibrinska lepila so sestavljena iz dveh komponent: trombina in fibrinogena. Lahko imajo še dodatke: faktor XIII in antifibrinolitike (1). Ti pripravki so učinkoviti za hemostazo, za tesnitev rane in za adhezijo tkiva. Fibrinska lepila, ki jih trenutno uporabljamo, so narejena iz humane plazme, so visoko prečiščena in virusno inaktivna. Fibrinska lepila so enostavna za uporabo, nekatera so v obliki razpršil. Njihova uporaba je pri ortopedskih operacijah učinkovito zmanjšala pooperativne krvavitve in porabo alogene krvi.

## **Anesteziološke tehnike**

Dokazano je, da uporaba določenih anestezioloških tehnik pripomore k celostnemu pristopu k racionalizaciji porabe krvi v perioperativnem obdobju. V ožjem pomenu je to: 1. uporaba področne anestezije, kjer je to mogoče; 2. vzdrževanje telesne temperature v normalnem območju in preprečevanje pod-



hladitve; 3. vzdrževanje nižjega arterijskega krvnega tlaka - nadzorovana hipotenzija; 4. akutna normovolemična hemodilucija; 5. optimalna uporaba kristaloidnih in koloidnih raztopin za nadomeščanje tekočin; 6. uporaba aparata za zbiranje krvi iz operativnega polja (cell saver).

### **1. Področna anestezija**

Tako epiduralna kot spinalna anestezija zaradi nižjega arterijskega in venskega krvnega tlaka zmanjšata krvavitev med operacijo in tudi potrebo po transfuziji tuje krvi (46). Prav tako spontano dihanje in s tem negativen tlak v prsnem košu ugodno deluje na zmanjšanje krvavitve med operacijo (47).

### **2. Vzdrževanje telesne temperature**

Znižana telesna temperatura ima negativen vpliv na celoten sistem strjevanja krvi. Če pade temperatura jedra pod 35° C, se oslabi funkcija trombocitov (48). Za preprečitev hipotermije svetujejo: vzdrževanje višje temperature v operacijskih prostorih; gretje tekočin; uporaba manjšega dotoka svežih plinov; uporaba grelnih odev. Vzdrževanje normotermije ne vpliva ugodno le na sistem strjevanja krvi, pač pa zmanjša incidenco pooperativnih okužb in skrajša čas bolnišničnega zdravljenja (49).

### **3. Nadzorovana hipotenzija**

Med anesteziologi je nadzorovana hipotenzija najmanj priljubljena metoda, saj je v času, ko je porast srčno-žilnih bolezni pri kirurških bolnikih, težko nižati arterijski krvni tlak in biti ob tem prepričan, da zaradi zoženja arterij bolnika ne izpostavimo nevarnosti ishemije organov, ki so vitalnega pomena. Arterijski krvni tlak lahko nižamo z zdravili ob skrbnem hemodinamkem nadzoru (50). Metoda je varna ob višjih vrednostih hemoglobina. Nadzorovano hipotenzijo lahko kombiniramo z akutno normovolemično hemodilucijo, vendar le pri bolnikih, pri katerih ni nevarnosti za ishemijo vitalnih organov (51). Verjetno je metoda varna, če srednji arterijski tlak ne pade pod 60 - 70 mm Hg, vendar taka omejena hipotenzija ne prispeva dost k manjši kirurški krvavitvi in velikemu prihranku krvi (1).

### **4. Akutna normovolemična hemodilucija**

Akutna normovolemična hemodilucija (ANH) je postopek, pri katerem po indukciji v anestezijo odvezamo bolniku določen volumen krvi in ga nadomestimo s kristaloidno raztopino v razmerju 1:3. Odvezto kri shranimo v standardne vrečke za koncentrirane eritrocite v operacijski dvorani in jo ob koncu posega, ko je vzpostavljena zadovoljiva hemostaza, vrnemo bolniku. Ta metoda je uporabna tudi pri srčnih operacijah, saj krvnih komponent kot na primer trombocitov ne izpostavimo neželenim stranskim učinkom naprave za ZTKO in tako ohranimo njihovo funkcijo neokrnjeno za čas po operaciji. Koliko krvi lahko bolniku odvezamo, izračunamo po formuli (52).

Bolniki, ki so že pred posegom anemični, oz. imajo znižano maso eritrocitov (kombinacija anemije in hipovolemije), starejši, osebe z aterosklerotičnimi spremembami na žilju, aortno stenozo, oslABLJENIM delovanjem srca, okužbo ali z oslABLJENIM delovanjem ledvic za to metodo niso primerne. Posamezne študije so dokazale, da se z uporabo ANH manjša poraba krvi v pooperativne obdobju. (51, 53). Ta metoda bi lahko nadomestila predoperativno avtotransfuzijo, ker je enostavnejša in ni povezana z organizacijskimi težavami. Učinkovitost metode se lahko poveča s hkratno uporabo še drugih metod: uporabo aparata za zbiranje krvi iz operativnega polja,

predoperativno pripravo bolnika z eritropoetinom in uporabo umetnih prenašalcev kisika.

### **5. Optimalna uporaba kristaloidnih in koloidnih raztopin**

Vzdrževanje normovolemije v perioperativnem obdobju je bistvenega pomena. Zato je treba izgubo krvi nadomeščati s kristaloidnimi ali koloidnimi raztopinami, še zlasti pri uporabi ANH. Čeprav pride do razredčitve koagulacijskih faktorjev in bi pričakovali motnje v strjevanju krvi, pa je študija in vitro in vivo pokazala, da 25 - 30% razredčitev s kristaloidnimi raztopinami poveča strjevanje krvi, kar so ugotovili z uporabo trombelastografije. Do tega verjetno pride zaradi razmeroma večje razredčitve anti-trombina III. Če je omenjena razredčitev še večja, to pripelje do motenj v strjevanju krvi. Nasprotno pa uporaba koloidnih raztopin pri ANH vpliva na sistem strjevanja krvi. Pomembno je optimalno nadomeščanje tekočin v perioperativnem obdobju, da preprečimo preveliko razredčitev. Kombinacija kristaloidnih in koloidnih raztopin je najbolj primerna za preprečitev motenj v strjevanju krvi.

### **6. Uporaba aparata za zbiranje krvi iz operativnega polja (cell - saver)**

Uporaba aparata za zbiranje krvi iz operativnega polja za zbiranje in predelavo bolnikove krvi je učinkovita metoda za zmanjšanje porabe alogenske krvi (54, 55). Hematokrit vrnjene krvi je 55 - 60%. Pri velikih količinah vrnjene krvi moramo upoštevati, da v procesu izpiranja eritrocitov lahko izgubimo plazemske beljakovine, faktorje koagulacije in trombocite. Do motenj lahko pride tudi v acido-baznem in elektrolitskem ravnovesju. Uporabo aparata za zbiranje krvi iz operativnega polja še vedno odsvetujejo, kadar je v področju operativnega polja vnetno dogajanje zaradi nevarnosti razsoja okužbe. Prav tako se aparat za zbiranje krvi iz operativnega polja lahko uporablja pri onkoloških bolnikih le takrat, ko ima posebne filtre, ki preprečijo razsoj malignih celic po telesu.

## **Zaključek**

Za zmanjšanje perioperativne krvavitve je pomembnih veliko dejavnikov. Med operacijo lahko s pravilno uporabo farmakoloških sredstev in z ustreznimi anesteziološkimi tehnikami nekaj pripomoremo tudi anesteziologi v želji za čim boljši pooperativni izid pri bolniku in po čim hitrejši ozdravitvi.

## **LITERATURA**

1. Porte R, Leebek FWG. Pharmacological strategies to decrease transfusion requirements in patients undergoing surgery. *Drugs* 2002; 62(15): 2193-221.
2. Nielsen HJ. Detrimental effects of perioperative blood transfusion. *Br J Surg* 1995; 82: 582-7.
3. Shander A. Surgery without blood. *Crit Care Med* 2003; 31: 708-14.
4. Manucci PM: Hemostatic drugs. *N Eng J Med* 1998; 339: 245-253.
5. Fremes SE, Wong BI, Lee E, et al. Metaanalysis of prophylactic drug treatment in the prevention of postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 1580-8.
6. Laupacis A, Fergusson D. Drugs to minimize perioperative blood loss in cardiac surgery: meta analyses using perioperative blood transfusion as the outcome. The International Study of Peri-operative Transfusion (ISPO) Investigators. *Anesth Analg* 1997; 85: 1258-67.
7. Levy M, Cromheecke ME, de-Jonge E, et al. Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis of clinically relevant endpoints. *Lancet* 1999; 354: 1940-7.

8. Kang Y, Lewis JH, Navalgund A, et al. Epsilon-aminocaproic acid for treatment of fibrinolysis during liver transplantation. *Anesthesiology* 1987; 66: 766-73.
9. McSorley MW, Taraporewalla KJ. Does prophylactic epsilon-aminocaproic acid improve blood loss and coagulation in liver transplantation? *Transplant Proc* 1991; 23: 19-41.
10. Dalmau A, Sabate A, Acosta F, et al. Tranexamic acid reduces red cell transfusion better than epsilon-aminocaproic acid or placebo in liver transplantation. *Anesth Analg* 2000; 91: 29-34.
11. Florentino-Pineda I, Thompson GH, Poe-Kochert C, et al. The effect of amicar on perioperative blood loss in idiopathic scoliosis. *Spine* 2004; 29: 233-238.
12. Ray M, Hatcher S, Whitehouse SL, et al. Aprotinin and epsilon aminocaproic acid are effective in reducing blood loss after primary total hip arthroplasty—a study prospective randomized double-blind placebo-controlled study. *J of Thromb and Haem* 2005; 3: 1421-1427.
13. Cid J, Lozano M. Tranexamic acid reduces allogenic red cell transfusion in patients undergoing total knee arthroplasty: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Transfusion* 2005; 45: 1302-1307.
14. Rannikko A, Petas A, Taari K. Tranexamic acid in control of primary hemorrhage during transurethral prostatectomy. *Urology* 2004; 64 (5): 955-958.
15. Whitlock R, Crowther MA, Ng HJ. Bleeding in Cardiac Surgery: its Prevention and Treatment an Evidence-Based Review. *Crit Care Clin*. 2005 Jul; 21(3): 589-610. Review.
16. Despotis GJ, Avidan MS, Hogue CW Jr. Mechanisms and Attenuation of Hemostatic Activation During Extracorporeal Circulation. *Ann Thorac Surg*. 2001 Nov; 72(5): S1821-31. Review.
17. Paparella D, Brister SJ, Buchanan MR. Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass: a review. *Intensive Care Med*. 2004 Oct; 30(10): 1873-81.
18. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic Acid. A Review of its Use in Surgery and Other Indications. *Drugs*. 1999; 57(6): 1005-32.
19. Casati V, Guzzon D, Oppizzi M et al. Tranexamic acid compared with high-dose aprotinin in primary elective heart operations: effects on perioperative bleeding and allogeneic transfusions. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000; 120(3): 520-27.
20. Mongan PD, Brown RS, Thwaites BK. Tranexamic Acid and Aprotinin Reduce Postoperative Bleeding and Transfusions During Primary Coronary Revascularization. *Anesth Analg* 1998; 87: 258-65.
21. Levy M, Cromheecke ME, de-Jonge E, et al. Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis of clinically relevant endpoints. *Lancet* 1999; 354: 1940-7.
22. Kaspar M, Ramsay MA, Nguyen AT, et al. Continuous small dose tranexamic acid reduces fibrinolysis but not transfusion requirements during orthotopic liver transplantation. *Anesth Analg* 1997; 85: 281-5.
23. Dalmau A, Sabate A, Koo M, et al. Prophylactic use of tranexamic acid and incidence of arterial thrombosis in liver transplantation (letter). *Anesth Analg* 2001; 93: 516.
24. Jansen AJ, Andreica S, Claeys MD, et al. Use of tranexamic acid for an effective blood conservation strategy after knee arthroplasty. *Br J Anaesth* 1999; 83: 596-601.
25. Rannikko A, Petas A, Taari K. Tranexamic acid in control of primary hemorrhage during transurethral prostatectomy. *Urology* 2004; 64 (5): 955-958.
26. Erstad BR. Systemic hemostatic medications for reducing surgical blood loss. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 925-34.
27. Westaby S. Aprotinin in perspective. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 1033-41.
28. Peters DC, Noble S. Aprotinin: an update to its pharmacology and therapeutic use in open heart surgery and coronary artery bypass surgery. *Drugs* 1999; 57: 233-60.
29. Van der Linden J, Lindvall G, Sartipy U. Aprotinin Decreases Postoperative Bleeding and Number of Transfusions in Patients on Clopidogrel Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery. *Circulation*. 2005; 112(suppl 1): I-276-I-280.
30. Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C. The Risk Associated with Aprotinin in Cardiac Surgery. *N Engl J Med* 2006; 354: 353-65.
31. Karkouti K, Beattie WS, Dattilo KM, et al. A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in high-transfusion-risk cardiac surgery. *Transfusion* 2006; 46: 327-38.
32. Porte RJ, Molenaar IQ, Begliomini B, et al. Aprotinin and transfusion requirements in orthotopic liver transplantation: a multicentre randomized double-blind study. *Lancet* 2000; 355: 1303-9.
33. Findlay JY, Rettke SR, Earth MH, et al. Aprotinin reduces red blood cell transfusion in orthotopic liver transplantation: a prospective, randomized, double-blind study. *Liver Transpl* 2001; 7: 802-7.
34. Murkin JM, Haig GM, Beer KJ, et al. Aprotinin decreases exposure to allogenic blood during primary unilateral total hip replacement. *J Bone Joint Surg AM* 2000; 82: 675-84.

35. Samama CM, Langeron O, Rosencher N, et al. Aprotinin versus placebo in major orthopedic surgery: a randomized double blinded, dose- ranging study. *Anesth Analg* 2002; 95: 287-93.
36. Thompson JF, Roath OS, Francis JL, et al. Aprotinin in peripheral vascular surgery. *Lancet* 1990; 335: 911.
37. Lentschener C, Benhamou D, Mercier FJ, et al. Aprotinin reduces blood loss in patients undergoing elective liver resection. *Anesth Analg* 1997; 84: 875-81.
38. Murase M, Usui A, Tomita Y et al. Nafamostat mesilate reduces blood loss during open heart surgery. *Circulation* 1993; 88: 11432-6.
39. Salzman EW, Weinstein MJ, Weintraub RM, et al. Treatment with desmopressin acetate to reduce blood loss after cardiac surgery: A double- blind randomized trial. *N Eng J Med.* 1986; 314(22): 1402-6.
40. Hackmann T, Gascoyne RD, Naiman SC, et al. A trial of desmopressin (1-desamino-8-D-arginine vasopressin) to reduce blood loss in uncomplicated cardiac surgery. *N Eng J Med.* 1989; 321(21) :1437-43.
41. Gratz I, Koehler J, Olsen D, et al. The effect of desmopressin acetate on postoperative hemorrhage in patients receiving aspirin therapy before coronary artery bypass operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 1417-22.
42. Sheridan DP, Card RT, Pinilla JC, et al. Use of desmopressin acetate to reduce blood transfusion requirements during cardiac surgery in patients with acetylsalicylic-acid-induced platelet dysfunction. *Can J Surg* 1994; 37: 33-6.
43. Ewenstein BM, Continuous infusion of recombinant factor VIIa: continuous or not? *Thromb Haemost* 2001; 86: 942-4.
44. Friedrich PW, Wever PC, Briet E, et al Successful treatment with recombinant factor VIIa of therapy-resistant severe bleeding in patient with acquired von Willebrand disease. *AM J Hematol* 2001; 66: 292-4.
45. Malpass TW, Amory DW, Harker AL, et al. The effect of prostacyclin infusion on platelet hemostatic function in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 87: 550-5.
46. Modig J. Regional anaesthesia and blood loss. *Acta Anaesth Scand Suppl* 1988; 89: 44-48.
47. Eroglu A, Uzunlar H, Erciyes N. Comparison of hypotensive epidural anesthesia and hypotensive total intravenous anesthesia on intraoperative blood loss during total hip replacement. *J Clin Anesth.* 2005; 17(6): 420-5.
48. Davies MJ. Minimising intra-operative blood loss. *Transfus Apheresis Sci* 2002; 27: 55-57.
49. Bosk M, Müller J, Bach A, et al. Effects of preinduction and intraoperative warming during major laparotomy. *Br J Anaesth* 1998; 80: 159-163.
50. Ozier YL. Non pharmacological approaches to decrease surgical blood loss. *Can J Anesth* 2003; 50: 19-25.
51. Spahn DR, Casutt M. Eliminating blood transfusions *Anesthesiology* 2000; 93: 242-55.
52. Helm RE, Klemperer JD, Rosengart TK et al. Intraoperative autologous blood donation reserves red cell mass but does not decrease postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg.* 1996; 62: 1431-41.
53. Bryson GI, Laupacis A, Wells GA. Does acute normovolemic hemodilution reduce perioperative allogenic transfusion? A meta analysis. *The International study of Perioperative Transfusion.* *Anesth Analg* 1998; 86: 9-15.
54. Desmond MJ, Thomas MJ, Gillon J, et al. Consensus conference on autologous transfusion. Perioperative red cell salvage. *Transfusion* 1996; 36: 644-51.
55. Robinson KL, Marasco SF, Street AM. Practical Management of Anticoagulation, Bleeding and Blood Product Support for Cardiac Surgery. Part Two: Transfusion Issues. *Heart Lung Circul.* 2002; 11: 42-51.



## **FIZIOLOŠKE OSNOVE SPODBUJANJA ERITROPOEZE Z EPOETINOM STIMULATION OF ERYTHROPOIESIS WITH EPOETIN - PHYSIOLOGICAL BASIS**

Bojan Vujkovic

### **Izvleček**

Uvedba sintetičnih rekombinantnih humanih eritropoetinov (epoetinov) je bil pomemben mejnik v zdravljenju anemije pri kronični ledvični odpovedi. V naslednjih letih so se indikacije za uporabo razširile še na druge bolezni, ki povzročajo anemijo, predvsem na rakave bolezni. Endogeni eritropoetin nastaja v ledvicah kot odgovor na pomanjkanje kisika v tkivih. Ključna je vezava eritropoetina na posebne eritropoetinske receptorje na progenitorskih celicah v kostnem mozgu. Vezava sproži številne reakcije, ki imajo za posledico proliferacijo teh celic, vplivajo pa tudi na njihovo diferenciacijo, ter preprečujejo zgodnjo celično smrt. Vsi sintetični epoetini imajo enak mehanizem delovanja kot naravni endogeni eritropoetin, med seboj pa se ločijo po stopnji glikozilacije. Glikozilacija je pomembna, ker določa serumski razpolovni čas in biološko aktivnost zdravila in s tem pogostost dajanja zdravila. Epoetini pa imajo tudi pomembne druge učinke, od katerih je kot neugodni učinek pogost povišan krvni tlak. Epoetini so se v klinični praksi izkazali kot učinkovita in varna zdravila.

**Ključne besede:** eritropoetin, eritropoetinski receptor, eritropoezo stimulirajoča zdravila, anemija, glikozilacija

### **Abstract**

Clinical use of synthetic recombinant human erythropoietin was an important milestone in treatment of anemia of chronic kidney disease. With time indications for use were set also for other diseases causing anemia, particularly different types of cancer. Endogenous erythropoietin secretion from kidney cells is normally stimulated by tissue hypoxia. Most important reaction is binding of erythropoietin to erythropoietin receptors which are located on membrane of progenitor cells in bone marrow. Binding to receptor initiate different intracellular reactions which are not important only for cell proliferation and differentiation, but they also prevent early cell apoptosis. All synthetic epoetins have the same mechanism of action as endogenous erythropoietin, but they differ mainly in the level of glycosilation. Glycosilation is important since it determines drugs serum half life and its biologic activity, which consequently reflects in different dosing and also interval of administration of different type of epoetins. Epoetins have also other systemic effects, but most common side effect is arterial hypertension. Despite that we can conclude that epoetins are effective and safe in treatment of anemia.

**Key words:** erythropoietin, erythropoietin receptor, erythropoiesis-stimulating agents, anemia, glycosilation

### **Uvod**

Eritropoetin je glikoprotein, ki nastaja v ledvicah, dražljaj za njegovo sproščanje pa je pomanjkanje kisika v tkivih. Njegova vloga je uravnavanje nastanka

eritrocitov (eritropoeza). V primeru njegovega pomanjkanja pa uporabljamo zdravila epoetine. Epoetini so sintetična zdravila, ki jih pridobivamo s pomočjo rekombinantne tehnologije, uporabljamo pa jih za zdravljenje anemij, ki so posledica kronične ledvične odpovedi ali rakavih bolezni, v zadnjem času pa tudi pri drugih bolezenskih stanjih.

### **Mehanizem delovanja endogenega eritropoetina**

Eritropoetin (EPO) je citokin, ki je glavni spodbujevalec eritropoeze. V primeru tkivne hipoksije se sprošča poseben faktor (hypoxia-inducible transcription factor HIF-1 $\alpha$ ) (1), ki uravnava ekspresijo gena za EPO v peritubulnih intersticijskih celicah ledvic, ki potem začnejo sproščati eritropoetin (2-4). Glavno mesto delovanja EPO so progenitorske celice (tako imenovane burst-forming unit - erythroid BFU-E in colony-forming unit-erythroid CFU-E) v kostnem mozgu. Progenitorske celice CFU-E imajo veliko eritropoetinskih receptorjev (EPO-R). Tako so te celice najpomembnejše za delovanje eritropoetina (5-7). Z dozorevanjem celic se zmanjšuje število EPO-R na površini celic in jih v retikulocitih in dozorelih eritrocitih ne najdemo več (8). Mehanizem delovanja eritropoetina je zapleten, posledica pa je zelo natančno uravnavanje eritropoeze. EPO ne vspodbuja samo dozorevanja in proliferacije progenitorskih celic, ampak preprečuje tudi njihovo prezgodnjo programirano celično smrt (apoptozo), vpliva pa tudi na dozorevanje eritrocitov in njihovo diferenciacijo (5-7). EPO se veže na EPO-R, ki se nahajajo na površini eritroidnih progenitorskih celic. Vezava na receptor sproži številne reakcije. Najprej se EPO-R dimerizira in aktivira. Sproži se reakcija preko JAK2 tirozin kinaze, ki povzroči fosforilacijo tirozina na samem EPO-R in tudi številnih drugih proteinih (9,10). S tem se fosforilizira in aktivira med drugim tudi STAT 5, ki je pomemben transkripcijski faktor, ki prehaja v celično jedro in omogoči prepis različnih genov, ki sodelujejo pri celični proliferaciji in diferenciaciji (11). Podobno poteka vzporedna signalna pot preko Ras/MAP kinaze. Tudi to pot sproži fosforilacija EPO-R, ki preko številnih reakcij fosforilizira z mitogenom aktivirano proteinsko kinazo (MAP). Ta encim je ključen pri aktiviranju različnih transkripcijskih faktorjev za prepis genov, ki so potrebni pri celični proliferaciji (12). Pri nadaljnjem dozorevanju eritrocitov pa so zelo pomembne tudi ustrezne zaloge železa. (13).

### **Epoetini - rekombinantni humani eritropoetini**

Lin in Jacobs s sodelavci sta v osemdesetih letih osmila in klonirala gen za EPO in s tem postavila osnove za sintezo rekombinantnega EPO (14,15). Leta 1987 so bile objavljene prve klinične raziskave o uporabi rekombinantnega humanega EPO (rHuEPO) pri zdravljenju anemije pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo (16). Dve leti kasneje je bil epoetin  $\alpha$  registriran za klinično uporabo pri bolnikih z odpovedjo ledvic. V naslednjih letih so se pojavile še druge oblike rekombinantnih EPO.

Sintetične humane eritropoetine imenujemo epoetini ali v širšem smislu eritropoezo stimulirajoča zdravila (erythropoiesis-stimulating agents - ESA). Z njihovo uporabo posnemamo delovanje naravnega EPO. Vse oblike, podobno kot endogeni EPO, delujejo z vezavo in aktivacijo receptorja na membrani progenitorskih celic. Poznamo tri oblike: epoetin  $\alpha$ , epoetin  $\beta$ , darpoetin. Razlike med njimi so predvsem v stopnji glikolizacije. Glikozilacija pomeni vezavo oligosaharidnih enot, ki se končujejo s sialičnimi kislinami. Obstaja povezava med številom ostankov sialične kisline in serumskim razpolovnim časom (t<sub>1/2</sub>) in biološko aktivnostjo, ki se kaže kot afiniteta do EPO-R (17,18). Epoetin  $\alpha$  in



epoetin  $\beta$  sta identični molekuli z EPO, saj je enak proteinski del sestavljen iz 165 aminokislin. V ogljikohidratnem delu, ki predstavlja okoli 40 % molekule, pa se od naravnega EPO razlikujeta le v tem, da sta nekoliko bolj glikozilirani (19). Darpoetin pa je biokemično spremenjena molekula, saj je zamenjanih 5 aminokislin v darpoetinu, kar omogoča dodatno vezavo dveh oligosaharidnih verig in s tem povečanje števila ostankov sialičnih kislin v primerjavi z obema epoetinoma in EPO (20). Zaradi omenjenih razlik se lahko uporablja darpoetin enkrat tedensko, medtem ko se epoetina trikrat tedensko. Pri vseh oblikah epoetinov pa naj bi bila bolj učinkovita subkutana aplikacija kot intravenska (21). Klinična učinkovitost pri zdravljenju anemije oziroma stroškovne prednosti ene oblike pred drugo so še vedno nedorečene, saj ni pravih neposrednih primerjalnih raziskav (22, 23). V zadnjem času pa so je pojavil ESA tretje generacije in sicer CERA (continuous erythropoietin receptor activator). Gre za popolnoma drugačno molekulo, ki ima zelo dolg razpolovni čas, zaradi česar se lahko daje le enkrat mesečno, poleg tega pa naj ne bi bilo tudi razlik v učinkovitosti med načini dodajanja zdravila (24).

### **Ostali učinki epoetinov**

Poleg zdravljenja anemije imajo epoetini tudi zelo ugoden učinek na srčno - žilne bolezni in ishemijo srčne mišice (25, 26). Pogosto pa se pri zdravljenju pojavlja povišan krvni tlak, ki ni posledica višjega hematokrita, ampak ga povzroči povečana vazokonstrikcija zaradi povečane koncentracije kalcija v citoplazmi endotelnih celic (27). Ostali dejavniki, ki lahko povzročajo povišan krvni tlak, pa so povečana tvorba endotelina (28), povečano nastajanje tkivnega renina in angiotenzinogena (29) pa tudi spremembe v količini prostaglandinov v žilah (28). Epoetini naj bi vsodbujali tudi angiogenezo (30) in endoteljske in gladke mišične celice v žilah (31). Klinični pomen teh učinkov še ni povsem jasen.

### **Zaključek**

EPO je eden glavnih citokinov v uravnavanju hematopoeze, ki je zelo natančno regulirana. Pri kroničnih ledvičnih in pri rakavih boleznih se pogosto srečujemo z anemijo, ki je posledica pomanjkanja endogenega EPO. Z rekombinantno tehnologijo so razvili epoetine, ki predstavljajo nadomestno hormonsko zdravljenje. Epoetini so različna zdravila, ki so klinično zelo učinkovita pri zdravljenju anemije. Razlike med njimi so predvsem v glikozilaciji molekul in posledično v njihovem razpolovnem času, kar pogojuje tudi potrebno pogostost dajanja zdravila, različna pa je tudi afiniteta do EPO-R. O razlikah v učinkovitosti zdravljenja anemij med različnimi epoetini in tudi o stroškovni učinkovitosti stroka še nima dokončnega mnenja.

### **LITERATURA**

1. Zhu H, Bunn HF. How do cells sense oxygen? *Science* 2001; 292:449D451.
2. Jelkmann W: Erythropoietin: structure, control of production, and function. *Physiol Rev* 1992, 72:449-89.
3. Fisher JW, Koury S, Ducey T, Mendel S. Erythropoietin (Epo) production by interstitial cells of hypoxic monkey kidneys. *Br J Haematol* 1996; 95:27D32.
4. Kendall RG. Erythropoietin. *Clin Lab Haematol*.2001; 23: 71-80.
5. Broudy VC, Lin N, Brice M, Nakamoto B, Papayannopoulou T. Erythropoietin receptor characteristics on primary human erythroid cells. *Blood* 1991; 77: 2583-90.



6. Sawada K, Krantz SB, Dai C-H, Koury ST, Horn ST, Glick AD, et al. Purification of human blood burst-forming units-erythroid and demonstration of the evolution of erythropoietin receptor. *J Cell Physiol* 1990; 142:219-30.
7. Erslev AJ, Besarab A. Erythropoietin in the pathogenesis and treatment of the anemia of chronic renal failure. *Kidney Int.* 1997; 51:622-30.
8. Wickrema A, Krantz SB, Winkelmann JC, Bondurant MC. Differentiation and erythropoietin receptor gene expression in human erythroid progenitor cells. *Blood* 1992; 80:1940-49.
9. Witthuhn B, Quelle FW, Silvennoinen O, Yi T, Tang B, Miura O, et al. JAK2 associates with the erythropoietin receptor and is tyrosine phosphorylated and activated following Epo stimulation. *Cell* 1996; 74:227-36.
10. Miura O, D'Andrea A, Kabat D, Ihle JN. Induction of tyrosine phosphorylation by the erythropoietin receptor correlates with mitogenesis. *Mol Cell Biol* 1991; 11:4895-902.
11. Chretien S, Varlet P, Verdier F, Gobert S, Cartron JP, Gisseelbrecht S, et al. Erythropoietin-induced differentiation of the human erythroleukemia cell line TF-1 correlates with impaired STAT5 activation. *EMBO J* 1996; 15:4174-81.
12. Miura Y, Miura O, Ihle JN, Aoki N. Activation of the mitogen activated protein kinase pathway by the erythropoietin receptor. *J Biol Chem* 1994; 269:29962-69.
13. Means RT Jr. Pathogenesis of anemia of chronic disease: a cytokine-mediated anemia. *Stem Cells.* 1995; 13:32-37.
14. Lin FK, Suggs S, Lin CH, Browne JK, Smaling R, Egrie JC, et al. Cloning and expression of the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985; 92:7850-84.
15. Jacobs K, Shoemaker C, Rudersdorf R, Neill SD, Kaufman RJ, Mufson A, et al. Isolation and characterization of genomic cDNA clones of human erythropoietin. *Nature* 1985; 313:806-10.
16. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med* 1987; 316:73-78.
17. Egrie JC, Grant JR, Gillies DK. The role of the carbohydrate on the biological activity of erythropoietin. *Glycoconjugate J* 1993; 10:263.
18. Macdougall IC, Gray SJ, Elston O, Breen C, Jenkins B, Browne J, et al. Pharmacokinetics of novel erythropoiesis protein compared with epoetin- $\alpha$  in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:2392-95.
19. Skibeli V, Nissen-Lie G, Torjesen P. Sugar profiling proves that human serum erythropoietin differs from recombinant human erythropoietin. *Blood* 2001; 98(13):3626-34.
20. Egrie JC, Browne JK. Development and characterisation of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *Br J Cancer* 2001; 84 (Suppl 1): 3-10.
21. Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL, Goldfarb D, Henderson WG, Kleinman JG, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of erythropoietin in hemodialysis patients. *N Engl J Med* 1998; 339: 578-83.
22. Reichardt B. Cost comparison of epoetin alpha, epoetin beta and darbepoetin alpha for cancer patients with anaemia in the clinical practice setting. *J Clin Pharm Ther.* 2006; 31(5):503-12.
23. Ross SD, Allen IE, Probst CA, Sercus B, Crean SM, Ranganathan G. Efficacy and safety of erythropoiesis-stimulating proteins in myelodysplastic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist.* 2007; 12(10):1264-73.
24. Panchapakesan U, Sumual S, Pollock C. Nanomedicines in the treatment of anemia in renal disease: focus on CERA (Continuous Erythropoietin Receptor Activator). *Int J Nanomedicine.* 2007; 2(1):33-8.
25. Vaziri NA. Cardiovascular effects of erythropoietin and anemia correction. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10:633-37.
26. Lipsic E, Schoemaker RG, van der Meer P, Voors AA, van Veldhuisen DJ, van Gilst WH. Protective effects of erythropoietin in cardiac ischemia: from bench to bedside. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48(11):2161-7.
27. Vaziri ND, Zhou XJ, Naqui F, Smith J, Oveysi F, Wang ZQ. Role of nitric oxide resistance in erythropoietin-induced hypertension in rats with chronic renal failure. *Am J Physiol* 1996; 271:E113-22.
28. Bode-Boger SM, Boger RH, Kahn M, Rodermacher J, Frohlich JC. Recombinant erythropoietin enhances vasoconstriction tone via endothelin-1 and constrictor prostanoids. *Kidney Int* 1996; 50:1255-61.
29. Eggena P, Willsey P, Jarngotchian N, Truckenbrod L, Barrett JD, Eggena MP, Clegg K, Nakhoul F, Lee DBN. Influence of recombinant human erythropoietin on blood pressure and tissue renin-angiotensin systems. *Am J Physiol* 1991; 261:E642-46.
30. Ribatti D, Presta M, Vasca A, Giuliani RR, Dell'Era P, Roncali NB, et al. Human erythropoietin induces a pro-angiogenic phenotype in cultured endothelial cells and stimulates neovascularization in vivo. *Blood* 1999; 93:2627-36.
31. Iimura O, Takahoshi H, Ikeda H, Ito G, Ando Y, Ozawa K, et al. Erythropoietin regulates vascular smooth muscle cell apoptosis by a phosphatidylinositol 3 kinase-dependent pathway. *Kidney Int* 2000; 58:269-82.

## **OPTIMIZED BLOOD MANAGEMENT AND THE ROLE OF PERIOPERATIVE EPOETIN ALFA THERAPY.**

Robert Slappendel

### **Abstract**

In the Sint Maartenskliniek Nijmegen Netherlands only elective orthopaedic surgery is performed which is a good starting point to design and maintain an active blood management<sup>1</sup>. Studies in our own clinic have shown that the incidence of perturbed wound healing doubles (from 16 to 31%) for patients that received an allogenic red cell transfusion.<sup>2</sup> Secondary hospital stay shortens relevantly when no allogenic red cell transfusion is given. These findings are independent of duration of surgery or the volume of blood loss.

An important improvement is the NEN-EN-ISO 9001: 2000 certification of the blood management process in December 2003. It gave confidence in a stable end product and it made it possible to copy the process to other hospitals. Presently, the certified blood management process in the Sint Maartenskliniek has allowed for an 82% (!) reduction of allogenic transfusions. Should the blood management procedure outlined be introduced nationwide in the Netherlands, a financial saving can be reached of € 200 million per year (!) and at the very same time relevantly improve health care. The costs of medication and disposables to reach this saving are estimated at 100 million Euro, some 50% of the savings.

**Key words:** allogenic blood transfusion, epoetin alfa, cell saving, NEN-EN-ISO 9001: 2000 certification, blood management

### **I. Transfusion triggers**

When transfusion policy is institutionalised, agreement between medical specialists is a mainstay. Next, the rule that measuring the Hb value precedes any allogenic transfusion is crucial. After implementation of these two simple and basic steps, the incidence of allogenic transfusion was halved in the Sint Maartenskliniek. Another important advantage of this simplified policy was that the nurses could take care of the red cell transfusion themselves provided that they maintain the limits of the restrictive guidelines for allogenic red cell infusion. The transfusion policy - where only the Hb-value serves as a transfusion trigger - is shown below. This incorporates the most recent Dutch national guidelines.<sup>4</sup>

Patients below the age of 60 years

Within 4 hours after surgery	More than 4 hours after surgery
Hb < 6.4 g/dL = 1 packed cells	Hb < 6.4 g/dL = 1 packed cells
Hb < 4.8 g/dL = 2 packed cells	Hb < 5.4 g/dL = 2 packed cells

### Patients over the age of 60 years

Within 4 hours after surgery	More than 4 hours after surgery
Hb < 5.4 g/dL = 1 packed cells	Hb < 8.0 g/dL = 1 packed cells
Hb < 6.4 g/dL = 2 packed cells	Hb < 5.4 g/dL = 2 packed cells

### Patients with cardiac disease

Within 4 hours after surgery	More than 4 hours after surgery
Hb < 8.0 g/dL = 1 packed cells	Hb < 8.8 g/dL = 1 packed cells
Hb < 5.4 g/dL = 2 packed cells	Hb < 8.0 g/dL = 2 packed cells

If the anaesthesiologist has indicated that a patient suffers from cardiac disease, then the Hb-value is maintained at 8.8 g/L or higher during the postoperative period. Some of these patients may suffer from fluid overload, in which case diuretics are prescribed when a transfusion is given.

### 2. Use of epoëtine-alfa (Eprex® - Hb ≤ 13 g/dL)

If the preoperative Hb-value equals or is below 13 g/dL, then epoëtine-alfa is prescribed for patients scheduled for a major orthopaedic surgical procedure. This selection of patients normally receives some 50% of all allogenic red cell infusions in every hospital. Using subcutaneous injections of 40.000 I.E. epoëtine-alfa (Eprex®) raises the pre- and postoperative Hb-value. The four injections are given at the weekly interval, with the first one at 3 weeks before planned surgery. The 4th (and final) injection is given immediately after surgery, to further improve the Hb-value and the recuperation of the patient. We co-medicate with 200 mg elemental iron per day. With this scheme, the Hb-value of patients treated in the Sint Maartenskliniek increased on the average with 1.9 g/dL. Noteworthy, the number of allogenic transfusions decreased by 82% for this patient population (mild anaemia and major orthopaedic surgery).<sup>1, 5</sup> It shows that the good preoperative Hb-value allows for higher efficiency of subsequent blood sparing techniques.

In our extensive experience with the use of this drug, we found minimal side effects. In a study that included 1183 Dutch patients for treatment with epoëtine-alfa preoperatively, we found an incidence of side effects of 1,27%. The side effects consisted of “not feeling well”, headache, or influenza like complaints. Serious adverse effects are rare (hypertension: 0,25%). Thromboembolic events did not occur.

### 3. Autologous predonation and use of epoëtine-alfa

Autologous predonation is effective, provided that there is sufficient time prior to surgery. For the elderly patients, the required interval between autologous blood donation and surgery is 3 weeks. At the shorter interval, the erythropoiesis will be inadequate and despite all efforts the donation yields no benefits. It is obligatory that the date of surgery remains unchanged in case of predonation. To reinstitute the predonation Hb-value as quickly as possible, three subsequent subcutaneous injections of 40.000 I.E. epoëtine-alfa (Eprex®) are given weekly. Again, we co-medicate with 200 mg elemental iron per day.

Presently, the Maartenskliniek runs it's own autologous blood bank, in order to circumvent the hindering restrictions European Guidelines designed for the

general type of blood bank (for details see: website Sanquin).<sup>6</sup> Autologous pre-donation is used in case of an expected blood loss more than 1.5 L and a transfusion chance greater than 30%. All autologous packed cells can be retransfused if the Hb-value is below 11.2 g/dL. If Hb >11.2 g/dL, then only 1 autologous packed cell is retransfused; if the Hb-value > 12.8 g/dL, there is no referral.

#### **4. Use of (or change to) COX-2 selective NSAID's**

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (= NSAID's) used in the perioperative period for analgesia and reduction of oedema in the surgical field, have well-known unwanted side effects. These include COX-1 related effects that impair platelet aggregation. The relevance of this data was corroborated in the clinic and we recommend not using the non-selective NSAID's in the perioperative period whenever reduction of use of homologous blood is feasible. In a recent study, we found that avoiding the use of non-selective NSAID's in pelvic surgery spares 18 % of blood loss.<sup>7, 8</sup> Evaluation of the effect for blood loss in the various surgical procedures in our clinic shows a sparing effect of 28%. In our clinic patients we prescribe the COX-2-selective NSAID meloxicam (Movicox<sup>®</sup>) in the perioperative period and all use of non-selective NSAID's is prohibited.

#### **5. Intra-operative blood salvage**

Intra-operative blood salvage is presently common practice in hospitals involved in major surgery. In the Sint Maartenskliniek the Haemonetics<sup>®</sup> cell saver 5+ or the Orthopad<sup>®</sup> are used when the blood loss is expected to exceed 1,5 litre, e.g. during revision hip and spinal surgery. The Haemonetics<sup>®</sup> cell saver 5+ is used when the blood loss exceeds 2 litres per hour. Using these methods allowed us to keep away from infusions of homologous blood for surgical procedures with a blood loss up till 11 litres. The Orthopad<sup>®</sup> is used at the lower volumes. Blood processing can be done at volumes of 200 ml, which allows its use for both per- and postoperative autologous blood salvage. Noteworthy, the Orthopad<sup>®</sup> is fit to use in paediatric care.

#### **6. The prevention of intra-operative heat loss**

Two independent studies showed that maintaining normothermia may help to limit blood loss in total hip surgery.<sup>9, 10</sup> A decrease in body temperature of 1,5 °Celsius at the end of surgery was associated with some 500 mL higher perioperative blood loss. This finding made us decide to include forced-air warming units and disposable warming blankets to maintain perioperative normothermia.

#### **7. Tourniquet**

The application of a tourniquet is one of the oldest blood sparing methods. Mostly, it is used when surgery is limited to the lower limb and it is routinely used in knee replacement surgery. After placement, the pressure is increased till the value of twice the systolic blood pressure is attained. Relative contraindications are surgical procedures that take more than two hours or pre-existing neuropathies (diabetes mellitus, alcohol abuses).

#### **8. Aprotinin**

Aprotinin - a naturally occurring bovine serine protease inhibitor - modifies the haemostatic system and reduces bleeding. We infuse the drug when

the estimated blood loss exceeds 2 litres.<sup>11</sup> In our clinic, major spinal fusion surgery of the lumbosacral spine (scoliosis, M Bechterew) or major revision hip surgery results in such losses.

The dose regimen is: 1 ml test dose; then - after the induction of anaesthesia -  $1 \times 10^6$  KIU in one hour and subsequent infusion at the rate of  $0.5 \times 10^6$  KIU / h for 2 hours. The total dose is  $2 \times 10^6$  KIU/h, and administration is stopped once this dose has been reached. The transfusion ratio was found to be reduced from 1.3 to 0.4 when the drug is used.

### **9. Postoperative cell saving (Bellovac® ABT)**

The Bellovac® ABT system (ABT = autologous blood transfusion) concerns a form of postoperative cell saving where blood from the operation wound is collected, filtered and thereafter returned to the patient. This blood salvaging system helped to reduce the number of blood transfusions at our clinic to zero in total knee replacement surgery.<sup>12</sup> Also, the system is used when patients subjected to total hip arthroplasty and revision hip arthroplasty have a blood loss of more than 500 mL during surgery. The present simple rule is: if a drain is needed for blood loss, it is an ABT drain.

Recent literature indicates that donation of filtered wound drain blood stimulates the immune system. Thereby, one may expect that not only the incidence of red cell transfusions be reduced but also the incidence of postoperative infections when this method is applied.<sup>13,14</sup>

### **10. Measurement of the haemoglobin concentration**

The measurement of the haemoglobin concentration is a mainstay of blood management. Thus, it is the starting point for deciding whether or not to initiate erythropoietin treatment and allogenic red cell infusion. Therefore, it is relevant for all to know when to have a haemoglobin concentration measured.

The present scheme used in the Sint Maartenskliniek for measurement of the haemoglobin:

1. *Preoperatively*: for all patients where the expected blood loss exceeds 0.5 L. In addition to the haemoglobin, the laboratory determines MCV, the blood type and does an antibody screen.

*All patients*: prior to any infusion of red cells. Fast measurements use the hemocue®. If a unit of red cells was infused, measurement is repeated two and twenty-four hours after the last unit was infused.

2. *In the recovery room or intensive care*: when ordered; or when the blood loss during surgery exceeded 750 mL; or when the postoperative blood loss (drains) exceeds 500 mL. Moreover, the haemoglobin is measured 1,5 and 24 hours after a cell saving-procedure.

### **11. Anticoagulant medication**

Preoperatively, any medication that perturbs coagulation is stopped. Yet, there is the need to prevent postoperative venous thromboembolic complications. It is recognised that the type of anticoagulant drug and the moment of administration will affect the volume of blood loss during and after surgery. In the Sint Maartenskliniek, thrombosis prophylaxis uses a standard procedure and the low molecular heparins (LMWH) are routinely prescribed. Since spring 2003, we

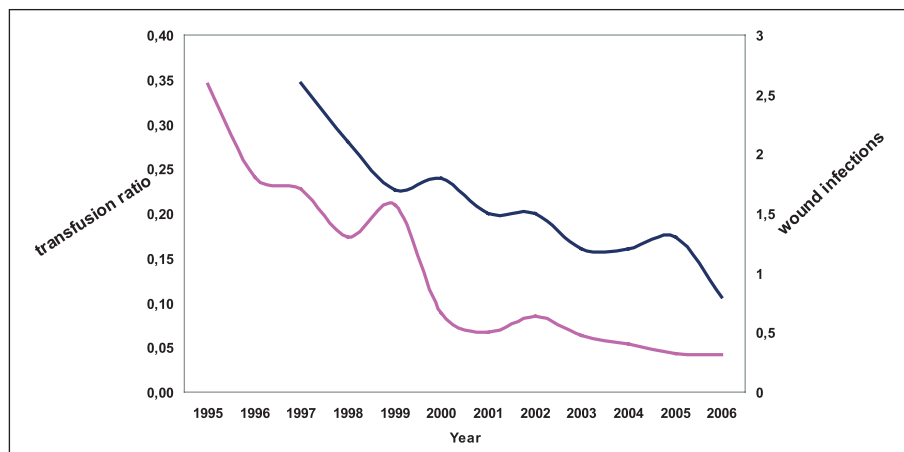
prescribe Arixtra® (fondaparinux) instead of Fraxiparine® (nadroparine) for patient that have total knee or hip arthroplasty. Arixtra® 2,5 mg is administered subcutaneously once a day, starting 6 hours after the end of surgery provided that hemostasis is attained. The treatment stops when the risk of deep venous thrombosis is reduced, i.e. at the minimum of 5-9 days postoperatively.

The advantages of Arixtra® are: it is a synthetic pentasaccharide (no risk to transmit of an infectious cause), effective when firstly administered postoperatively, and superior efficacy of fondaparinux for prevention of proximal deep vein thrombosis with a reduction of 57.4 %.<sup>15</sup> Our own data on 800 patients showed that postoperative blood loss and the incidence of allogenic red cell transfusions were not different for patients treated with either fondaparinux or nadroparine. Likewise disturbed wound healing infections are not different for the two types of drugs.

## 12. NEN-EN-ISO 9001:2000 process certification and the relational database.

The blood management process has been described and developed in accordance with the NEN-EN-ISO 9001: 2000 standard. An important aspect of this standard is the enhancement of customer satisfaction. In December 2003, the blood management process was certified by an independent third party, whereby the quality management principles are found competent: the focus on customer's quality requirements (with the mutually beneficial supplier relationships including the patient, the hospital, and health care); defined responsibilities; involvement of personnel; a process approach with crossing of the barriers between different functional units; continual improvement; and, factual approach to decision making. A yearly evaluation audit of the independent third party gives confidence that competence is maintained, and that one may rely on planned and delivered services. Noteworthy, the blood management process can be copied to other hospitals, and duplicated to other processes.

We organized a system used to gather data. The data of the relational database are analysed to provide information about process performance and to determine the need for corrective action or improvement. Thereby, we are informed at any time about the number of actual infused units of red cells, all details of the surgical procedure involved, and the consequences for duration of hospital stay, disturbed wound healing and wound infections.



This knowledge allows monitoring the process and ensures a factual approach of the corrective action and improvement. Moreover, the monitoring of the process allows to keep track of whether or not any change in clinical practice or adapted corrections in the algorithm of the process contribute positively, or not.

### 13. REFERENCES

3. An algorithm to reduce allogenic red blood cell transfusions for major orthopaedic surgery. R. Slappendel, R. Dirksen, EWG Weber, DB van der Schaaf. *Acta Orthop Scand* 2003; 74: (5): 569-575.
4. Thesis. EWG Weber: Optimized blood management for elective orthopaedic surgery, Chapter 5. December 10, 2003.
5. The effect of universal leukoreduction on postoperative infections and length of hospital stay in elective orthopaedic and cardiac surgery. CA Llewelyn, RS Taylor, AA Todd, W Stevens, MF Murphy, LM Williamson; Leucodepletion Study Group. *Transfusion*. 2004 Apr;44(4):489-500.
6. [http://www.cbo.nl/english/folder20030514143046/default\\_view](http://www.cbo.nl/english/folder20030514143046/default_view) CBO richtlijn bloedtransfusies 2004
7. Blood transfusion and postoperative recovery, D The European Eprex Surgery Trial. R Slappendel *Transfusion alternatives in Medicine* vol 5, number 1, supplement April 2003: 23-24.
8. [http://www.sanquin.nl/sanquin-eng/sqn\\_home\\_eng.nsf/](http://www.sanquin.nl/sanquin-eng/sqn_home_eng.nsf/) Public: donor May you give blood?
9. Does ibuprofen increase perioperative blood loss during hip arthroplasty? R Slappendel, EWG Weber, B Benraad, R Dirksen, MLT Bugter. *European Journal of Anaesthesiology* 2002; 19: 829-31.
10. COX 2 selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs and perioperative blood loss in hip surgery. A randomized comparison of Indomethacin and meloxicam. EWG Weber; R Slappendel, ME Durieux, R Dirksen, H van der Heide, M Spruit. *Eur. J. Anaesthesiology* 2003; 20: 963-966.
11. Schmied H, Kurz A, Sessler DI, et al. mild hypothermia increases blood loss and transfusion requirements during total hip arthroplasty. *Lancet* 1996 Feb 3;347(8997):289-92.
12. Winkler M, Akca O, Birkenberg B, et al. Aggressive warming reduces blood loss during hip arthroplasty. *Anesth Analg* 2000 Oct;91(4):978-84.
13. Samama CM, Langeron O, Rosencher N, et al. Aprotinin versus placebo in major orthopaedic surgery: a randomised, double-blinded, dose-ranging study. *Anesth Analg* 2002 Aug;95(2):287-93.
14. Strumper D, Weber EW, Gielen-Wijffels S, Van Drumpt R, Bulstra S, Slappendel R, Durieux ME, Marcus MA. Clinical efficacy of postoperative autologous transfusion of filtered shed blood in hip and knee arthroplasty. *Transfusion*. 2004 Nov;44(11):1567-71.
15. Effect of autologous salvaged blood on postoperative natural killer cell precursor frequency. A Gharehbaghian, KM Haque, C Truman, R Evans, R Morse, J Newman, G Bannister, C Rogers, BA Bradley. *Lancet*. 2004 Mar 27;363(9414):1025-30.
16. Neutrophil activity in total knee replacement: implications in preventing post-arthroplasty infection
17. A. Iorwerth, C. Wilson, N. Topley, I. Pallister *The Knee* 2003;10: 111-113.
18. Turpie AGG, Bauer KA, Eriksson BI et al. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery. A meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. *Arch Intern Med* 2002; 162(16): 1833-40.



**Scheme “NEN-EN-ISO 9001:2001 certified blood management process” 1.**

**1. Expected blood loss  $\leq 0,5$  L** —————> No laboratory measurements



Action: - Maintain normothermia perioperatively

**2. Expected blood loss  $0,5 - 1,5$  L** —————> Laboratory:  
Type and antibody screen  
Hb, Ht, MCV



Actions: - Irregular antibodies are present: autologous predonation  
 - Hb  $\leq 13$  g/dL: iron and epoëtine-alfa pre-treatment  
 - Hb  $< 10$  g/dL: evaluation for cause anaemia  
 - stop medication prior to surgery: - aspirin (1 week)  
 - anticoagulants (coumarine der.: 1 week)  
 - non-selective NSAID's (24 hours)  
 - Maintain normothermia perioperatively  
 - Perioperative blood loss  $> 0,5$ L: Postoperative cell salvage.

**3. Expected blood loss  $\geq 1,5$  L** —————> Laboratory:  
Complete cross match  
Hb, Ht, MCV

Actions: - Irregular antibodies are present: autologous predonation  
 - Hb  $\leq 13$  g/dL: iron and epoëtine-alfa pre-treatment  
 - Hb  $< 10$  g/dL: evaluation for cause anaemia (internal medicine)  
 - stop medication prior to surgery: - aspirin (1 week)  
 - anticoagulants (coumarine der.: 1 week)  
 - non-selective NSAID's (24 hours)  
 - Maintain normothermia perioperatively  
 - Aprotinin peroperative  
 - Isovolemic haemodilution  
 - Intraoperative and postoperative cell salvage





# **PREDOPERATIVNA PRIPRAVA BOLNIKA NA NAČRTOVANO ORTOPEDSKO OPERACIJO Z EPOETINOM ALFA (EPREX)**

## **PREOPERATIVE TREATMENT WITH EPOETIN ALPHA (EPREX) FOR ELECTIVE ORTHOPEDIC SURGERY**

Nada Kodrič

### **Izvleček**

Izhodišča: Pri odločanju za zdravljenje z alogensko krvjo je potrebno upoštevati, da je oskrba s krvjo vedno zahtevnejša in da stroški zdravljenja s krvjo naraščajo pri kirurškem zdravljenju ortopedskih bolnikov. Pri cilju zmanjšati izpostavljenost transfuziji tuje krvi se je uveljavila uporaba eritropoetina. Epoetin alfa (Eprex), ki smo ga uporabili, je učinkovit pri predoperativnem dvigu števila rdečih krvničk in zmanjšuje potrebe po alogeni transfuziji.

Pred operacijo je treba oceniti pričakovano izgubo krvi, splošno stanje bolnika ter izbrati bolnike, pri katerih ni prepovedano zdravljenje z eritropoetinom. Odmerek eritropoetina je potrebno prilagoditi predoperativni vrednosti bolnikovega hematokrita. To zdravljenje mora biti podkrepjeno z istočasnim vnosom zadostnih količin železa.

Eritropoetin se uporablja v kombinaciji z avtotransfuzijskimi tehnikami pri vstavitvi totalnih endoprotez kolka in kolena. Oceniti moramo tudi koristnost, tveganje ter ceno uporabljenih avtotransfuzijskih tehnik.

Izkazalo se je, da bo eritropoetin zelo uporaben tudi pri anemičnih bolnikih operiranih zaradi vstavitve endoproteze kolka in kolena.

Cilj te študije je bil ovrednotiti zdravljenje anemije z eritropoetinom in železom pri bolnikih, pri katerih je bila operativno vstavljena totalna endoproteza kolka ali kolena, ter ocenit posledično zmanjšanje transfuzije krvi.

Metode: V študiji na Ortopedski kliniki v Ljubljani je bilo obravnavanih 10 bolnikov. 7 bolnikom smo vstavili totalno protezo kolka, 3 pa totalno endoprotezo kolena. Med njimi je bilo 9 žensk in 1 moški. Predoperativno anemijo smo zdravili z eritropoetinom (Eprex) 600 IU/kg telesne teže, s.c., 21., 14., 7. dan pred operacijo. Istočasno so prejeli železo 200 mg/dan peroralno. Spremljali smo hematološke parametre, vrednosti železa v serumu ter neželene učinke učinkovin. Upoštevali smo sprožilne vrednosti hemoglobina (Hb) za transfuzijo krvi glede na spremljajoče bolezni.

Rezultati: Učinkovitost zdravljenja Eprex pri predoperativnem zvišanju koncentracije Hb je bila statistično pomembna. Iz predoperativne vrednosti  $117 \pm 7 \text{ g/l}$  se je dvignil Hb na  $138 \pm 3 \text{ g/l}$  na dan operacije.

Zaključki: Zdravljenje predoperativne anemije z eritropoetinom pri ortopedskih bolnikih je statistično pomembno dvignilo vrednost hemoglobina. Vrednost hemoglobina na dan operacije je bil napovedni dejavnik za dajanje transfuzije.

**Ključne besede:** anemija, stimulacija eritropoeze, metode transfuzije, totalna endoproteza kolka, totalna endoproteza kolena

### **Abstract**

Background: Concerns regarding the safety, supply and cost of allogenic blood transfusion have led to the development of recombinant human erythropoi-

etin Epoetin alfa (Eprex) for anemic patients. Erythropoietin safely increases preoperative red blood cell production and reduces allogeneic transfusion. During the pre-operative period, expected blood loss and patient medical status need to be evaluated to select those who can benefit from this therapy. The appropriate dose of erythropoietin is determined according to the patient's baseline hematocrit. This therapy must be part of an overall management strategy for anemia with appropriate iron supplementation.

Erythropoietin is used in combination with other blood-saving techniques in arthroplasties hip and knee surgery, depending on expected blood loss. The benefits, risks and costs of these blood-conservation techniques must be compared with those of allogenic transfusion.

For the future, the use of erythropoietin must continue to be developed in anemic patients undergoing hip and knee orthopedic surgery.

The goal of this study was to evaluate whether optimizing the detection of preexisting anemia can reduce blood transfusion in patient scheduled for total knee and hip replacement surgery.

**Methods:** In this study on Orthopedic Clinic in Ljubljana 10 patients is included (9 women and 1 man). 7 patients undergo total hip prosthesis, 3 patient get total knee prosthesis. Preoperative anemia is treating with erythropoietin (Eprex) 600 IU/kg B.W., s.c./week, 3 weeks before operation. They also get iron medication 200mg/ per day, per os, 3 weeks before operation. Haematological results, iron and side effects are monitored. We take onto consideration transfusion triggers and comorbidity of the patients.

**Results:** After therapy with erythropoietin we reveal a statistically significant increase of hemoglobin from  $117 \pm 7 \text{g/l}$  to  $138 \pm 3 \text{g/l}$  on the day of operation.

**Conclusion:** Treatment of preoperative anemia with erythropoietin for orthopedic patient statistically significant increase Hb values. Preoperative Hg level is a predictive factor of the transfusion rate.

**Key words:** anemia, stimulation of erythropoiesis, blood management technic, total hip arthroplasty, total knee arthroplasty

## Uvod

Anemija je pogosto bolezensko stanje pri bolnikih, ki potrebujejo kirurško zdravljenje. Raziskave kažejo, da je anemija lahko dejavnik tveganja za slabši izid kirurškega zdravljenja. Tveganje obolevnosti zaradi anemije temelji predvsem na sočasno prisotnih boleznih srca in/ali pljuč, ki zmanjšujejo sposobnost kompenzacijskih mehanizmov telesa na anemijo. Pri kirurškem bolniku je potrebno upoštevati še pomanjkljivo oskrbo miokarda s kisikom pri ravni hematokrita nižji od 30, ki lahko povzroča nemo ishemijo miokarda, manjšo telesno zmogljivost in počasnejšo rehabilitacijo po operativnem posegu, povečano verjetnost, da bo potrebna transfuzija alogene krvi, povečano tveganje za okužbe v pooperativnem obdobju, slabše čustveno/psihosocialno počutje, vpliv na trajanje hospitalizacije<sup>1-15</sup>.

Svetovna zdravstvena organizacija priporoča z namenom zmanjšati izpostavljenost alogenski krvi, načrtovanje kirurških posegov z odkrivanjem in zdravljenjem anemije že v predoperativnem obdobju<sup>18</sup>. V raziskavah so dokazali, da je koncentracija Hb v obdobju pred kirurškim posegom najpomembnejši napovedni dejavnik za alogeno transfuzijo pri bolniku<sup>1,3,4,5,9,12,13</sup>.

Pri odločanju za zdravljenje z alogeno krvjo je potrebno upoštevati, da je oskrba s krvjo vedno zahtevnejša, da stroški zdravljenja s krvjo naraščajo zaradi stalnega uvajanja novih postopkov, ki zagotavljajo kar najvišjo stopnjo varnosti krvi<sup>8,20,21</sup> in, nenazadnje, da transfuzija alogene krvi še vedno predstavlja tveganje za prejemnika<sup>5,12,20-30</sup>, lahko pa je tudi vzrok za daljšo hospitalizacijo bolnikov. Izvajanje načrtovanega operativnega posega s čim manjšo uporabo alogene krvi temelji na integrirani uporabi, individualnem in pravočasnem načrtovanju postopkov varčevanja s krvjo (»blood management«).

Med postopki, ki jih lahko uporabimo s ciljem zmanjšati izpostavljenost transfuziji alogenske krvi, je tudi uporaba epoetina alfa (Eprex®) za spodbujanje procesa eritropoeze v kostnem mozgu in za zagotavljanje značilno višje koncentracije Hb v perioperativnem obdobju in optimizacijo postopka predoperativne avtotransfuzije. Zdravljenje z epoetinom alfa (Eprex) je varno in ga bolniki dobro prenašajo pri vseh indikacijah. V kliničnih raziskavah niso našli morebitnih interakcij med epoetinom alfa in drugimi zdravili<sup>23</sup>. V raziskavi, kontrolirani s placebom je bila pogostnost neželenih dogodkov primerljiva med bolniki, zdravljenimi z epoetinom alfa, in bolniki, ki so prejeli placebo<sup>2</sup>. Retrospektivna, integrirana analiza bolnikov s popolno zamenjavo kolka ali kolena, vključenih v štiri prospektivne, multicentrične, randomizirane raziskave, ni pokazala povezanosti med zdravljenjem z epoetinom alfa in pojavnostjo katerega koli trombotično - žilnega dogodka<sup>16</sup>.

### **Cilji preskušanja**

Osnovni cilj preskušanja je oceniti učinkovitost, varnost in prenašanje zdravila Eprex, uporabljenega v skladu s temeljnimi značilnostmi zdravila pri optimizaciji obravnavanja anemije in zmanjšanju izpostavljenosti alogene krvi pri načrtovanem kirurškem zdravljenju.

Dodatni cilj preskušanja je pridobiti podatke o varnosti takšnega načina uporabe zdravila Eprex v pogojih vsakodnevne klinične prakse ter zdravnikovo in bolnikovo oceno zdravljenja z zdravilom Eprex.

Trenutno imamo v Sloveniji malo lastnih izkušenj z uporabo zdravila Eprex pri pripravi bolnika na načrtovano kirurško zdravljenje. S pomočjo kliničnega preskušanja smo želeli sistematično zbrati podatke o učinkovitosti priprave bolnikov z Eprexom za zmanjšanje izpostavljenosti transfuziji alogene krvi.

### **Bolniki in metode**

V prospektivni raziskavi smo beležili podatke o učinkovitosti, prenosljivosti in varnosti uporabe zdravila Eprex v pogojih vsakdanje klinične prakse pri obravnavi ortopedskih bolnikov, pri katerih smo načrtovali vstavev totalne endoproteze kolka ali kolena. Spremljali smo podatke o predvideni vrsti in času operativnega zdravljenja, uporabljenih perioperativnih postopkih zaradi uravnavanj izgub krvi ter količini prejetih krvnih pripravkov in drugih substitucijskih tekočin v perioperativnem obdobju. Spremljali smo podatke o gibanju hematoloških laboratorijskih parametrov, kot so koncentracija Hb, število eritocitov in retikulocitov, hematokrit, ter podatke o statusu železa.

## Bolniki

Obravnavali smo vzorec 10 bolnikov. Od tega je bilo 9 žensk in 1 moški. Vstavljeno jim je bilo 7 totalnih kolčnih protez ter 3 totalne kolenske proteze.

Vsi bolniki so bili seznanjeni z učinkovino, ki so jo prejeli, in vsi so privolili v zbiranje podatkov zaradi izvajanja kliničnega preskušanja. Študijo je odobrila Etična komisija.

Po shemi 1 so se beležili podatki bolnikov, ki so prejeli zdravilo Eprex glede na strokovno presojo leččega zdravnika v skladu z vsakdanjo klinično prakso in neodvisno od preskušanja.

### Shema 1

V tabeli so prikazani podatki, ki so se vpisovali v Obrazec poročila o primeru v določenem obdobju zdravljenja.

	VO	V1	V2	V3
Soglasje bolnika k zbiranju podatkov	X			
Demografski podatki	X			
Predviden datum in vrsta kirurškega zdravljenja	X			
Vitalni znaki (teža, krvni tlak, srčni ritem)	X	X	X	X
Laboratorij - hematološki parametri	X	X	X	X
Laboratorij - parametri statusa železa	X	X	X	X
Perioperativni postopki obravnavanja izgub krvi	X	X	X	X
Odmerjanje Eprexa	X	X	X	X
Sočasno zdravljenje	X	X	X	X
Neželeni učinki	X	X	X	X
Bolnikova ocena zdravljenja				X
Zdravnikova ocena zdravljenja				X

Legenda: VO = 4 tedne pred operacijo, V1 = 24 ur pred operacijo, V2 = 24 ur po operaciji, V3 = ob odpustu

### Zdravila, jakosti, odmerjanje

Uporabljena učinkovina je bila epoetin alfa (Eprex), ki smo ga predpisali na recept v odmerku usklajenem z navodili v Povzetku temeljnih lastnosti zdravila in strokovno presojo leččega zdravnika 600 I. E. /kg t.t., s.c. /teden, 3 tedne pred operacijo.

Sočasno zdravljenje je bilo s pripravkom železa, ki so ga bolniki prejeli 200mg/dan peroralno 3 tedne pred operacijo.

Zabeležena so bila vsa zdravila, ki jih je bolnik prejel poleg zdravila Eprex, ne glede na indikacijo. Vpisani so vse perioperativne postopke obravnavanja izgub krvi in natančno zabeležili vse vrste in količine prejetih transfuzij krvi in drugih substitucijskih tekočin. Zabeležili smo tudi zdravila, ki jih je bolnik prejel že pred začetkom zdravljenja z zdravilom Eprex, in jih je prejel tudi v času spremljanja.

Vsi bolniki so prejeli področno anestezijo, subarahnoidalni blok v ledvenem predelu hrbtenice za operativni poseg.

## **Spremljani podatki**

### Podatki o bolniku, bolezni in zdravljenju

Ob začetku spremljanja smo zabeležili bolnikov spol, rojstne podatke, osnovno bolezen in morebitne pridružene bolezni, predvideno vrsto operacije in datum operativnega posega, podatke o prejetih transfuzijah krvi v preteklosti, ocenjena je bila koncentracija Hb, pri kateri bi bolnik predvidoma potreboval transfuzijo krvi in podatke o morebitnem predhodnem zdravljenju anemije.

### Učinkovitost

Spremljali smo učinkovitost uporabe zdravila Eprex pri predoperativnem zvišanju koncentracije Hb.

Ob začetku spremljanja, 0 - 24 ur pred, 0 - 24 ur po operaciji, in drugi dan po operativnem posegu ter ob odpustu iz bolnišnice so se beležili:

- datum in odmerek prejetega zdravila Eprex;
- hematološki parametri: koncentracija Hb, št. eritrocitov, Ht;
- vitalni znaki: krvni tlak in pulz;
- prejete vrste in količine krvnih pripravkov in drugih substitucijskih tekočin;
- prejeti nadomestki železa;
- dodatno zdravljenje (metotreksat, citostatiki, idr.).

### Varnost

Vse neželene učinke, ki bi se pojavili v času beleženja podatkov bi vpisali tudi v priloženem obrazec za poročanje resnih neželenih učinkov, ki bi ga moral raziskovalec najkasneje v 24 urah posredovati Nacionalnemu centru za farmakovigilanco (Center za zastrupitve).

### Zdravnikova ocena uspešnosti zdravljenja

Ob zadnjem beleženju podatkov smo ocenili uspešnost zdravljenja anemije z zdravilom Eprex. Uporabljena je bila 4 - stopenjska lestvica.

### Bolnikova ocena uspešnosti zdravljenja

Ob zadnjem beleženju podatkov je bolnik ocenil zadovoljstvo zdravljenja z zdravilom Eprex. Uporabljena je bila 4 - stopenjska lestvica.

## **Statistika**

Demografski podatki bolnikov in podatki o diagnozah so bili predstavljeni opisno oz. tabelarno.

### Učinkovitost

Učinkovitost zdravljenja je bila ovrednotena s spremljanjem koncentracije Hb, E in Ht, ki je bila analizirana, upoštevajoč ocenjeno izgubo krvi med posegom, količino potrebnih transfuzij krvi in potrebami po nadomeščanju tekočin. Upoštevane so bile tudi potrebe po nadomeščanju železa v povezavi z gibanjem odstotka Hb.

### Varnost

Vrsta in pogostnost neželenih učinkov bi bila predstavljena tabelarno po kategorijah neželenih učinkov. Posebna pozornost naj bi bila namenjena podatkom o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Eprex zaradi pojava neželenih učinkov.

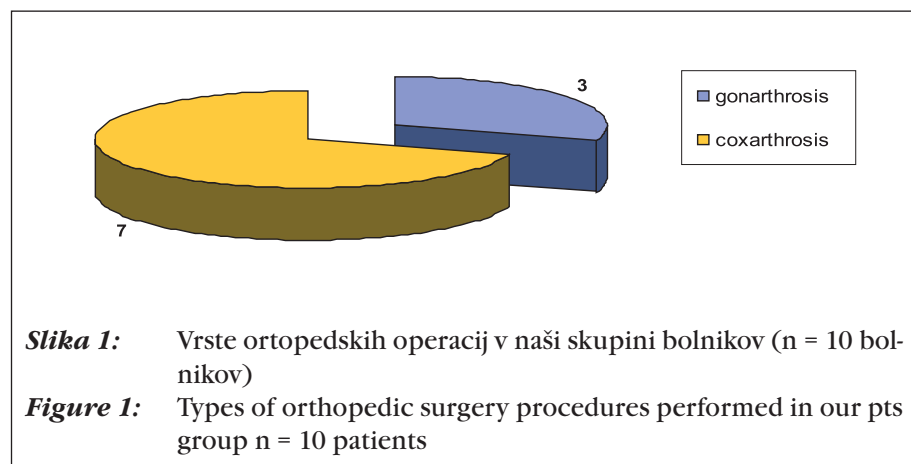
### Ocena uspešnosti zdravljenja

Z opisno statistiko so bile opredeljene ocene uspešnosti zdravljenja vseh sodelujočih zdravnikov in bolnikov.

### **Rezultati**

28 % bolnikov, ki so bili operirani v letu 2007 na Ortopedski kliniki v Ljubljani zaradi totalne endoproteze kolka ali kolena, je bilo anemičnih, z vrednostmi Hb  $\leq 130$ g/l.

V naši skupini 10 anemičnih bolnikov (Sl.1), ki so bili operirani za totalno endoprotezo kolka ali kolena, je imelo povprečno predoperativno vrednost Hb  $117,9 \pm 7$  g/l, povprečno starost 63,1 let, povprečno težo 72,9 kg, povprečno vrednost krvnega tlaka 156/87 mmHg ter pulza 75/min (Tab.1).



Vsi bolniki so prejeli spinalno anestezijo  
All patients received spinal anaesthesia

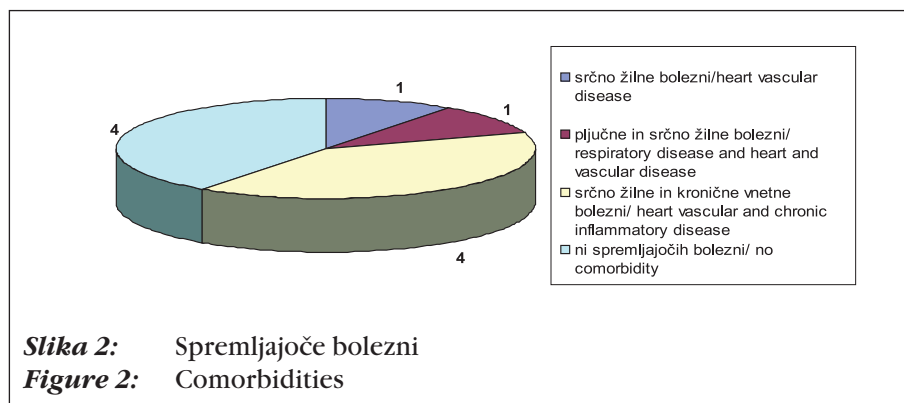
**Tabela 1:** Predoperativna optimizacija Hb - naše izkušnje z epoetinom alfa (10 bolnikov)

**Table 1:** Pre-operative optimization of Hb - our experiences with epoetin alfa (10 patients)

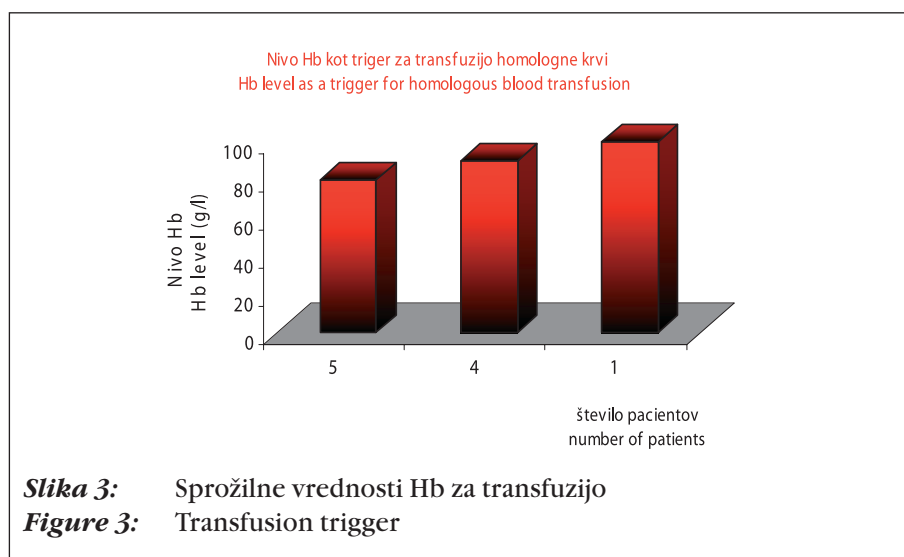
Bolniki Patient	Starost (leta) age (years)	Teža (kg) weight (kg)	Krvni tlak (mm Hg) blood pressure (mm Hg)	Srčni utrip (/min) pulse (/min)
1	66,0	72	160 / 110	73
2	81,5	65	150 / 80	80
3	67,9	70	141 / 77	73
4	68,8	80	179 / 103	76
5	56,6	110	170 / 70	71
6	48,2	80	160 / 80	70

Bolniki Patient	Starost (leta) age (years)	Teža (kg) weight (kg)	Krvni tlak (mm Hg) blood pressure (mm Hg)	Srčni utrip (/min) pulse (/min)
7	81,8	73	183	86
8	54,3	60	162	86
9	60,5	56	140	90
10	45,5	63	110	85
Srednja vrednost mean value	63,1	72,9	156	87
Razpon range	45,5-81,8	56-110		

Od spremljajočih bolezni je imel eden srčno-žilno bolezen, eden pljučno in srčno-žilno bolezen, štiri bolniki srčno-žilno in kronično vnetno bolezen sklepov, štiri pa so bili brez spremljajočih bolezni (Sl.2). Nihče še ni bil zdravljen zaradi anemije.



Sprožilne vrednosti Hb za transfuzijo krvi so bile v petih primerih Hb 80g/l, v štirih primerih Hb 90g/l in v enem primeru 100g/l (Sl.3).

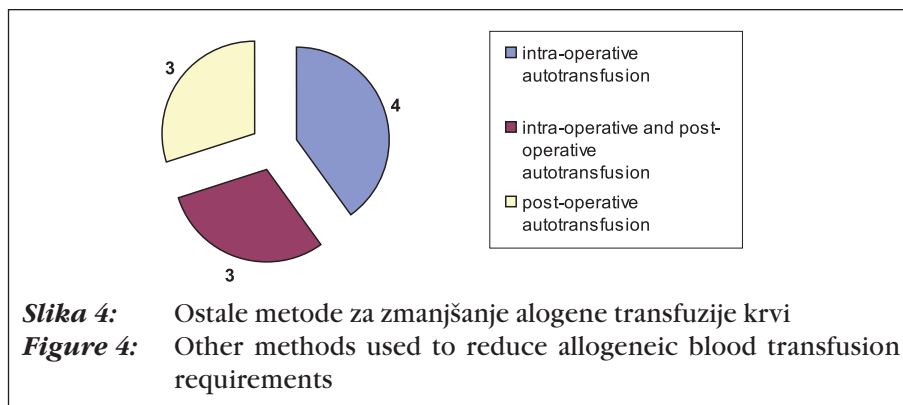


Povprečno trajanje operacije pri totalni endoprotezi kolka je bilo 113 min. Med njimi je bila ena operacija podaljšana na 240 min zaradi tehničnih težav



operaterja. Povprečno trajanje vstavitve totalne endoproteze kolena je bilo 100 min. Te operacije so bile opravljene v Esmarhovi prevezi na stegnu operirane noge tako, da je bila izguba krvi med operacijo minimalna.

Med operacijo kolka je prejelo 85,7 % bolnikov medoperativno avtotransfuzijo (Celični ločevalec). 57,1 % je prejelo pooperativno avtotransfuzijo zbrane krvi v Ortho-pasu. Po operacijah kolena pa so vsi prejeli pooperativno avtotransfuzijo iz Ortho-pasa (Sl.4)

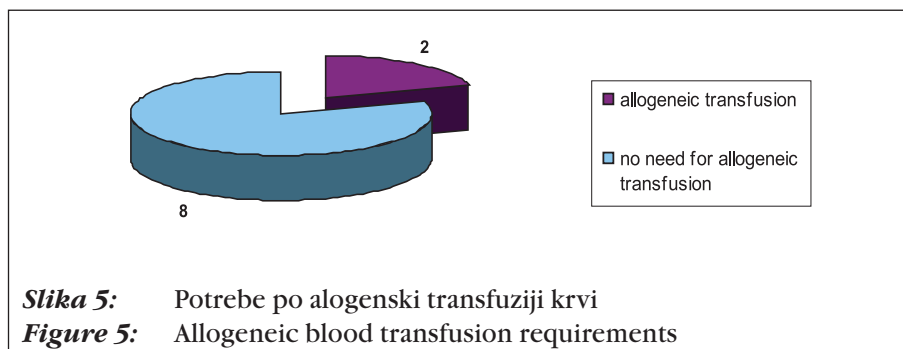


Povprečna izguba krvi med operacijami kolka je bila 772 ml, pooperativna izguba krvi je bila 633 ml. Povprečna izguba krvi med operacijami kolena je bila 200 ml, pooperativna izguba krvi je bila 666ml (Tab. 2).

**Tabela 2:** Izguba krvi  
**Table 2:** Blood losses

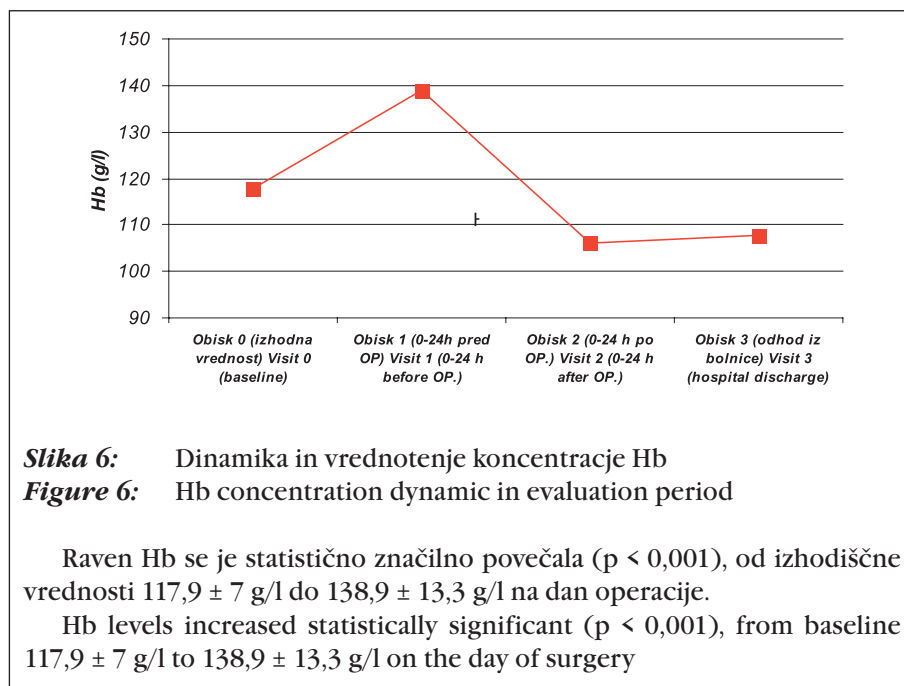
Proteza Prosthesis		Med OP. (ml) During OP.(ml)	Po OP. (ml) Post OP.(ml)
Totalna kolč na proteza Total hip prosthesis	Razpon Range	400 - 2000	430 - 700
	Srednja vrednost Mean value	772	633
Totalna kolenska proteza Total knee prosthesis	Razpon Range	150 -250	500 - 700
	Srednja vrednost Mean value	200	666

Dva bolnika sta prejela perioperativno alogeno kri zaradi podaljšane operacije ter tehničnih operativnih težav (Sl.5).



Vrednosti serumskega železa so bile pri vseh bolnikih na dan operacije na spodnji meji normale, tako, da so po operaciji prejeli Venofer 200 mg i.v..

Vrednosti hemoglobina so se po terapiji z epoetin alfa (Eprex) statistično značilno zvišale iz 117,9g/l na 138,9g/l (Sl.6).



Neželenih učinkov epoetin alfa nismo imeli.  
Bolnikova ocena uspešnosti zdravljenja je bila dobra.

## Razpravljanje

Pri anemičnih bolnikih moramo pred operacijami, pri katerih je predvidena izguba krvi 20 % krvnega volumna bolnika zdraviti anemijo z epoetinom alfa ter železom, da se izognemo oziroma zmanjšamo porabo transfuzije alogene krvi. Začetek zdravljenja naj bi se pričel vsaj mesec dni pred predvideno operacijo vstavitve endoproteze kolka ali kolena, da se poveča eritropoeza.

Zdravljenje anemije z epoetinom alfa in železom pred operacijami je zelo učinkovito skupaj s tehnikami avtotransfuzije med in po operacijah. S tem se zmanjša poraba alogene krvi.

Optimalni odmerek epoetina alfa je odvisen od izhodiščne vrednosti bolnikovega hematokrita.

Nadaljevanje študije je potrebno za dokončno oceno učinkovitosti in cene te kombinirane strategije pri večjih ortopedskih operacijah.

Zdravljenje z epoetinom alfa je del načrtovane strategije nadomeščanja krvi, kamor sodijo še anestezijske in kirurške tehnike ter določitev sprožilnih vrednosti Hb za transfuzijo, v odvisnosti od spremljajočih bolezni bolnikov.

## Zaključek

Zdravljenje predoperativne anemije z epoetinom alfa (Eprex) pri anemičnih bolnikih za velike ortopedске operacije, kot sta totalna endoproteza kolka ali kolena, je statistično pomembno dvignilo vrednost hemoglobina ter posledično zmanjšalo potrebe po transfuziji alogene krvi.

Primerni odmerek epoetin alfa je odvisen od bolnikove vrednosti hematokrita. Zdravljenje se lahko uporablja samostojno ali v kombinaciji z avtotransfuzijskimi tehnikami, odvisno od pričakovane izgube krvi in bolnikovega splošnega stanja.

## LITERATURA

1. Bierbaum BE, Callaghan JJ, Galante JO, et al. An analysis of blood management in patients having a total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1999; 81: 2-10
2. Stovell CP, et al. An open-label, randomized study to compare the safety and efficacy of perioperative epoetin alfa with preoperative autologous blood donation in total joint arthroplasty. *Orthopedics Jan* 1999; 22(1): s105-s112
3. Nutall GA, Santrach PJ, Oliver WC, et al. Blood loss after total knee replacement. *Transfusion*. 1996;36: 144-149
4. Lotke PA, Faralli VJ, Orenstein EM, Ecker ML. The predictors of red cell transfusions in total hip arthroplasties. *J Bone Joint Surg*. 1991; 73A: 1037-1040
5. Dunne JR, et al. Perioperative anemia: An independent risk factor for infection, mortality, and resource utilization in surgery. *J Surg Res* 2002; 102: 237-244
6. Stanworth SJ, et al. Which groups of patients are transfused? A study of red cell usage in London and southeast England. *Vox Sang*, 2002; 83: 352-357.
7. Rosencher N et al. Orthopedic Surgery transfusion hemoglobin European overview (OSTHEO) study: blood management in elective knee and hip arthroplasty in Europe. *Transfusion* 2003; 43: 459-469.
8. Wells AW, Mounter PJ, Chapman CE, et al. Where does blood go? Prospective observational study of red cell transfusion in north England. *BMJ* 2002; 325: 803
9. Andrade, et al. Baseline Hemoglobin as a Predictor of Risk of Transfusion and response to Epoetin alfa in Orthopedic Surgery Patients. *Am J Orthop*. 1996; 25: 533-42
10. Lundsgaard-Hansen P. Safe hemoglobin or hematocrit levels in surgical patients. *World J Surg*, 1996; 20: 1182-1188
11. Keating ME, et al. Assessment of postoperative vigor: A concise instrument. *Orthopedics Jan* 1999; 22(1): s119-s128
12. Callum JL, Jeannie. Bloody easy: blood transfusions, blood alternatives and transfusion reactions; Sept 2003
13. Salido JA, Marin LA, Gomez LA, Zorilla P, Martinez C. Preoperative hemoglobin levels and the need for transfusion after prosthetic hip and knee surgery: analysis of predictive factors. *J Bone Joint Surgery Am*. 2002; 84-A(2): 216-220
14. Faris. The predictive power of baseline hemoglobin for transfusion risk in surgery patients. *Orthopedics Jan* 1999; 22(1): s135-s140
15. Larocque BJ et al. A point score system for predicting the likelihood of blood transfusion after hip or knee arthroplasty. *Transfusion*. 1997; 37: 463-467.
16. Carson JL. Morbidity risk assessment in the surgically anemic patient. *Am J Surg*. 1995; 170(suppl): 325 - 365
17. Faris PM et al. The effects of recombinant human erythropoietin on perioperative transfusion requirements in patients having a major orthopaedic operation. *J Bone Joint Surg* 1996; 78-A: 62-72
18. World Health Organisation (WHO). The clinical use of blood. Handbook. Geneva, 2002
19. Spence RK. Surgical red blood cell transfusion practice policies. *Am J Surg*. 1995; 170 (Suppl 6A): 35-155
20. Shander A. Emerging risk and outcome of blood transfusion in surgery. Seminar in Hematology 2004. (Suppl 1): 117-124
21. Goodnough LT, et al. Transfusion medicine: looking to the future. *The Lancet*, 2003; 361: 161-169

22. Vanderlinde ES, et al. Autologous transfusion. Clinical review. *BMJ*; 324, march 2002
23. Earnshaw. Blood conservation in orthopaedic surgery: the role of epoetin alfa. *Int. Orthopedics*, 2001
24. Hill GE, Frawley WH, Griffith KE, Forestner JE, Minei JP. Allogenic blood transfusion increases the risk of postoperative bacterial infection: a meta-analysis, *J Trauma*. 2003 May; 54(5):908-14
25. Heiss M. Risk of allogeneic transfusions. *Br J Anaesth* 1998 (Suppl 1): 16-19
26. Triulzi DJ, Vanek K, Ryan DH, et al. A clinical and immunological study of blood transfusion and postoperative bacterial infection in spinal surgery. *Transfusion* 1992; 32:517-524
27. Newmann JH et al. The clinical advantages of autologous transfusion, *J Bone Joint Surg* 1997; 79-B; 630-632
28. Spahn et al, Eliminating blood transfusions. *Anesthesiology* 2000
29. Linden JV. Transfusion errors in New York State: an analysis of 10 years of experience. *Transfusion* 2001; 40:1207-13.
30. Patchen Dellinger E and Daniel A. Infectious and immunologic consequences of blood transfusion. *Review. Critical Care* 2004, 8 (Suppl 2). S18-S23.
31. Audet AM et al. Red blood cell transfusion practices in patients undergoing orthopedic surgery. A multi-institutional analysis. *Orthopedics* 1998; 21: 851-858.



## TESTIRANJE KRVODAJALCEV S TEHNIKO NAT V SLOVENIJI NAT TESTING OF BLOOD DONORS IN SLOVENIA

Snežna Levičnik Stezinar

### Izvleček

Cilj preskrbe s krvjo je zagotoviti varno kri za transfuzijo. Presejalno testiranje odvzetih enot krvi za transfuzijo z metodami za neposredno ugotavljanje prisotnosti virusov je eden od ukrepov za doseganje še večje varnosti preskrbe s krvjo. Z metodami NAT (Nucleic Acid Techniques) neposredno dokazujemo prisotnost nukleinskih kislin virusov (RNK, DNK) v različnih bioloških vzorcih. Februarja 2007 smo uvedli presejalno testiranje vsake posamezne enote krvi s tehnologijo TMA z multipleks testom Ultrio Procleix Assay proizvajalca Chiron/Novartis. Od začetka uvedbe testiranja na tri viruse, HBV, HCV in HIV, z metodo Ultrio Procleix smo pretestirali 60645 enot krvi. Samo en odvzem je bil izveden v diagnostičnem oknu. Krvodajalec je bil okužen s HCV, 7 dni kasneje pa smo v kontrolnem vzorcu že uspeli dokazati tudi protitelesa. Ugotovili smo 6 primerov tihega (okultnega) hepatitisa B. Izplen NAT testiranja je tako 1:10107 za HBV in 1:650.000 za HCV.

**Ključne besede:** presejalno testiranje, diagnostično okno, nukleinska kislina, označevalci okužb, okultni B hepatitis

### Uvod

Cilj preskrbe s krvjo je zagotoviti varno kri za transfuzijo. Varna transfuzija pomeni, da le-ta pri prejemniku ne povzroči neželenih posledic. Kri za transfuzijo predvsem ne sme vsebovati virusov in bakterij, ki povzročajo aids, zlatenico tipov B in C ter sifilis.

Hepatitis B, hepatitis C in aids so kronične nalezljive bolezni. Sodobna medicina omogoča zdravljenje, ki je drago, zahtevno, za bolnika obremenjujoče, s številnimi neželenimi učinki in zdravstvenimi posledicami, ki zahtevajo nove ukrepe in zdravljenje. Učinkovitost zdravljenja kroničnih virusnih bolezni je zelo omejena in praviloma ne vodi v ozdravitev. Predvsem pa okužba te osebe stigmatizira, zato je družbeno nesprejemljivo, da je možen vir okužbe zdravilo (kri!).

Bolniki in javnost pričakujejo preskrbo z »varno« krvjo in vsa prizadevanja in uvajanje ukrepov za zmanjševanje tveganja podpirajo in spoštujejo. Eden glavnih ukrepov za doseganje čim večje varnosti preskrbe s krvjo je tudi presejalno testiranje odvzetih enot krvi za transfuzijo z metodami za neposredno ugotavljanje prisotnosti virusov.

Z metodami NAT (Nucleic Acid Techniques) dokazujemo prisotnost nukleinskih kislin virusov (RNK, DNK) v različnih bioloških vzorcih. Princip metod NAT je pomnoževanje in zaznavanje majhnih količin genskega materiala. Tarčno zaporedje nekaj delcev nukleinskih kislin (NK, in sicer od 10 do 100 t.i. ampliconov) v vijačnici DNK ali RNK se s pomočjo encimov, ki sodelujejo v biokemičnih reakcijah, tolikokrat pomnoži (več sto tisoč - krat do več milijon - krat),

da jih uspemo zaznati z biokemičnimi reakcijami. Tarčni amplikoni so visoko specifični. Izberemo tiste delce NK, ki so specifični za posamezni organizem, in se ne pojavljajo v genomih drugih organizmov. V transfuzijski medicini se uporabljata metodi PCR (Polymerase Chain Reaction) in TMA (Transcription Mediated Amplification). Te tehnike se poslužujemo tudi v presejalnem testiranju enot krvi za preprečevanje transfuzijske okužbe s krvjo.

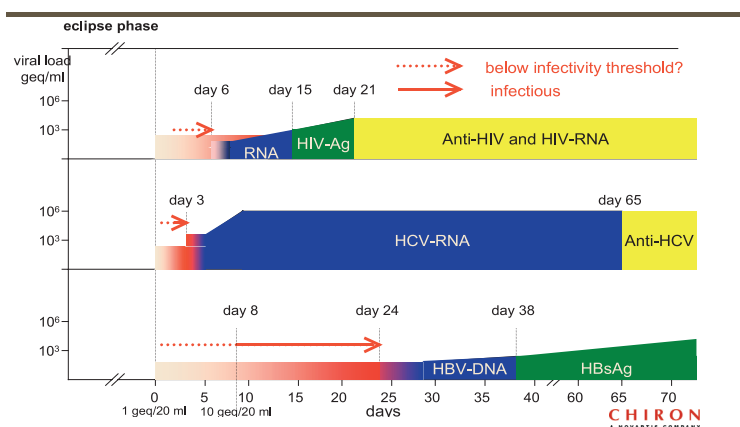
### Zakaj je z NAT testirana kri bolj varna?

- *Zmožnost zaznavanja povzročitelja v obdobju seronegativnega okna*

Diagnostično okno je čas od okužbe do zmožnosti zaznave okužbe z laboratorijskimi diagnostičnimi metodami. Trajanje diagnostičnega okna je različno, in je odvisno od lastnosti povzročitelja, gostitelja, vrste iskanega označevalca okužbe in diagnostične metode.

Pri okužbi s HIV s presejalnim testom 3. generacije iščemo protitelesa proti virusu HIV, ki so odraz imunskega odziva organizma na okužbo in jih zaznamo 3-4 tedne po okužbi. S testi 4. generacije (zaznavajo protitelesa in HIV antigen) uspemo ugotoviti okužbo že nekaj dni prej. Metoda NAT pa omogoča, da neposredno zaznamo virus (oz. specifično tarčno zaporedje zaporedje nukleinskih kislin (NK)) že približno deset dni po okužbi. Diagnostično okno je tako krajše za ocenjenih 10-14 dni. Pri okužbi z virusom hepatitisa C (HCV) je diagnostično okno krajše za do 60 dni in pri okužbi z virusom hepatitisa B (HBV) za okrog 25 dni. (1)

### Closing the infectious window with ID-NAT



**Slika 1:** Diagnostično okno (1)

- *Metode za dokazovanje NK so izjemno visoko občutljive* in imajo močan potencial, da omogočajo tudi zaznavanje tudi takšnih okužb, pri katerih gre za nizko virusno breme (low level carriers). Še zlasti je to aktualno pri okužbi s HBV, ko HbsAg že izgine iz obtoka, virus pa je le v sledih prisoten v jetrnih celicah oz. krvnem obtoku. Govorimo o skritem (tihem, okultnem) hepatitisu B.

Tehnologijo NAT odlikuje tudi izredno visoka specifičnost. Zaznavanje NK je usmerjeno na tisti del genoma, ki je enkrat, specifičen samo za iskani virus. Lažno pozitivnih rezultatov tako ni (razen v primeru kontaminacije vzorca).

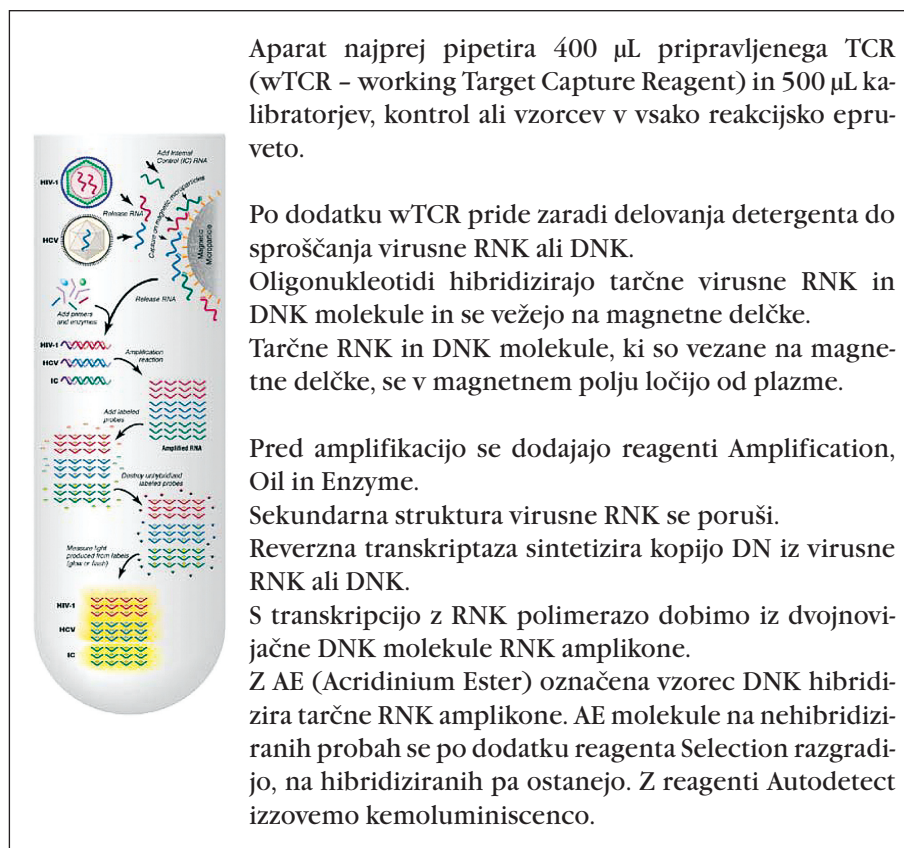
V devetdesetih letih se je v diagnostiki začela uvajati metoda NAT za namen zgodnejšega in bolj zanesljivega odkrivanja okužb. Tehnološki razvoj je kmalu omogočil tudi rutinsko izvajanje testiranja na velikem številu vzorcev, kar je omogočilo uvedbo te metodologije v presejalno testiranje krvodajalcev. Za odkrivanje HCV smo postopek v Sloveniji uvedli julija 1999 za zbrano plazmo, marca 2000 pa za vse odvzete enote krvi. Do uvedbe nove tehnologije smo pretestirali več kot 600.000 enot.

Testiranje smo izvajali v poolih, to je zlivkih vzorcev plazme 48 oseb (kasneje 24). Visoka občutljivost metode za iskanje HCV RNA je to dopuščala. V primeru pozitivnega rezultata pa je bilo potrebno razreševalno testiranje in identifikacija enote krvi, ki je vsebovala virus.

Hiter tehnološki razvoj diagnostičnih metod NAT je omogočil hitrejšo in enostavnejšo izvedbo testiranja, popolno avtomatizacijo postopkov in predvsem sočasno zaznavanje več vrst virusov v eni sami reakciji v isti reakcijski epruveti. Tako smo v letu 2007 uvedli nov način presejalnega testiranja in s sodobno testno metodo testiramo vsako posamezno donacijo sočasno na tri viruse; HBV, HCV in HIV. V primeru pozitivnega izsledka je potrebno le razrešitveno testiranje za ugotavljanje vrste iskanega virusa.

## Metode

Februarja 2007 smo uvedli presejalno testiranje vsake posamezne enote krvi s tehnologijo TMA z multipleks testom Ultrio Procleix Assay proizvajalca Chiron/Novartis.



**Slika 2:** TMA (Transcription-Mediated Amplification)



Testiranje se izvaja na avtomatiziranem, računalniško vodenem testnem sistemu Tigris. V Sloveniji je eno testirno mesto za celotno državo na Zavodu RS za transfuzijsko medicino. Viruse iščemo v vzorcih krvi, ki se zbirajo ob odvzemu krvi dajalcem. Vzorci se dnevno pošiljajo v centralni laboratorij. Testiranje poteka v popoldanskem in večernem času, naslednje jutro pa so rezultati po elektronski pošti preneseni do vseh izvornih odvzemnih mest in vpisani v protokol posameznih donacij.

V primeru pozitivnega rezultata je potrebno razrešitveno testiranje z diskriminacijskimi testi za vsak posamezen virus.

Kadar okoliščine in pogoji v posameznih fazah testiranja ne ustrezajo zahtevam in merilom je test neveljaven (invaliden) in ga je potrebno ponoviti.

### Rezultati

Od začetka uvedbe testiranja na tri viruse z metodo Ultrio Procleix 15.2.2007 in do 30.10.2007 smo pretestirali 60645 enot krvi. Pridobili smo potrjeno 31 pozitivnih rezultatov. Delež posameznih virusov je 19 HBV, 11 HCV in 1 HIV. V večini primerov je šlo za sočasno prisotnost tudi drugih označevalcev okužb, torej odvzem krvi ni bil opravljen v diagnostičnem oknu. Tako smo ugotovili 13 primerov HbsAg in HBV DNA pozitivnih krvodajalcev, 8 anti-HCV in HCV RNA pozitivnih. V tem obdobju ni bilo nobenega krvodajalca, ki bi bil samo HIV RNA pozitiven. (Tab. 1)

**Tabela 1:** Rezultati testiranja NAT v obdobju od 15.2.2007 do 30.10.2007  
Results of NAT screening in the period Feb 15 - Oct 30 2007

HBV	HCV	HIV	
HBsAg+/HBV DNA+	13	Anti-HCV+/HCV RNA+ 8	Anti-HIV+/HIV RNA+ 1
HbsAg-/HBV DNA+	6	Anti-HCV-/HCV RNA+ 1	Anti-HIV-/HIV RNA+ 0
HBsAg+/HBV DNA-	0	Anti-HCV+/HCV RNA- 2	Anti-HIV+/HIV RNA- 0
skupaj	19	11	1

Število testiranih/Number of tested donations: 60.645

Pogostost zaznavanja virusnih NK z metodo NAT v odvzetih enotah krvi ob odsotnosti drugih seroloških označevalcev okužb, ki jih iščemo s serološkim presejalnim testiranjem. (Tab. 2)

**Tabela 2:** Izplen testiranja NAT/Yield of NAT testing

HBV DNA	6 HBV DNA poz/HBsAg neg 1: 10.107
HCV RNA	1 HCV RNA poz/anti-HCV neg 1: 650.000
HIV RNA	0 HIV 1 RNA poz/anti-HIV 1/2/0 in p24Ag neg 0 (60645 testiranih)

Samo en odvzem je bil opravljen v diagnostičnem oknu. Krvodajalec je bil okužen s HCV, 7 dni kasneje pa smo v kontrolnem vzorcu že uspeli dokazati tudi protitelesa<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> to je tudi prvi odkriti primer v Sloveniji, potem ko smo v sedmih letih pretestirali 650.000 odvzetih enot krvi.

Ugotovili smo 6 primerov tihega (okultnega) hepatitisa B. Ti krvodajalci so pred več leti ali desetletji preboleli hepatitis B, niso pa nosilci HbsAg oziroma ga ne uspemo zaznati niti z najboljčutiljivimi tehnikami. Ti krvodajalci imajo prisotne tudi druge označevalce prebolele okužbe s HBV, to so protitelesa anti-HBc in včasih tudi anti HBs. V vseh primerih je šlo za večkratne krvodajalce (od 3 do 58 odvzemov pred tem).

**Tabela 3:** Izplen HBV DNA+/HbsAg neg v Sloveniji/  
Yield of HBV DNA+/HbsAg neg in Slovenia

Št. odvzema (št. predhodnih odvzemov)	Ultrio	Ultrio	Ultrio	dHIV	dHCV	dHBV	HBsAg	Anti HBc	Anti HBs	HBV DNA kvant.
	1	2	3							
1501375 (50)	+	+	+	-	-	+	-	+	-	-
1507396 (37)	+	+	-	-	-	+,-	-	+	+(41)	-
1589326 (3)	+	+	+	-	-	+	-	+	-	+ <60IU/mL
1508255 (58)	+	+	+	-	-	+	-	+	-	+ 491 IU/mL
1592011 (29)	+	NT	NT	-	-	+	-	+	-	NT
1525297 (28)	+	-	+	-	-	+	-	+	+(10)	NT

NT - ni testirano      Ultrio - presejalni test      d - diskriminatorni test

### Razpravljanje:

Za zagotavljanja največje možne varnosti krvi smo tudi v Sloveniji razširili obseg obveznega testiranja krvodajalcev z uvedbo presejalnega testiranja na HIV, HBV in HCV z metodo NAT.

Leta 2000 smo med prvimi uvedli testiranje na hepatitis C virus za vse enote krvi, ne le za plazmo, namenjeno za predelavo. Dolgo se nismo odločili za testiranje NAT na HIV, saj je prekuženost med našimi krvodajalci zelo nizka in pričakovani izplen bi težko upravičil stroške (verjetnost zaznave donacije v diagnostičnem oknu za HIV bi bilo približno 1:3 milijone testiranih enot (2,3)). Z dostopnostjo enostavnih, hitrih, zmogljivejših ter cenovno sprejemljivih testnih metod je postala aktualna razširitev testiranja na več virusov, še posebej na virus hepatitisa B, saj je vedno več poročil o prenosu HBV okužb s transfuzijo, ko HbsAg ni bil zaznan in so bili krvodajalci kronični nosilci virusa (4).

Rezultati testiranja v Sloveniji so primerljivi z rezultati, pridobljenimi v večini evropskih držav. Zaznava samo HCV RNA v Sloveniji je 1:650.000, v EU v povprečju 1: 797.000; okužbe s HIV v diagnostičnem oknu nismo zaznali (EU

1:3.160.000)(2,3). Testiranje na HBV se še ne izvaja v večini držav EU, v državah, kjer pa se, pa so rezultati prav tako zelo podobni kot v Sloveniji in se gibljejo okrog 1:10.000 (Poljska, Španija, Litva) (5,6,7). Nekoliko večja je prekuženost v južni Italiji 1: 4518 (8) in Grčiji 1:6080 (9).

V večini primerov gre za odkrivanje okultnega hepatitisa B (OBI) pri večkratnih dajalcih, le redko se ugotovi HBV DNA v diagnostičnem oknu (DO). Ocenjujejo, da je razmerje OBI:DO = 9:1.

Ob odkrivanju teh tih okužb med večkratnimi dajalci pa se sočasno z novimi vprašanji, pojavljajo tudi novi izzivi. Dajalcu, ki je večkrat daroval kri, moramo obrazložiti nova spoznanja o njegovi okužbi in ga zavriniti kot krvodajalca. Raziskati bi bilo potrebno predhodne odvzeme in vpletene prejemnike ter ugotoviti, ali so bile transfundirane komponente izvor morebitne okužbe, predvsem kadar ni dovolj empiričnih podatkov, ki bi bili osnova za napoved verjetnosti prenosa okužb.

V raziskavi o verjetnosti prenosa okužb s transfuzijami komponent predhodnih odvzemov pri 5 krvodajalcih nismo potrdili nobenega prenosa okužbe. Analizirali smo 21 odvzemov in pridobili podatke o 33 prejemnikih<sup>2</sup>. Pri nobenem od teh prejemnikov ni bil klinično diagnosticiran hepatitis, laboratorijskih podatkov pa še nismo pridobili.

Pri okultnem hepatitisu B virusno breme niha, torej ni vsaka donacija HBV DNA pozitivna. Še zlasti je vprašljiva kužnost ob sočasni prisotnosti nevtralizirajočih protiteles anti-HBs. Ključna je torej analiza ocene tveganja v povezavi med virusnim bremenom in količino transfundirane krvne komponente ob sočasnem upoštevanju drugih okoliščin (prisotnost protiteles, imunski status prejemnika, volumen transfundirane plazme, mutacija virusa).

## **Zaključek**

Uvedba presejalnega testa s tehnologijo NAT na tri viruse v posameznih donacijah krvi je vsekakor povečala možnost zagotavljanja varnejše krvi in so jo zdravstvene oblasti v večini razvitih držav predpisale. Dolžnost strokovnjakov, ki se ukvarjamo s preskrbo s krvjo, je zagotoviti našim bolnikom, prejemnikom krvi ali njenih sestavin, varnost in učinkovitost krvi kot zdravila. Poročila o prenosu okužb ali sumu prenosov ter njihove analize kažejo, da je transfuzija danes varna oblika zdravljenja vredna zaupanja vseh uporabnikov v postopkih zdravljenja s krvjo.

## **Literatura:**

1. Lelie N. Impact of individual donation NAT screening on blood safety. In: Mediterranean Region Meeting Siena: Chiron Newsletter 2007: 13-14.
2. Coste J, Reesink HW, Engelfriet CP, Laperche S et al. Implementation of donor screening for infectious agents transmitted by blood by nucleic acid technology: update to 2003. International forum. Vox Sang 2005; 88: 289-303.
3. Velati C, Laperche S. Nucleic acid amplification testing in Europe. In: Rouger P, Hossenlopp C, eds. Blood Transfusion in Europe The White book 2005, Paris: Elsevier SAS; 2005: 169-179.
4. Allain JP. Occult hepatitis B virus infection: implications in transfusion. Vox Sang 2004; 86: 83-91.

<sup>2</sup> 4 od 21 odvzemov so bili HBV DNA pozitivni

5. Brojer E, Grabarczyk P, Liszewski G, Mikulska M, Allain JP, Letowska M. Characterization of HBV DNA(+)/HbsAg(-) blood donors in Poland identified by triplex NAT. *Hepatology* 2006; 44: 1666-1674
6. Castro E, Tórees P, Gonzalez R, Ontanon A, Gonzalez Ponte L, Sedeno M, et al. Acute phase and occult HBV infections with multiple mutations in the surface antigen A determinant detected by HBV/HCV/HIV-1 TMA screening of Spanish blood donors. *Vox Sang* 2006; Suppl 3: 77.
7. Kalibatas V, Irzikeviciene J, Lelie N. HBV and HCV infected blood donations interdicted by individual donation nucleic acid testing (ID-NAT) in Lithuania. *Vox Sang* 2006; Suppl 3: 83.
8. Manzini P, Danielle F, Pizzi A, Milanesi P, De Filippo E, Balloco C, et al. Introduction of HBV NAT screening on blood donation in Italy and identification of HBV occult infection cases. *Vox Sang* 2007; 93 Suppl 1: 157.
9. Politis CP, Karafoulidou AK, Theodori HT, Tsoukala AT, Andrioti EA, Tseliou PT, et al. Occult hepatitis B surveillance in blood donations in Greece. *Vox Sang* 2007; 93 Suppl 1: 134.

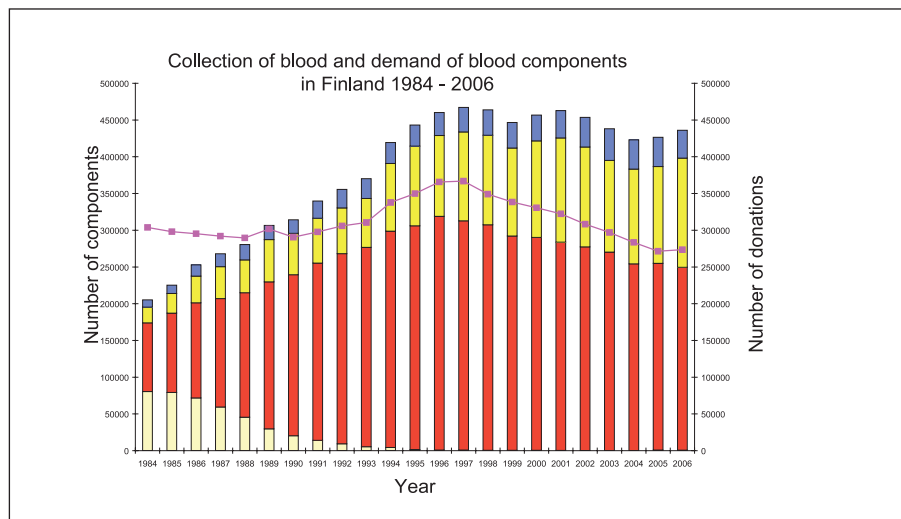


## INTRODUCTION OF OCTAPLAS INTO CLINICAL USE: EXPERIENCE FROM FINLAND

Tom Krusius

### Blood service delivery in Finland

- Finnish Red Cross Blood Service executes the national blood programme:
  - national consolidated blood service,
  - sole supplier of blood components - hospitals do not collect or process blood;
- FRC Blood Service is functionally an independent and financially a separate unit of Finnish Red Cross;
- collects blood and manufactures blood components;
- maintains blood component inventories and distributes components to customers:
- operates blood bank inventories in university hospitals;
- distributes plasma products to customers;
- operates a cord blood bank and a registry of unrelated voluntary bone marrow stem cell donors;
- offers laboratory services related to blood transfusion, haemostasis and stem cell, tissue and organ transplantation;
- hospitals are charged for the products and services.



### Blood components

- standardized selection of components available for hospitals
- all components are NAT tested: single sample NAT testing for HBV, HCV, HIV will be started in January 2008
- all components are leukodepleted
- infectious safety of blood components is good.

### *Usage of FFP in Finland*

	1996	1999	2002	2006	2008
					estimate
Number of units	31 278	34 805	40 204	46 193	55 000
% of RBC usage	9,8 %	11,9 %	14,5 %	18,6 %	22 %
% Octaplas				18 %	100 %

#### **Octaplas**

- virus inactivated (solvent detergent treatment) fresh frozen plasma
- a proprietary medicinal product
- uniform quality due to large batch size
- marketing authorization in 20 countries
- well known and well documented
- indications same as with regular FFP
- > 5 million units have been transfused in 15 years
- safety and efficacy in general same as those of FFP.

#### **Production process of Octaplas**

- Octaplas is produced from FFP which has been processed and frozen within 8 hours from blood collection
- only Finnish FFP is used for the production of Octaplas for the Finnish market
  - serological screening: antibodies to HCV, HIV, HTLV and syphilis and HBsAg
  - NAT-screening: HIV, HBV, HCV, HAV and parvo virus B19
- plasma is thawed, pooled (max pool size 380 l) and filtered to remove cells and debris of cells
- virus inactivation by solvent-detergent treatment: TNBP and Triton X-100, 4 hours 30 °C
- TNBP and Triton X-100 are removed by oil extraction and hydrophobic chromatography
- sterile filtration, aseptic filling and fast-freezing at -60 °C
- (200 ml/bag)
- quality control of each production batch.

#### **Safety and efficacy of Octaplas**

- at least 12 clinical studies have been published
- 5/12 are randomized prospective studies
- the studies have included different kind of patients
  - coagulopathy/DIC associated with surgical bleeding, obstetric complications, liver disease or liver transplantation
  - inherited coagulation disorders
  - plasma exchange due to TTP
  - neonates, children and adults
- the efficacy Octaplas treatment is same as that of FFP and the incidence of adverse reactions is low
- incidence of thrombosis is not increased
- fibrinolysis during liver transplantation is increased and fatal coagulopathy with hyperfibrinolysis during liver transplantation has been reported

## Usage of Octaplas in Europe: CoE data 2007

Country	Percentage of total FFP
Austria	80 %
Belgium	small %
Finland	100 %
France	45 %
Germany	10 %
Ireland	100 %
Italy	10 %
Norway	100 %
Portugal	70 %
Switzerland	20 %

Serious immunological transfusion reactions per implicated component per 100 000 transfusions (hemovigilance data from 2004 or 2006, with permission by Dr Øystein Flesland)

country	red cells	plateles	FFP or Octaplas	total
Denmark (DART)	1,9	0,5	3,7	1,9
Norway (TROLL)	3,7	0,0	1,3	3,6
Finland	5,6	2,7	15,2	6,7
England (SHOT)	2,2	4,9	5,6	3,0

### European hoemovigilance data

- data from France and Austria indicate that Octoplas 70 - 80 % less severe immunological adverse reactions then FFP

### Experience of use of Octaplas from other countries

- experience from Norway and Ireland is excellent: clinicians are happy with Octaplas
- > 480 000 Octaplas transfusions have been performed in Norway
- in Ireland liver transplant patients and neonates are transfused with FFP

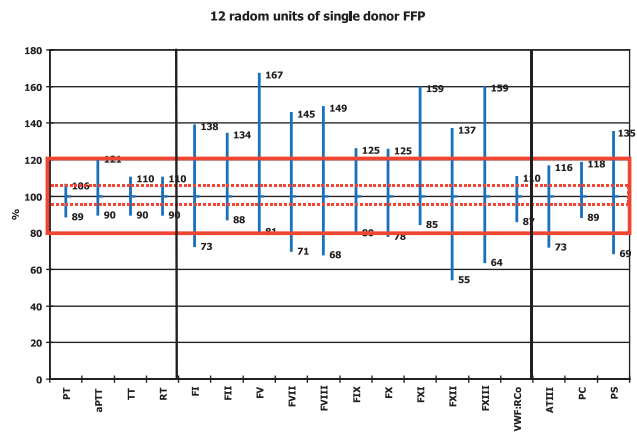
### Coagulation factor and inhibitor levels in Octaplas

	FFP n=6	Octaplas n=7	Difference %	
FV (IU/ml)	1,03 ± 0,06	0,91 ± 0,07	-11,6	p < 0,05
	1,19 ± 0,23	1,07 ± 0,10	-10,1	
	0,79 ± 0,20	0,68 ± 0,13	-13,9	
	1,00 ± 0,11	0,95 ± 0,08	-5,0	
	0,89 ± 0,11	0,81 ± 0,03	-9,0	
	0,98 ± 0,10	0,87 ± 0,09	-11,2	
	0,97 ± 0,14	0,56 ± 0,04	-42,3	p < 0,005
	0,97 ± 0,04	0,27 ± 0,03	-72,2	p < 0,005

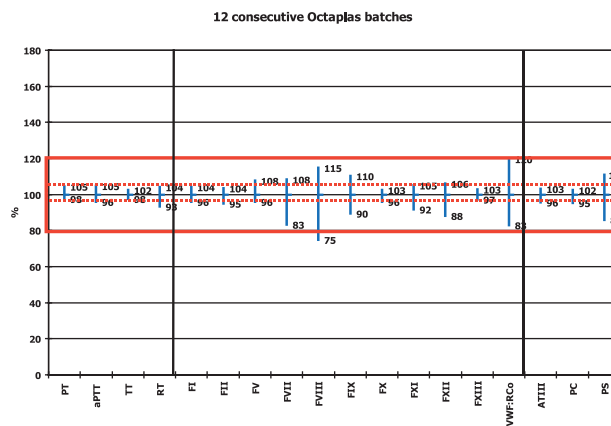
Heger et al: Transfusion and Apheresis 2005; 33: 257-267



## Coagulation factor levels in FFP



## Coagulation factor levels in Octaplas



## Inactivation of lipid enveloped viruses by SD-treatment

virus	log10 inactivation
HIV	≥ 5,3
HBV	≥ 6,0
HCV	≥ 5,0
Pseudorabies virus	≥ 7,4
HSV-2	≥ 6,0
Sinbidis virus	≥ 6,8
VSV	≥ 7,5
BVDV	≥ 6,1

CMV, influenza A - and B -viruses, SARS and WNV are inactivated by SD-treatment

## Neutralization/removal of enveloped viruses by SD-inactivation process

virus	log10 inactivation
HAV	≥ 8,3
Poliovirus	≥ 10,9
Coxsackie virus	≥ 8,6
Parvovirus	no suitable infectivity assay available; no transmissions reported

Efficacy of neutralization/removal depends of the antibody content of the pool. Specification:

- anti-HAV IgG: ≥ 2 IU/ml
- anti-parvo B19 IgG: ≥20 IU/ml

### What are the benefits Octaplas for the patient?

- dilution of HLA- and granulocyte antibodies: no TRALI reactions observed
- dilution of allergens: incidence of severe allergic and anaphylactic reactions is reduced by 70 -80 %
- inactivation or removal of viruses and bacteria: improved microbial safety
- uniform quality and coagulation factor content: the transfusion response is better predictable

### Advantages for the blood service/hospital blood bank

- no need for RhD-antigen compatibility
  - only 1 stock of plasma for each ABO group
  - in Norway only blood group A and AB Octaplas is supplied
- Octaplas has a shelf life of 4 years at or below - 20 °C
- FFP has a shelf life of 3 years at or below -25 °C and 3 months at or below - 18 °C (CoE Guide, edition 13)
- UniplasR = universal plasma for all patients irrespective of ABO group is in the R & D pipeline (phase III clinical trial)
  - removal of isoagglutinins and soluble AB substances—only one stock of plasma for clinical use
  - no risk of incorrect plasma transfusions

### What are the disadvantages of Octaplas?

- pooled product: many more donor exposures than in case of FFP transfusions
- potential risk of increased transmission of non-enveloped viruses or small microbes/prions which are not inactivated or removed during production
- patients need more Octaplas than FFP due to inactivation and removal of coagulation factors during production process: the level of coagulation factors is 5 - 15 % smaller than in FFP and that of natural anticoagulants and fibrinolysis inhibitors is 10 -70 % smaller
- increased costs

### **Why introduction of Octaplas in Finland?**

- request of hospitals
- introduction was a joint decision of hospitals and FRC BS
- competition on the market: Octaplas had a market share of 20 % and UniplasR was in the pipeline
- well known and documented product: good experience from other countries and reduction of adverse reactions
- BSE epidemic is disappearing and risk of PrpSc transmission by Octaplas in Finland is considered minimal: Octapharma has validated for future use technology for prion removal
- production process of blood components is simplified after discontinuation of production of leukodepleted FFP
- produced from blood and plasma collected in Finland
- since May 2007 Octaplas prepared out of Finnish plasma has been available
- no FFP for transfusion is any more prepared

### **First six month experience of use of Octaplas**

- feed back from hospitals and clinicians has been good
- no serious adverse reactions have been reported

# IMPLEMENTATION OF THE INTERCEPT BLOOD SYSTEM IN A UNIVERSITY BLOOD CENTRE IN SWEDEN

Folke Knutson

## Abstract

Viruses among Swedish blood donors is not an issue, however, bacterial contamination in platelets is. Despite bacterial testing roughly one patient is killed every second year in Sweden due to bacterial contamination in platelets.

In an ISO 15189 environment all implementations of new methods must be done with a documented plan and with a proper validation. The implementation of the Intercept system was done in the beginning of 2007 at the department of Clinical Immunology and Transfusion Medicine, University Hospital in Uppsala. Due to new time limits the logistics had to be changed and new agitators had to be purchased. The first 100 transfusions were checked for increment and the following for adverse events. The Intercept system is feasible in our hospital blood bank.

**Keywords:** buffy-coat platelets, pathogen inactivation, routine use, Orbisac, validation

## Introduction

When dealing with problems related to pathogens in our blood donors one could have two different approaches. One is to have different tests, one for each pathogen. The problem with that is that you have to know what you are looking for and you need tests that detects everything. The profession has gone from serological testing to pooled NAT (nucleic acid testing) to single NAT. This has increased the cost and perhaps increased the safety. However, there will always be new pathogens to test for so this is really a never ending story.

Bacterial testing of platelets involves the universal question: "is the sample representative?" We have the same problem when we take biopsies. Is this part of the tumour representative for the whole tumour?

BacTalert is a very common system for detecting bacteria in platelets. When should the sample be taken? Early, so that we could have a long shelf life or late, so that we can be more sure of a representative sample? We know that platelets lose some of their efficiency over time so if we take the sample late we transfuse more or less lousy platelets (however they are better than none). Hypothetically: if we have a 300 mL bag of platelets and take a sample of 4 mL. In that bag we have to start with 10 cfu staphylococci. Those bacteria have a tendency to make clusters so we have those 10 cfu in 2 lumps. It is very unlikely to get one of those lumps in the 4 mL sample. We get a negative culture and end up with having paid for something while getting nothing. At the same time we get a false feeling of safety.

Pathogen inactivation is the other way round. You deal with the problem with not having to know every specific detail. Intercept blood system inacti-

vates everything containing DNA and RNA. At the moment that means everything except prions. This is however not achieved without costing both platelets and money of course.

### **Objective**

In Sweden our donors have a very low incidence of hepatitis B, hepatitis C and HIV. In Uppsala we have never had a donor transmitting HIV not even before we started testing in 1985 and to this date we have not had a donor testing positive for HIV. In terms of economy it is not cost efficient to test for HIV more than once in our donors, however due to the fear of HIV in the community that would be impossible. This example of our donor epidemiology is one of the reasons why we do not use NAT in Sweden. The fractionator Octapharma have however tested our donors with NAT due to commercial reasons without finding any HIV positive donors.

In our platelet concentrates we have roughly one positive culture in 2000 concentrates. Swedish regulations allow storage of platelet concentrates for up to 5 days and up to 7 days after bacterial culture before day 4 or pathogen inactivation. To our knowledge at least one patient each second year dies of bacteria in platelets despite this rule. There should have been more deaths if not so many patients receiving platelets already were treated with antibiotics due to other causes.

In Uppsala we came to the conclusion that for the time being pathogen inactivation of platelets was the most cost efficient measure to increase the safety for our patients.

According to our quality criteria >75% of the platelet concentrate must have >300 x 10<sup>9</sup>/dose. Due to the experience of others we were expecting some loss of platelets but we should be within our quality criteria.

### **Method**

Five buffy-coats were pooled using the Orbisac (Gambro BCT), pathogen inactivated using the Intercept Blood System (IBS) and released according to local SOP's.

The first 100 platelet transfusions were validated. Weight, platelet concentration, platelet level per dose, platelet level of the patient before and after transfusion and on which day of storage the platelet concentration was given.

### **Results**

As seen in figure 1 the range of the platelets in a dose is between 509-246 x 10<sup>9</sup>. Of the first 100 pathogen inactivated platelet concentrates 14 were given on day 6 and 7. Twelve of the hundred did not have a positive increment. Those patients clinical chart were checked and in all cases a possible explanation was identified, like invasive procedure, ongoing bleeding or septicaemia. Of those twelve patients three got their platelets on day 6 or 7. Of the 100 platelets 94% had a platelet value of > 300 x 10<sup>9</sup>.

**Figure 1:**

	Gross Weight g	Net weight g	Platelet x 10 <sup>9</sup> /l	Volume mL	Platelet/ dose
Max	373	359	1711	355	509
Min	256	198	850	196	246
Mean	353	295	1294	292	378
Median	353	295	1305	292	384
Std	13	15	172	15	54
n	100	100	100	100	100

### **Conclusion**

In our hands, with the IBS, we lost a little less than 10% of the platelet levels we had before the introduction of the pathogen inactivation. A loss of 5-8% is published by others so we are in the same level. The time after illumination and before the platelets are in the storage bag we had a bit of a problem. During the absorption of the remaining amotosalen after illumination the bag must be agitated. Our agitators were adequate for the extra number of bags that were connected to each other. We could only use every second shelf. Because of this we had to purchase extra temperature controlled agitators.

To sum up the IBS is feasible in our hands. We had to change things, both material and logistics but it works and we have of course not had any pathogen transmissions since we started.



## **INTERCEPT TECHNOLOGY – PATHOGEN INACTIVATION IN BLOOD COMPONENTS**

Laurence Corash

The INTERCEPT Blood System (Cerus Europe BV, Leusden, Netherlands) uses amotosalen HCl (150  $\mu$ M) and long wavelength ultraviolet light (3 J/cm<sup>2</sup> UVA: 320-400 nm) to inactivate pathogens and residual leukocytes that may contaminate labile blood components. Upon activation with UVA light, amotosalen forms crosslinks on nucleic acids, preventing subsequent replication. This nucleic acid targeting strategy is designed to discriminate between pathogens and leukocytes, which require nucleic acid replication for pathogenicity, and the constituents of labile blood components, which do not require nucleic acid replication for therapeutic efficacy. The INTERCEPT Blood Systems for platelets and the plasma have CE Mark registration and have been introduced into routine clinical practice in a number of European blood centers. To date, more than 80,000 doses of INTERCEPT Platelets have been transfused.

An extensive series of studies has demonstrated inactivation of a broad spectrum of viruses, bacteria, protozoa, and leukocytes in both platelet and plasma components. INTERCEPT treatment effectively inactivates cell-free, cell-associated and intracellular pathogens, and inactivates high levels of emerging bloodborne pathogens including Chikungunya virus, Dengue virus and T. cruzi. This technology is particularly robust for inactivation of leukocytes, including T cells, with prevention of replication, inhibition of cytokine synthesis, and inhibition of activation antigen expression.

The platelet and plasma systems were developed in conformity with ICH standards for pharmaceuticals. The pre-clinical safety evaluation included systemic, reproductive, peri-natal, neonatal, photosensitization, immunologic, distribution, metabolism, excretion, and carcinogenicity studies. The cumulative data indicate high safety margins for treated components.

A series of clinical studies were conducted to demonstrate that INTERCEPT Platelets retain viability and hemostatic function suitable for support of thrombocytopenic patients, including a 645-patient randomized trial demonstrating that INTERCEPT Platelets were equivalent to conventional platelets for prevention of grade 2 and grade 3/4 bleeding during up to four weeks of transfusion support, and were not different for the time to the first grade 2 bleeding event. Following approval, prospective observational hemovigilance studies were initiated to evaluate the safety profile of treated platelets in routine use, with over 20,000 transfusions included to date. Independent investigators have reported a significant reduction in the rate of acute transfusion reactions following introduction of INTERCEPT Platelets, as well as the use of pathogen inactivation in place of bacterial detection, gamma irradiation, and CMV serology testing.

Multiple studies with plasma have shown sufficient preservation of in vitro coagulation activity for therapeutic support of hemostasis. Cryo-supernatant prepared from amotosalen treated plasma demonstrated sufficient retention of vWF cleaving protease activity for therapeutic plasma exchange (TPE)



of TTP. Randomized clinical trials with amotosalen treated FFP have shown conservation of Factor VII kinetics after coumadin anti-coagulation, support of congenital factor deficiencies, support of hemostasis for acquired coagulopathy of liver disease and transplant, and support of TPE for TTP. Plasma prepared with amotosalen and UVA light has been approved by the French medicinal agency (Afssaps), and a prospective observational study to extend the safety profile in routine clinical use will be implemented this year.

Pathogen inactivation provides an opportunity to broadly improve transfusion safety, and to circumvent continuous addition of incremental measures to address residual existing and emerging threats. Licensed processes are now available in Europe for platelets and plasma. To date, experience with the INTERCEPT Blood System in routine practice indicates pathogen inactivation technology can replace some older procedures, and can be integrated into blood center operations in a cost effective manner.

#### ABOUT CERUS

Cerus Corporation is a biopharmaceutical company that develops and commercializes novel, proprietary products in the fields of blood safety and immunotherapy designed to provide safer, more effective medical options to patients in areas of substantial unmet medical needs. In the field of blood safety, the company is developing and commercializing the INTERCEPT Blood System, which is designed to enhance the safety of donated blood components by inactivating viruses, bacteria, parasites and other pathogens, as well as potentially harmful white blood cells. In the field of immunotherapy, the company is employing its proprietary technologies to develop a series of novel therapies to treat cancer and in the research and development of prophylactic and therapeutic vaccines for infectious diseases.

Laurence Corash, M.D. is Vice President for Medical Affairs and Chief Medical Officer of Cerus Corporation, and Professor of Laboratory Medicine at the University of California, San Francisco. Dr. Corash graduated from New York University School of Medicine and completed Internal Medicine training at Bellevue Hospital, New York, NY. From 1977 to 1981 he served as Assistant Chief, Hematology Service, Clinical Center, NIH. From 1982 to 1997 Dr. Corash was Chief of the Hematology Laboratory Service at the University of California, San Francisco and a member of the faculty in Medicine and Laboratory Medicine. Over the past 10 years, Dr. Corash has directed a research team in the development of technology for the inactivation of pathogens in labile blood components. He has published more than 150 basic research papers in the broad field of hematology and transfusion medicine.

## **SISTEM HEMOVIGILANCE PRI NAS IN V SVETU HAEMOVIGILANCE SYSTEM IN SLOVENIA AND IN THE WORLD**

Marjeta Potočnik

### **Izvleček**

**Izhodišča:** Poznavanje vrste in pogostnosti neželenih transfuzijskih reakcij in dogodkov je potrebno, če želimo zmanjšati njihovo število in povečati varnost transfuzije krvi. S tem namenom so v devetdesetih letih v nekaterih evropskih državah začeli vzpostavljati sistem hemovigilance.

**Zaključki:** Od prvih, ponekod prostovoljnih, druge obveznih sistemov prijavljanja transfuzijskih reakcij je razvoj pripeljal do današnje zakonske ureditve področja hemovigilance in obveznega prijavljanja v državah Evropske skupnosti in številnih drugih po vsem svetu. V Sloveniji smo začeli vzpostavljati sistem hemovigilance leta 2002.

**Ključne besede:** transfuzija krvi, transfuzijska reakcija, varnost, zakonodaja, Evropska skupnost

**Key words:** blood transfusion, transfusion reaction, safety, legislation, European Union

### **Uvod**

Od prvih transfuzij krvi do danes je njihova varnost glavno gibalo napredka transfuzijske medicine. Transfuzije brez vsakega tveganja verjetno ne bo nikoli, lahko pa ga bistveno zmanjšamo, če vemo, kaj se ob transfuziji lahko zgodi. Pozornost varnosti in neželenim učinkom transfuzije tako zdravstvenih delavcev kot javnosti se je posebno povečala ob pojavu aidsa. V devetdesetih letih se je začelo v transfuzijski medicine pojavljati novo poglavje, hemovigilanca, ki je danes v iskanju slabosti in možnih izboljšav nepogrešljiva. Po definiciji v Priporočilih Sveta Evrope iz leta 2000 (1) je hemovigilanca zaznava, pridobivanje in analiza informacij o neželenih in nepričakovanih učinkih transfuzije krvi, v Evropski direktivi o določitvi standardov o kakovosti in varnosti za zbiranje, preskušanje, predelavo, shranjevanje in razdeljevanje človeške krvi in komponent krvi iz leta 2003 (Direktiva) pa niz organiziranih postopkov nadzora v zvezi s hudimi neželenimi ali nepričakovanimi dogodki pri dajalcih ali prejemnikih ter epidemiološko spremljanje dajalcev (2). Tej »materinski« direktivi je leta 2005 sledila »hčerinska« direktiva o sledljivosti in obveščanju o hudih neželenih reakcijah in dogodkih (3). Ta dva dokumenta sta bila podlaga za obvezni sprejem z Direktivo usklajene zakonodaje v vseh državah članicah Evropske skupnosti (ES). Tako imamo v Sloveniji krovni Zakon o preskrbi s krvjo (4) in Pravilnik o hemovigilanci (5), ki opredelujeta naše delo na tem področju.

Vendar pa so zdravstveni delavci po svetu, v evropskih državah in v Sloveniji že pred sprejemom te zakonodaje začeli z delom za večjo varnost transfuzije v smislu hemovigilance. To delo obsega zbiranje in analizo podatkov o prevalenci in incidenci označevalcev s krvjo prenosljivih okužb pri krvodajalcih, o neželenih učinkih in incidentih, povezanih z zbiranjem krvi in transfuzijo

komponent krvi pri prejemnikih, vključno z napakami in s komponentami povezanimi stranskimi učinki, z dokumentirano potrditvijo transfuzije in s sistemom hitrega obveščanja, zajemajoč celotno transfuzijsko verigo od vene krvodajalca do vene prejemnika (6).

### **Hemovigilanca v Evropi**

V začetku je bila organizacija sistema hemovigilance v Evropi zelo različna, nekateri sistemi so bili centralizirani in obvezni, drugi pa decentralizirani in so temeljili na prostovoljnem prijavljanju. Velike razlike so bile v načinu zbiranja podatkov, v definicijah in denominatorjih, zato primerjava med državami ni bila mogoča. Prvi so nacionalni sistem hemovigilance uvedli leta 1994 v Franciji, 1996 v Veliki Britaniji, sledile pa so Irska, Danska, Finska, Nizozemska, Avstrija in druge države, ki so spoznale pomen nacionalnega sistema hemovigilance.

V Franciji sistem hemovigilance pokriva celotno državo z obveznim prijavljanjem vsakega neželenega učinka transfuzije. V Veliki Britaniji je sistem SHOT (Serious Hazards of Transfusion) temeljil na prostovoljnem poročanju o hudih primerih transfuzijskih reakcij stopnje 2 ali več, zato je bilo število prijav bistveno manjše. Največ je bilo primerov transfuzije napačne komponente ali napačne krvi napačnemu prejemniku ne glede na pojav kliničnih znakov. V letu 2001 so bile tako med državami velike razlike, od 3,2 prijavljenih poročil na 1000 izdanih komponent do 100-krat manjšega števila npr. v Nemčiji. V Veliki Britaniji so na podlagi zbranih podatkov identificirali možne probleme v transfuzijski verigi in možne sistemske napake. Uvedli so ukrepe za izboljšanje identifikacije (izobraževanje, boljši sistemi identifikacije) ter s tem manjše število transfuzij napačnemu bolniku in dosegli zmanjšano pojavljanje akutne okvare pljuč po transfuziji s klinično uporabo plazme moških dajalcev).

Primerjave podatkov niso bile mogče zaradi razlik med posameznimi sistemi, zato so nekatere države (Belgija, Francija, Luksemburg, Portugalska in Nizozemska) leta 1998 ustanovile Evropsko mrežo hemovigilance (EHN), ki so se ji pozneje pridružile še druge države, tudi Slovenija. Namen EHN je spodbujati stike na področju hemovigilance med evropskimi državami, hitro in učinkovito izmenjavati pomembne informacije in izkušnje, vzdrževati sistem hitrega poročanja in druge aktivnosti (organizacija seminarjev, vzpostavitev internetne strani: [www.ehn-org.net](http://www.ehn-org.net), uvedba enotnega obrazca za poročanje) (7).

Zaradi razlik med posameznimi sistemi hemovigilance ni bila mogoča standardizacija in harmonizacija. ES je na podlagi izkušenj, pridobljenih v EHN in različnih sistemih hemovigilance v svojih direktivah začrtala sistem hemovigilance, obvezen za vse države članice. Njihova naloga je bila uskladitev zakonodaje z direktivami in uvedba ustrezne prakse (2,3). Za nekatere države to ni zahtevalo sprememb sistema hemovigilance, v nekaterih pa so bile spremembe potrebne (obveznost prijavljanja, obveznost vzpostavitve nacionalnega sistema hemovigilance).

### **Hemovigilanca v svetu**

Po sprejemu Direktive v evropskih državah usklajujejo delo na področju hemovigilance, v drugih delih sveta pa ni takega zavezujočega dokumenta, ki bi pospešil poenotenje. Delovna skupina za hemovigilanco deluje pri ISBT, sodeluje z EHN in pripravlja standardne definicije. WHO v svojih publikacijah o

klinični uporabi krvi obravnava tudi transfuzijske reakcije (9), sicer pa je položaj v posameznih državah zelo različen. V nekaterih je sistem hemovigilance primerljiv s tistimi v evropskih državah. Tako so se Kanada, Singapur in Nova Zelandija včlanile v EHN, kar predpostavlja delujoč nacionalni sistem hemovigilance, o čemer pričajo tudi njihovi prispevki na strokovnih srečanjih. V ZDA so objavili nekaj statističnih podatkov o neželenih učinkih transfuzije že pred več let kot 15 leti (9,10), FDA predpisuje prijavljanje s transfuzijo povezanih smrti, v bolnišnicah pa se zahteva poročanje o transfuzijskih reakcijah bolnišničnim transfuzijskim komitejem. Trenutno pa v ZDA vzpostavljajo sistem biovigilance, ki bo zajemal tako transfuzijo krvi kot presajanje celičnih pripravkov, tkiv in organov (11). Iz držav srednje in južne Amerike, kjer imajo decentralizirane transfuzijske službe, še ni poročil o nacionalnih sistemih, ponekod imajo pilotne projekte ali regionalne mreže hemovigilance. V mnogih afriških državah še vzpostavljajo transfuzijsko službo. Hemovigilanca je sporadična, nekaj držav z bolj razvito transfuzijsko službo (Južnoafriška republika, Zimbabve, Uganda, države ob Sredozemskem morju) pa vzpostavlja tudi hemovigilanco, v Južnoafriški republiki podobno britanskemu sistemu (12). Tudi v Aziji so velike razlike, od nacionalnih, dobro delujočih sistemov hemovigilance na Japonskem in Tajvanu do držav, ki so pri vzpostavljanju sistema še na začetku.

### **Hemovigilanca v Sloveniji**

Spremljanje transfuzijskih reakcij v Sloveniji se je začelo s Strokovnim navodilom o ravnanju s krvjo na bolnišničnih oddelkih iz leta 1968 in obrazcem Podatki o transfuziji, ki so ga bolnišnični oddelki prejeli skupaj z vsako steklenico krvi za transfuzijo. Vračanje teh obrazcev pa je kmalu prenehalo in transfuzijska služba je dobivala le poročila o hudih transfuzijskih reakcijah, pri katerih so kliniki presodili, da so potrebne preiskave ali nasvet s strani transfuzijske službe.

Leta 2000 je bil sprejet Zakon o preskrbi s krvjo, ki je predpisoval obvezno prijavljanje neželenih učinkov transfuzije in bolnišnične transfuzijske odbore. Spodbudo za vzpostavljanje nacionalnega sistema hemovigilance je poleg strokovne utemeljitve pomenilo tudi članstvo Slovenije v Svetu Evrope in njegova Priporočila o pripravi, uporabi in zagotavljanju kakovosti komponent krvi, ki vključujejo tudi poglavje o hemovigilanci. Še močnejša spodbuda za vzpostavljanje sistema hemovigilance je bilo pričakovanje vključitve v Evropsko skupnost. V letu 2002 smo pripravili nekatere osnovne elemente za začetek vzpostavljanja sistema hemovigilance. Obrazec za prijavljanje transfuzijskih reakcij je obenem naročilnica za event. dodatne transfuzijske preiskave in ima navedene klinične znake in simptome, ki jih prijavljamo. Obrazec za poročanje je pripravljen po vzorcu obrazca EHN, v katerem postane bolnik anonimen, saj so navedene le vrste transfuzijskih reakcij, o katerih poročamo. Tretji del so poti obveščanja o neželenih učinkih transfuzije (od lečečega zdravnika do specialista transfuzijske medicine, centra za hemovigilanco na ZTM in pristojnega organa). Navedeno smo predstavili v brošuri, na strokovnih srečanjih in objavili v Zdravniškem vestniku.

Tako kot v drugih državah, ki so že vzpostavile sistem hemovigilance, smo v Sloveniji najprej začeli zbirati podatke o vseh transfuzijskih reakcijah leta 2002. V petih letih se je število prijav povečalo od 86 v letu 2002 na 191 v letu 2006. Napredek ni le v večjem številu prijav, kar pomeni, da so bolniki deležni večje pozornosti ob transfuziji krvi, ampak tudi, da zdravniki prijavljajo transfuzijske

reakcije, ki jih prej niso beležili, kot je preobremenitev srčno-žilnega sistema. Še vedno pa ni prijav redkejših hudih reakcij, ki bi jih glede na število transfundiranih komponent in podatkov iz literature lahko pričakovali (s transfuzijo povzročena okvara pljuč, reakcija presadka proti gostitelju, trombotična trombocitopenična purpura). Spodbujamo tudi poročanje o skorajšnjih napakah, ki jih odkrijemo pred transfuzijo (npr. napačna kri v epruveti) in drugih dogodkih, ki vplivajo na varnost transfuzije. Podatki o senzibilizacijah bolnikov po transfuziji nas spodbujajo k uvajanju transfuzije antigensko skladne krvi. Izobraževanje in informiranje zdravstvenih delavcev o hemovigilanci poteka v obliki povratnih informacij ob prijavah reakcij, analize skorajšnjih napak in predlogov za izboljšanje prakse, predavanj za sodelavce v bolnišnicah in v okviru dodiplomskega in podiplomskega izobraževanja.

Z delom hemovigilance, ki obravnava zbiranje krvi in pripravo komponent za transfuzijo, smo pričeli leta 2005.

Letna poročila o hemovigilanci v Sloveniji pripravlja Služba za hemovigilanco v sodelovanju z delovno skupino za hemovigilanco in jih pošilja bolnišničnim transfuzijskim odborom, zdravnikom, ki delajo v transfuzijski službi, in jih objavlja. Javni agenciji za zdravila in medicinske pripomočke pošilja poročilo, odkar je le-ta imenovana za pristojni organ.

### **Zaključek**

Namen sistema hemovigilance ni le zbiranje in analiza podatkov, ampak tudi oblikovanje priporočil za večjo varnost transfuzije. Izvajalci sicer nimajo direktne moči, da bi uvedli spremembe, pač pa na zadevne odločitve lahko vplivajo preko strokovnih teles, od vlade do bolnišnic, s povratnimi informacijami, izobraževanjem in lobiranjem ter preko bolnišničnih transfuzijskih odborov (13). Hemovigilanca mora zagotoviti neodvisna, z dejstvi in podatki podprta priporočila, ki bodo seznanjala in vplivala na ljudi, ki sprejemajo odločitve, da bodo sredstva in prizadevanja usmerjena k zmanjševanju števila hudih neželenih učinkov transfuzije. K temu pa poleg prizadevanja za varno transfuzijo prispeva tudi optimalna uporaba krvi. Pri vitalnih indikacijah ni dvoma, da se bomo odločili za transfuzijo, ob nekaterih drugih pa se je ob poznavanju možnih neželenih učinkov umestno vprašati, ali pričakovana korist transfuzije odtehta z njo povezano tveganje.

### **LITERATURA:**

1. Priporočilo o pripravi, uporabi in zagotavljanju kakovosti komponent krvi, 6.izd. Ljubljana: Zavod republike Slovenije za transfuzijo krvi, Informacijsko dokumentacijski center Sveta Evrope pri Narodni in univerzitetni knjižnici, 2000
2. Direktiva 2002/98/ES Evropskega parlamenta in sveta z dne 27.januarja 2003 o določitvi standardov o kakovosti in varnosti za zbiranje, preskušanje, predelavo, shranjevanje in razdeljevanje človeške krvi in komponent krvi ter o spremembi Direktive 2001/83/ES
3. Direktiva Komisije 2005/61/ES z dne 30. septembra 2005 o izvajanju Direktive Evropskega parlamenta in Sveta 2002/98/ES glede zahtev po sledljivosti in obveščanju o hudih neželenih reakcijah in dogodkih
4. Zakon o preskrbi s krvjo. UL RS št. 104/2006
5. Pravilnik o hemovigilanci. UL RS št. 9/2007
6. Faber J.-C.: Haemovigilance procedure in transfusion medicine. Knjiga povzetkov. 2. kongres hematologov in transfuziologov Slovenije z mednarodno udeležbo; 2004 April 23-24; Portorož
7. Faber J.-C.: Work of the European Haemovigilance Network (EHN). Transfusion clin et biolog 2004; 11: 2 -10
8. The Clinical Use of Blood. WHO 2005

9. Maiatis A. Autologous, allogenic, EPO or anemia? What would I choose for myself? In: Rossi U, Massaro AL, Sciorelli G eds. Proceedings of the ISBT 5th Regional / 4th European Congress. Venezia, 1995 July. Milano: Simti, 1997
10. Manitove JE. How safe is blood transfusion. In: Smith DM, Rocdel RY eds. Transfusion-Transmitted Infections. Chicago: ASCP Press, 1991
11. Aubuchon JP, Whitaker Bl.: America finds hemovigilance! Transfusion 2007; 47:1937-1942
12. Faber J-C.: Worldwide overview of existing haemovigilance systems. Transfusion and Apheresis Science 2004; 31: 99-110
13. Zakon o preskrbi s krvjo. UL RS št. 52/2000
14. Stainsby D.: Haemovigilance - not just a register: The impact of transfusion safety initiatives in the UK. ISBT Science Series 2007; 2: 189 -193



## **PRAVILNIK O HEMOVIGILANCI** **REGULATION ON THE HAEMOVIGILANCE**

Slavica Maver

### **Izvleček**

**Izhodišča:** Sistem hemovigilance je obvezen za vse članice Evropske unije. Zahteve po sledljivosti in obveščanju o neželenih reakcijah in dogodkih so opredeljene v dveh Direktivah EU: Direktivi 2002/98/ES Evropskega sveta in parlamenta in Direktivi komisije 2005/61/ES o izvajanju Direktive Evropskega parlamenta in Sveta 2002/98/ES glede zahtev po sledljivosti in obveščanju o hudih neželenih reakcijah in dogodkih. Zakon o preskrbi s krvjo (UL RS, št. 104/06) je zahteve Direktiv zajel v 14. in 18. Členu. Kot podzakonski akt je v letu 2007 stopil v veljavo Pravilnik o hemovigilanci.

**Zaključki:** Zakonske osnove hemovigilance v Sloveniji so postavljene. Sistem zajema vse povezave med bolnišnicami, transfuzijsko službo in odgovornimi strukturami oblasti. Sledenje komponent krvi moramo zagotoviti tako, da je vedno možno prepoznati določenega bolnika, ki je komponento prejel, in obratno, da je možno identificirati vse dajalce, udeležene pri transfuziji komponent. Prijavljanje in poročanje o neželenih reakcijah in neželenih dogodkih mora biti enotno v vseh pogojih in v vseh ustanovah. Vsa poročila se skrbno analizirajo. Ugotovitve bodo pomembno prispevale k večji varnosti transfuzije krvi.

**Ključne besede:** sledljivost, neželeni dogodki in reakcije, sistem hemovigilance, varnost transfuzije

### **Abstract**

**Background:** Haemovigilance system is obligatory for all EU members. The requirements for traceability and reporting are included in two Directives (2002/98/ES, 2005/61/ES). Slovenian legacy regulates haemovigilance in Blood supply act and in Regulation on the haemovigilance.

**Conclusions:** The legacy basis in Slovenia is established. The system ensures all connections between hospitals, transfusion establishment and government. Blood component traceability must enable recognition of the patient who received the component and vice versa: recognition of the donor, who donated the component. Adverse reaction reporting system is the same in all circumstances and all establishments. All reports are carefully analysed. Analysed results are important contribution for achieving safer blood transfusion treatment.

**Key words:** traceability, adverse events and reactions, haemovigilance system, transfusion safety

## **Uvod – splošne določbe**

### **Pravilnik o hemovigilanci določa:**

- način poročanja o neželenih reakcijah in neželenih dogodkih ob transfuziji krvi in komponent krvi;
- način poročanja o neželenih reakcijah in neželenih dogodkih ob zbira-



- nju, testiranju, predelavi, shranjevanju in razdeljevanju krvi in komponent krvi;
- način zbiranja in vrednotenja podatkov o neželenih reakcijah in neželenih dogodkih ob transfuziji krvi in komponent krvi;
- način ukrepanja z namenom upravljanja in zmanjševanja tveganja, povezanega s krvjo;
- obveznosti udeležencev v sistemu hemovigilance.

**Udeleženci in drugi viri informacij v sistemu hemovigilance so:**

- Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (Agencija);
- Služba za hemovigilanco;
- bolnišnice, transfuzijski zavod ali transfuzijski center, bolnišnična krvna banka;
- zdravniki in drugi zdravstveni delavci;
- prejemniki krvi in komponent krvi oziroma bolniki;
- ostali viri informacij (organi, pristojni za kri v drugih državah, združenja, Svetovna zdravstvena organizacija, pravne in fizične osebe, ki so pri svojem delu v stiku s krvjo, podatki iz literature).

**Sledljivost**

»Sledljivost« pomeni možnost izslediti vsako posamezno enoto krvi ali komponento krvi od krvodajalca do končnega uporabnika, ne glede na to, ali gre za prejemnika, proizvajalca zdravil ali odstranjevanje krvi in obratno.

Zapisovanje podatkov o sledljivosti, ki jih morajo zagotoviti:

**TRANSFUZIJSKI ZAVOD, TRANSFUZIJSKI CENTER, BOLNIŠNIČNA KRVNA BANKA**

1. Identifikacija transfuzijskega zavoda, transfuzijskega centra, bolnišnične krvne banke.
2. Identifikacija krvodajalca.
3. Identifikacija enote krvi.
4. Identifikacija posamezne komponente krvi.
5. Datum odvzema (leto, mesec, dan).

Zavodi, kamor so razdeljene ali od koder so pozneje odstranjene enote krvi ali komponente krvi.

**BOLNIŠNICE**

1. Identifikacija dobavitelja komponente krvi.
2. Identifikacija izdane komponente krvi.
3. Identifikacija prejemnika transfuzije.
4. Potrdilo o odstranitvi neporabljenih enot krvi.
5. Datum transfuzije ali datum odstranitve (leto, mesec, dan).

Številka serije komponente, če je potrebno.

Transfuzijski zavod, transfuzijski center, bolnišnična krvna banka in drugi zavodi, ki sodelujejo v transfuzijski verigi, shranjujejo podatke za namen sledljivosti v berljivi obliki najmanj 30 let.

### **Prijavljanje in poročanje o neželenih reakcijah in neželenih dogodkih**

Prijavljanje in poročanje o neželenih reakcijah ob transfuziji krvi in komponent krvi poteka po predpisani shemi (Slika 1).

Zdravniki in drugi zdravstveni delavci nemudoma prijavljajo transfuzijskemu zavodu ali transfuzijskemu centru ali bolnišnični krvni banki kakršne koli hude neželene reakcije, ki jih opazijo pri prejemnikih med transfuzijo ali po transfuziji in ki jih lahko pripišemo kakovosti ali varnosti krvi in komponent krvi. Za prijavo se uporablja obrazec »Prijava neželene reakcije ob transfuziji krvi« (Priloga 1).

Zdravnik specialist transfuzijske medicine ali odgovorni zdravnik transfuzijskega zavoda, transfuzijskega centra ali bolnišnične krvne banke kar najhitreje pošlje Službi za hemovigilanco poročilo in pri tem uporabi obrazec »Poročilo o neželeni reakciji ob transfuziji krvi«.

Poročilo mora vsebovati najmanj naslednje podatke:

- podatke o vpleteni komponenti krvi (enotna številka komponente, ustrezna oznaka za komponento krvi);
- opis reakcije;
- podatke, ki omogočajo identifikacijo poročevalca (lahko v kodirani obliki);
- podatke o bolniku v kodirani obliki (začetnice imena in priimka, datum rojstva, spol);
- klinične znake reakcije;
- informacijo o povezanosti reakcije (ni povezave, možna, verjetna ali zanesljiva povezava);
- informacijo o vrsti reakcije (razlikovanje med: napako v procesu, medicinskim škodljivim učinkom, neželenim učinkom brez napake).

Služba za hemovigilanco na predpisanih obrazcih kar najhitreje sporoči Agenciji vse potrebne informacije o sumu na hudo neželjeno reakcijo, ki jo lahko pripišemo kakovosti in varnosti krvi in komponente krvi.

Zavodi, ki poročajo, sporočijo službi za hemovigilanco vse potrebne informacije o povezanosti med transfuzijo in neželjeno reakcijo, prijavijo vsak prenos bolezni s krvjo, opišejo sprejete ukrepe v zvezi z drugimi vpletenimi komponentami krvi, ovrednotijo stopnjo povezanosti med transfuzijo in neželjeno reakcijo in po zaključku preiskave dopolnijo obvestilo na ustreznem obrazcu za potrjevanje neželenih reakcij.

Služba za hemovigilanco vsako leto na ustreznem obrazcu predloži Agenciji popolno poročilo o hudih neželenih reakcijah.

### **Poročanje o hudih neželenih dogodkih**

Poteka po shemi na Slika 3 (Shema poročanja o hudih neželenih dogodkih). Obrazec za poročanje je predpisan in je sestavljen iz dela A in B (Slika 4). Vse pomembne informacije o hudih neželenih dogodkih, ki lahko ogrozijo krvodajalce ali prejemnike, ki niso neposredno vpleteni v zadevni dogodek, je potrebno sporočiti takoj (Slika 4, obrazec del A).

Po končani preiskavi hudega neželenega dogodka se povzamejo korektivni ukrepi in dopolni obvestilo z obrazcem za potrjevanje hudih neželenih dogodkov (Slika 4, del B).

Služba za hemovigilanco Agenciji vsako leto predloži popolno poročilo o hudih neželenih dogodkih na obrazcu, predpisanem za ta namen.

Način poročanja o hudih neželenih reakcijah in hudih neželenih dogodkih, ki zahtevajo nujno ukrepanje.

Odgovorne osebe Zavoda Republike Slovenije za transfuzijsko medicino, transfuzijskega centra ali bolnišnične krvne banke so dolžne takoj po prejemu prijave hude neželene reakcije ali hudega neželenega dogodka poročati službi za hemovigilanco o dogodkih, ki zahtevajo nujno ukrepanje zaradi neposrednega ogrožanja javnega zdravja.

Agencija pripravi letno poročilo o hudih neželenih reakcijah in hudih neželenih dogodkih in ga posreduje ustrezni komisiji in organom Evropske skupnosti.

### **Obveznosti zavodov, ki poročajo**

Zavodi, ki poročajo, morajo zaradi varovanja javnega zdravja vzpostaviti sistem hemovigilance in imeti določeno odgovorno osebo za hemovigilanco.

### **Služba za hemovigilanco**

Služba je odgovorna za zbiranje in ocenjevanje poročil o neželenih reakcijah in neželenih dogodkih, pridobljenih od udeležencev v sistemu hemovigilance, vključno s podatki o nepravilni uporabi, zlorabi, neučinkovitosti krvi in o ostalih pomembnih podatkih za varno uporabo krvi. Zbrane podatke sproti posreduje Agenciji in ji nudi strokovno podporo pri vrednotenju le teh. Najpozneje v 24 urah obvesti Agencijo v primerih, ki zahtevajo nujno ukrepanje.

### **Agencija**

Agencija z namenom vzpostavljanja in vodenja sistema hemovigilance izvaja naslednje naloge:

- ob strokovni podpori Službe za hemovigilanco ovrednoti hude neželene reakcije in hude neželene dogodke, letna poročila o hudih neželenih reakcijah in hudih neželenih dogodkih ter
- druge podatke o varnosti krvi;
- obvešča zavode, ki poročajo, na podlagi obvestil, pridobljenih iz drugih virov;
- vzpostavlja in vzdržuje bazo podatkov o hudih neželenih reakcijah in hudih neželenih dogodkih;
- preverja izvajanje sistema hemovigilance pri zavodih, ki poročajo o hudih neželenih reakcijah in hudih neželenih dogodkih na ozemlju Republike Slovenije;
- pošilja letna poročila o hudih neželenih reakcijah in hudih neželenih dogodkih Ministrstvu za zdravje;
- deluje v mednarodnem sistemu hemovigilance;
- vspodbuja zdravstvene delavce k poročanju o neželenih učinkih krvi.

Agencija lahko na podlagi podatkov o varnosti krvi, pridobljenih od udeležencev v sistemu hemovigilance ter podatkov o oceni razmerja med tveganjem in koristjo predlaga:

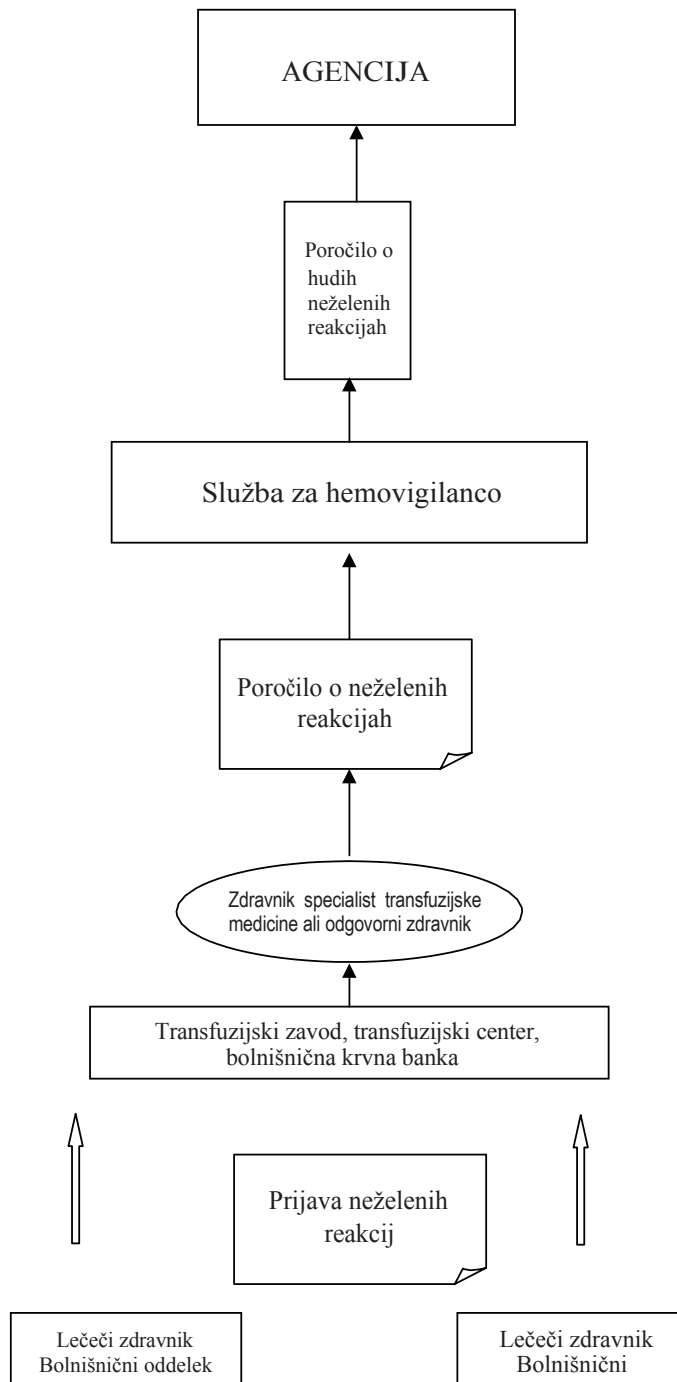
- odvzem dovoljenja za delo transfuzijskega zavoda ali transfuzijskega centra;
- začasen odvzem dovoljenja za opravljanje vseh ali določenih transfuzijskih dejavnosti.

#### **LITERATURA**

- I. Pravilnik o hemovigilanci (Uradni list RS 2007, stran 944-957/št.9/ 2.2..2007)


**Slika 1:** Shema prijavljanja in poročanja o neželenih reakcijah ob transfuziji krvi in komponent krvi.

**Figure 1:** Reporting system for adverse reactions of blood and blood components.





**Slika 2:** Obrazec: Prijava neželene reakcije ob transfuziji krvi.  
**Figure 2:** Reporting form for adverse reaction to blood component transfusion.



**Zavod Republike Slovenije za transfuzijsko medicino**  
 1000 Ljubljana, Štajmerjeva 6  
 Tel.: 01/ 5438 100, Fax: 01/ 2302 224

ŠTEVILKA NAROČILNICE:

---

## PRIJAVA NEŽELENIH ŠKODLJIVIH UČINKOV TRANSFUZIJE KRVI

**IME IN NASLOV ZDRAVSTVENE ORGANIZACIJE (ŽIG):**

*Klinika, oddelek in interni telefon:*

*Kontaktna oseba:*

*Reakcijo opazil:*

*Datum in čas transfuzije:*

*Datum in čas reakcije:*

**NALEPKA S PODATKI O BOLNIKU:**

*Matična št. občana:*

*Ime in priimek:*

*Datum rojstva:*

*Naslov:*

*Reg. št. zavezanca:*

*Šifra dejavnosti:*

**1. Diagnoza:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**2. Transfuzijska anamneza:**  
 Bolnik(ca) je že prejel(a) transfuzijo krvi  
 Ne     Da     Ni znano  
 Datum zadnje transfuzije: \_\_\_\_\_  
 Reakcije ob prejšnjih transfuzijah  
 Ne     Da, opis: \_\_\_\_\_

**3. Nosečnost:**  
 Ne     Da, število: \_\_\_\_\_  
 Leto zadnje nosečnosti: \_\_\_\_\_

**4. Krvni pripravek številka:** \_\_\_\_\_  
 Količina transfundiranega pripravka: \_\_\_\_\_  
 Vrsta krvnega pripravka, ki je povzročil reakcijo  
 KK     KE     KEL  
 KT     KTF     SZP  
 Drugo: \_\_\_\_\_

**5. Laboratorijski izvidi:**  
 Hb pred transfuzijo \_\_\_\_\_  
 Hb po transfuziji \_\_\_\_\_  
 Haptoglobin \_\_\_\_\_  
 Hemoglobinemija \_\_\_\_\_  
 Methemalbumin \_\_\_\_\_  
 Hemosiderin v urinu \_\_\_\_\_  
 Hemoglobinurija \_\_\_\_\_  
 Nekonjugirani bilirubin \_\_\_\_\_  
 Urobilinogen v urinu \_\_\_\_\_  
 LDH \_\_\_\_\_  
 Retikulociti \_\_\_\_\_  
 Levkociti \_\_\_\_\_  
 Direktni Coombsov test \_\_\_\_\_  
 Indirektni Coombsov test \_\_\_\_\_

**6. Znaki in simptomi ob transfuzijski reakciji:**

 mrzlica  
 porast telesne temperature (>1°C)  
 urtikarija  
 drugi kožni izpuščaji, opis: \_\_\_\_\_
 rdečica obraza  
 bledica  
 cianoza  
 zlatenica
 padec/porast krvnega tlaka \_\_\_\_\_  
 padec/porast srčne frekvence \_\_\_\_\_  
 težko dihanje  
 porast frekvence dihanja  
 kašelj in/ali izkašljevanje  
 pljučni edem
 bolečina v prsih  
 bolečina v ledvenem predelu  
 bolečina na mestu infuzije  
 bolečine v mišicah  
 krči
 oligurija/anurija  
 hemoglobinurija  
 nepojasnen padec hemoglobina  
 nenormalne krvavitve
 slabost  
 bruhanje  
 nezavest  
 šok  
 smrt  
 drugo: \_\_\_\_\_

**7. Sum na:**  
 virusno okužbo  
 bakterijsko okužbo

**8. Povezanost:**  
 0 ni povezave  
 1 možna povezava  
 2 verjetna povezava  
 3 zanesljiva povezava

**9. Stopnja:**  
 0 ni znakov  
 1 takojšnje pojavljanje brez znakov življenske ogroženosti in polne razvitosti  
 2 takojšnje pojavljanje znakov z življensko ogroženostjo  
 3 dolgotrajna obolelost  
 4 smrt bolnika

KODE: \_\_\_\_\_

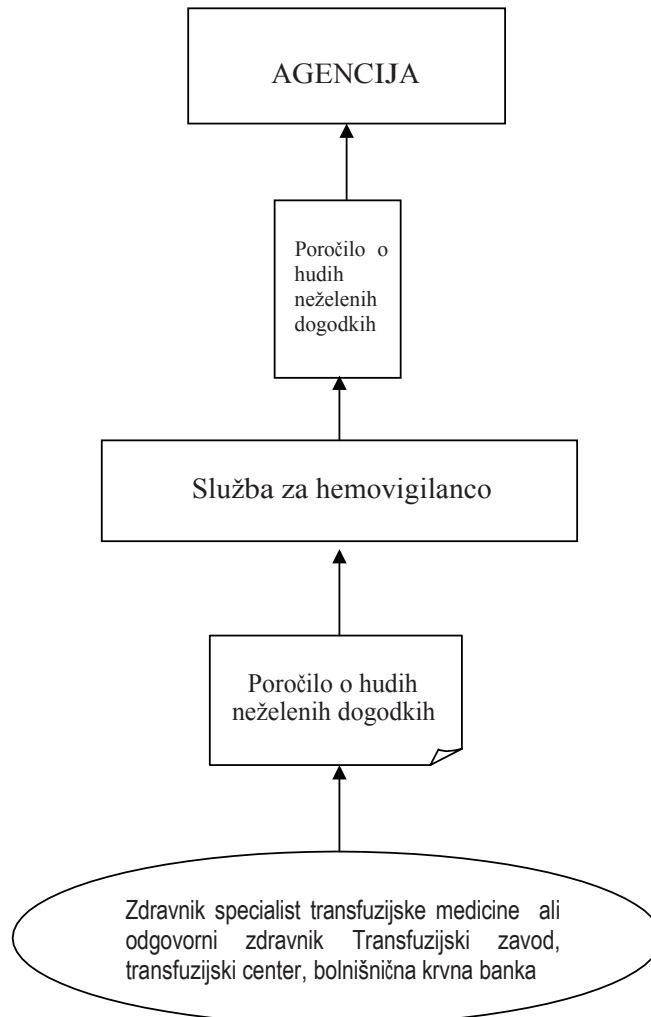
IME, PRIIMEK IN PODPIS ZDRAVNIKA: \_\_\_\_\_

ŽIG

Op: Vzorce bolnikove krvi obvezno označite s priloženo črtno kodo! Za pošiljanje vzorcev glej: Navodila za odvzem vzorcev za transfuzijske preiskave!!!

OBR: ZTM 1.0

**Slika 3:** Shema poročanja o hudih neželenih dogodkih.  
**Figure 3:** Reporting system to serious adverse events.



**Slika 4:** Obveščanje o hudih neželenih dogodkih (del A in del B).  
**Figure 4:** Serious adverse events reporting form (part A and part B)

OBVEŠČANJE O HUDIH NEŽELENIH DOGODKIH

DEL A

**Obrazec za hitro obveščanje o hudih neželenih dogodkih**

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

DEL B

**Obrazec za potrjevanje hudih neželenih dogodkov**

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





## **HEMOVIGILANCA V SLOVENIJI V LETU 2006** **HAEMOVIGILANCE IN SLOVENIA IN 2006**

Bojana Bizjak, Marjeta Potočnik

### **Izvleček**

**Izhodišča:** V Sloveniji imamo vzpostavljen sistem hemovigilance, ki je del sledljivosti in zagotavljanja kakovosti v transfuzijski dejavnosti.

**Metode:** Zbiramo poročila o vseh neželenih reakcijah transfuzije (NRT) in dogodkih ob transfuzijah in pri zbiranju, testiranju, predelavi, shranjevanju in transportu krvi za transfuzijo.

**Rezultati:** V letu 2006 smo prejeli 191 poročil o NRT. Ponovno so prevladovala poročila o nehemolitičnih vročinskih in alergičnih reakcijah. Prejeli smo dvojne poročila o napačni transfuziji krvi in 72 poročil o skorajšnih napakah. Pri 378 krvodajalcev je prišlo do neželenih učinkov in dogodkov ob zbiranju polne krvi.

**Zaključek:** Potrebno bo še nadaljnje izboljševanje poznavanja, aktivnega iskanja morebitnih NRT in njihova analiza. Cilj hemovigilance ni samo zbiranje poročil, ampak z njihovo pomočjo odkriti možnosti za izboljšanje delovanja mreže preskrbe s krvjo.

**Ključne besede:** sledljivost, neželene reakcije transfuzije, zagotavljanje kakovosti, sistem hemovigilance,

### **Abstract.**

**Background:** We have built up haemovigilance system in Slovenia. It's a part of traceability and quality assurance in transfusion practice.

**Methods:** Collected reports of all adverse transfusion events in patients and reactions in donors were reported.

**Results:** There were 191 reports on adverse transfusion events collected. Again nonhaemolytic fever reactions and allergic reactions prevailed. There were two reports on incorrect blood component transfused and 72 reports of »near miss« events. There were 378 reports of donors reactions and events.

**Conclusions:** We need to improve knowledge, reporting and analysis of adverse transfusion events and near miss events. The main goal of haemovigilance is not reporting, but using this data to make recommendations that improve transfusion safety.

**Key words:** traceability, adverse transfusion events, quality assurance

### **Uvod**

Transfuzija krvi je pri zdravljenju bolnikov pogosto nujno potrebna. Pričakujemo, da bo zdravljenje uspešno in bo potekalo brez škodljivih posledic za bolnika.

Imunološke razlike med prejemnikom in dajalcem ter spremljajoče boleznij prejemnika pa so najpogostejši vzroki, ki privedejo do zapletov oziroma

neželenih reakcij transfuzije (NRT). Odstopanja od navodil in standardov pri odvzemu, testiranju, pripravi in uporabi krvnih komponent pa lahko privedejo do neželenih dogodkov oziroma napak.

Za sistematično zaznavanje, zbiranje in vrednotenje informacij o neželenih ali nepričakovanih reakcij v celotni transfuzijski dejavnosti od izbire krvodajalca do spremljanja bolnika ob transfuziji, imamo v Sloveniji vzpostavljen sistem hemovigilance. Le-ta je del sistema sledljivosti in zagotavljanja kakovosti v transfuzijski dejavnosti. Povezuje bolnišnice, transfuzijsko službo in pristojne državne organe. Pogoji za dobro delovanje sistema hemovigilance so ustrezna zakonska določila, jasne definicije, poenoteno poročanje, zagotovljeno financiranje, vzpostavitev zbiranja in vrednotenja podatkov na nacionalni ravni, sistem hitrega obveščanja in uveden mehanizem korektivnih ukrepov (1).

### **Metode dela**

Slovenski Zakon o preskrbi s krvjo in ustrezni pravilniki obvezujejo lečečega zdravnika, da nemudoma obvesti transfuzijsko službo o nastanku NRT in izpolni enoten obrazec za prijavo (2,3,4). Odgovorni zdravnik v transfuzijski službi presodi o nadaljnjem ukrepanju in pripravi poročilo o NRT. Pošlje ga Službi za svetovanje uporabnikom komponent krvi na Zavodu RS za transfuzijsko medicino. Poroča se tudi o senzibilizacijah, vseh neželenih dogodkih oziroma napakah in skorajšnjih napakah v zvezi s transfuzijo krvi. Služba za svetovanje uporabnikom komponent krvi zbira poročila iz vseh slovenskih bolnišnic in jih posreduje ustrezni službi pri Ministrstvu za zdravje.

Pripravi tudi letno poročilo o hemovigilanci v Sloveniji. Prejmejo ga bolnišnični transfuzijski odbori in Delovna skupino za hemovigilanco, ki ga pregledajo, analizirajo in na osnovi ugotovitev predlagajo korektivne ukrepe in ukrepe za povečanje varnosti transfuzijskega zdravljenja.

Tako organizirano spremljamo zaplete transfuzijskega zdravljenja pri bolnikih od leta 2003.

V letu 2005 smo pričeli tudi zbirati podatke, ki sodijo v okvir hemovigilance pri zbiranju, testiranju, predelavi, shranjevanju in prevozu krvi za transfuzijo.

### **Rezultati**

V letu 2006 smo prejeli 191 poročil o NRT. Sodelovale so vse slovenske bolnišnice.

Vrste NRT. Največje je bilo število nehemolitičnih vročinskih reakcij (92) in alergičnih reakcij (67). V dvanajstih primerih je bil prijavljen pljučni edem, v enem primeru je bila postavljena diagnoza akutna poškodba pljuč v zvezi s transfuzijo (TRALI). Prijavljeni so bili trije primeri hemolize. Pri dveh bolnikih je prišlo do anafilaktične reakcije. V dveh primerih so prijavi sum oz. okužbo s transfuzijo krvi: en primer suma na bakterijsko okužbo in en primer prenosa virusne okužbe zaradi okultnega hepatitisa B pri krvodajalcu. Primerov reakcije presadka proti gostitelju (GVHD) in posttransfuzijske purpore (PTP) niso prijavi. V 12 primerih vrsta reakcije ni bila opredeljena (Tabela 1, Slika 1).

**Tabela 1:** Število in vrsta prijavljenih NRT v Sloveniji leta 2006

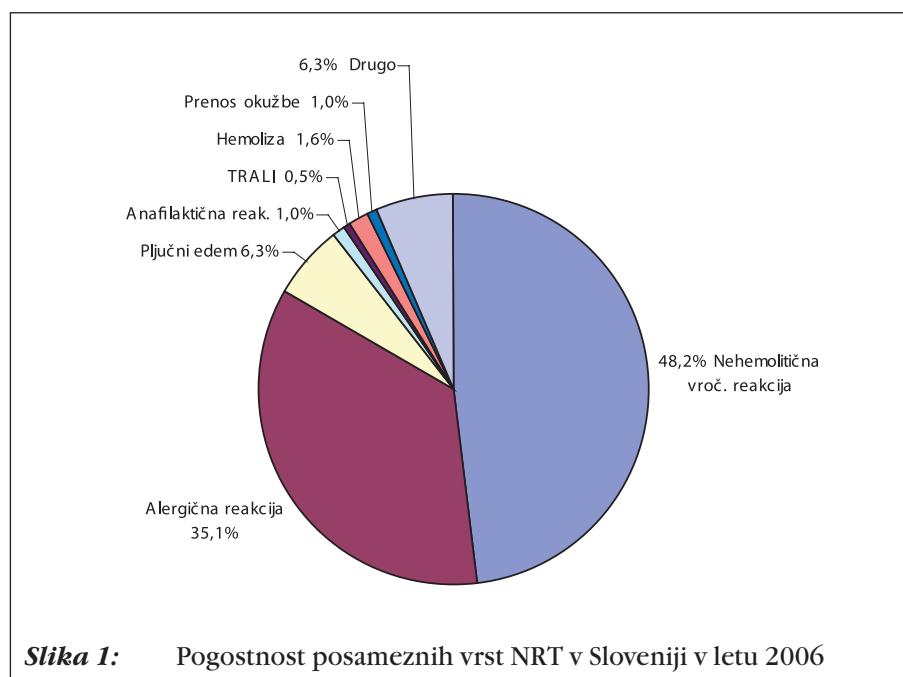
Vrsta NRT	Število
Nehemolitična vročinska reakcija	92
Alergična reakcija	67
Pljučni edem	12
Anafilaktična reakcija	2
Vrsta NRT	Število
TRALI	1
Hemoliza	3
Prenos okužbe (bakterijska/virusna)	1/1
PTP	0
GVHD	0
Drugo	12
Ostalo	191

Legenda:

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

PTP: posttransfuzijska purpura

GVHD: graft versus host disease: reakcija presadka proti gostitelju

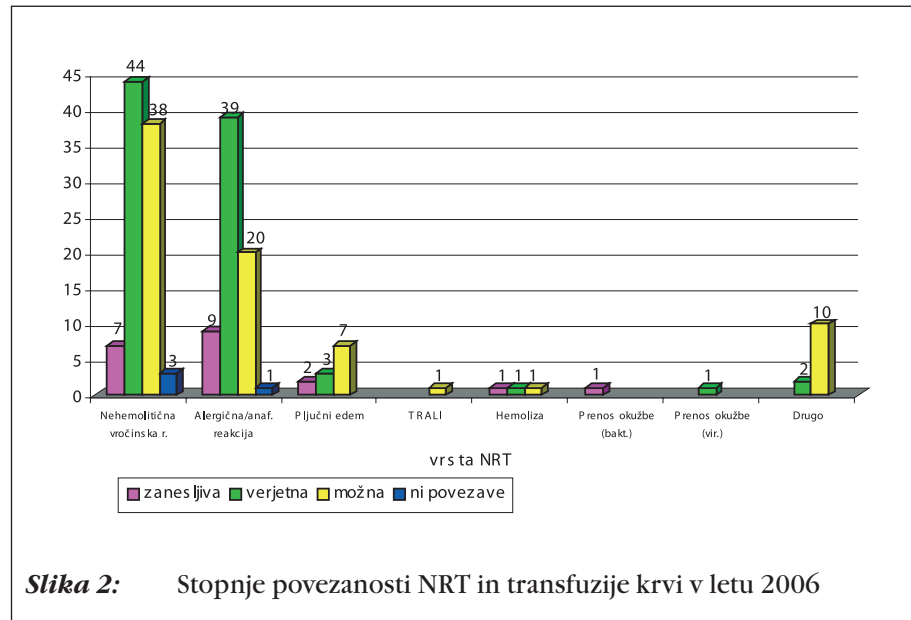


### Ocena povezanosti med transfuzijo in NRT

Ocenjuje jo lečeči zdravnik na osnovi priporočil Sveta Evrope:

- (0): "ni povezave": učinek je nastal med transfuzijo, vendar ni dokazov, da bi bila le-ta povezana z neželenim učinkom;
- (1): "možna povezava": učinek je nastal in je povezan s transfuzijo, vendar ni dokaza, da je vzrok transfuzija;
- (2): "verjetna povezava": učinka ne moremo razložiti z nobenim drugim poznanim vzrokom;
- (3): "zanesljiva povezava": učinek je dokazano ali po mehanizmu nastanka najverjetneje posledica transfuzije.

Povezanost med transfuzijo in reakcijo je bila v 20 primerih ocenjena kot zanesljiva, v 90 kot verjetna in v 77 kot možna. V štirih primerih je bilo po natančnejši analizi ugotovljeno, da med transfuzijo in neželenim učinkom ni bilo povezave. Rezultati so prikazani v Sliki 2.



**Slika 2:** Stopnje povezanosti NRT in transfuzije krvi v letu 2006

### Ocena stopnje NRT

Stopnjo neželene reakcije transfuzije ocenjuje lečeči zdravnik na osnovi predloga ocenjevanja priporočil Sveta Evrope (1).

Jakost neželenih reakcij razvrstimo po stopnjah. Predlaga se naslednja razvrstitev:

- (0): ni znakov;
- (1): takojšnje pojavljanje znakov, ki niso polno razviti, brez življenjske ogroženosti;
- (2): takojšnje pojavljanje znakov z življenjsko ogroženostjo;
- (3): dolgotrajna obolelost;
- (4): smrt bolnika.

Smrti ali dolgotrajne obolelosti NRT niso povzročili. Največkrat, v 181 primerih, so bile reakcije ocenjene kot lažje (stopnja 1). V 9 primerih je bila reakcija ocenjena s stopnjo 2: in sicer en primer TRALI in pet primerov pljučnega edema, po en primer alergične reakcije, bakterijske okužbe in neopredeljene hujše reakcije po transfuziji. V enem primeru ni bilo kliničnih znakov reakcije.

**Tabela 2:** Prijavljeni NRT in ocena stopnje reakcije v letu 2006

Povezanost Vrsta NRT	(4) Smrt bolnika	(3) Dolgotrajna obolelost	(2) Življenjska ogroženost	(1) Brez življenjske ogroženosti	(0) Ni znakov
Nehemolična vročinska.r.				91	1
Alergična reakcija				68	
Pljučni edem			5	7	

Povezanost Vrsta NRT	(4) Smrt bolnika	(3) Dolgotrajna obolelost	(2) Življenjska ogroženost	(1) Brez življenjske ogroženosti	(0) Ni znakov
Anafilaktična reakcija			1		
TRALI			1	1	
Hemoliza				3	
Prenos okužbe - bakterijske			1		
Prenos okužbe - virusne				1	
Drugo			1	11	
<b>Skupaj</b>			<b>9</b>	<b>181</b>	<b>1</b>

Pogostnosti NRT glede na vrsto komponente krvi. V preteklem letu je bilo izdanih 134.658 komponent krvi, od tega 76.277 enot eritrocitov, 28.117 enot trombocitov in 30.264 enot sveže zmrznjene plazme. 134-krat je bila zabeležena reakcija po transfuziji koncentriranih eritrocitov, kar pomeni 1,7 primerov na 1.000 izdanih enot. 26 primerov reakcij po transfuziji trombocitnih komponent pomeni 1,0 reakcijo na 1.000 izdanih komponent, pri transfuziji sveže zmrznjene plazme pa je bilo zaznanih in sporočenih 23 primerov oz. 0,8 primerov NRT na 1.000 izdanih komponent.

**Tabela 3:** Število in vrsta prijavljenih NRT glede na vrsto komponent krvi v Sloveniji v letu 2006

Komponenta krvi	Koncentrirani eritrociti	Koncentrirani trombociti	Sveža zmrznjena plazma	Skupaj
<b>Vrsta NRT</b>				
Nehemolična vročinska reakcija	79	13		92
Alergična reakcija	35	11	21	67
Pljučni edem	11	1		12
Anafilaktična reakcija	1		1	2
TRALI	1	1		2
Hemoliza	3			3
Prenos okužbe - bakterijske		1		
Prenos okužbe - virusne	1			1
Drugo	3		1	4 (+8)
<b>Skupaj</b>	<b>134</b>	<b>26</b>	<b>23</b>	<b>183 (+8)</b>

**Tabela 4:** Pogostnosti NRT glede na vrsto komponent krvi

Komponenta krvi	Koncentrirani eritrociti	Koncentrirani trombociti	Sveža zmrznjena plazma	Skupaj
Št. izdanih komponent	76.277	28.117	30.264	134.568
Število NRT	134	26	23	183 (+8)
Pogostnost NRT/1000 enot	1,8	0,9	0,8	1,2

*Senzibilizacije na eritrocitne antigene po transfuziji krvi.* V letu 2006 smo v Sloveniji obravnavali 339 novih senzibilizacij na eritrocitne antigene. Vzroka senzibilizacij nismo mogli določiti v vseh primerih oz. potrditi, da je bila vzrok

senzibilizacije transfuzija krvi. Nekatere žene so dobile transfuzijo, v anamnezi pa so imele tudi nosečnost, ki bi lahko povzročila senzibilizacijo. Število takih primerov je le majhen del obravnavanih senzibilizacij.

*Neželeni dogodki.* Bolnik krvne skupine AB je prejel SZP krvne skupine A brez posledične hemolize (napačna transfuzija). V drugem primeru so bolniku transfundirali kri, izdano in pripravljeno za drugega bolnika enake krvne skupine (napačni bolnik). Oba dogodka sodita v skupino transfundiranih napačnih pripravkov krvi, ne glede na-to, ali so škodovali bolniku, »IBCT - incorrect blood component transfused«.

*Skorajšnje napake (»near miss«).* Po definiciji Sveta Evrope je dogodek »near miss«, pri katerem bi napaka, če je ne bi zaznali pred transfuzijo, vodila do določitve napačne krvne skupine ali izdaje nepravilne ali neustrezne komponente krvi. Poročil je bilo 72. V tabeli 6 prikazujemo vrsto in število (skorajšnjih) napak. Orientacijska določitev krvne skupine ABO ob bolniku na kliničnih oddelkih je bila napačna 20-krat. V 13 primerih je prišlo do administrativne neskladnosti med podatki o bolniku na epruveti z vzorcem in naročilnici za testiranje ali za krvne komponente. V 11 primerih je bil v epruveti vzorec krvi drugega bolnika, kot je bilo označeno na epruveti. V 3 primerih so za bolnika naročili napačen pripravek ali naročili kri za napačnega bolnika. Osem napak je bilo zabeleženih v laboratoriju (napačna določitev eritrocitnega antigena zunaj sistema ABO in Rh, izdaja napačnega izvida). V zvezi z uporabo reagentov so bile zabeležene 4 napake. Pod drugo štejemo 13 primerov napačne določitve eritrocitnih antigenov zunaj sistema ABO in Rh pri eritrocitni komponenti in računalniške napake.

**Tabela 5:** Skorajšnje napake, zaznane v letu 2006 ob pripravi na transfuzijo

Vrsta napake, dogodka	Število
Neskladnost osebnih podatkov bolnika	13
Napačna orient.določitev ABO v kliničnih odd.	20
Vzorec krvi drugega bolnika, kot je označeno	11
Naročen napačen pripravek ali za napačnega bolnika	3
Napaka v laboratoriju - izdan napačen izvid	8
Napaka v zvezi z uporabljenimi reagenti	4
Drugo (napaka pri določanju eritrocitnih antigenov, v IS)	13
<b>Skupaj</b>	<b>72</b>

Neželene reakcije in dogodki pri zbiranju, testiranju, predelavi, hranjenju in prevozu krvi za transfuzijo.

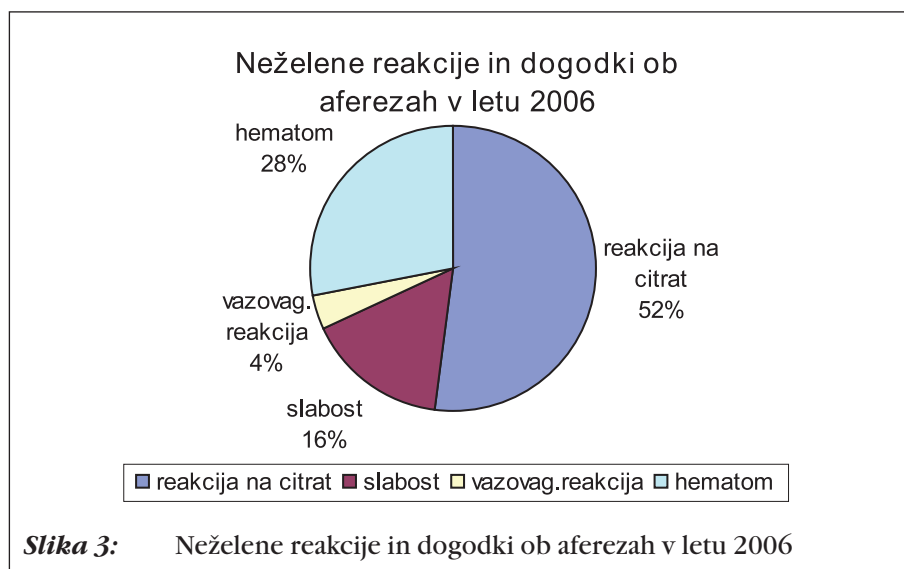
V lanskem letu smo imeli 96.367 prijavljenih krvodajalcev na krvodajalske akcije po Sloveniji.

Pred, med in po procesu zbiranja krvi je pri 333-ih prišlo do slabosti. Od tega je bilo težjih reakcij (2. in 3. stopnje) z izgubo zavesti ali celo s krči 49 primerov. Podatki o drugih neželenih reakcijah in dogodkih so še nepopolni. Zaznanih je bilo 36 hematomov, pri treh krvodajalcih bolečine v roki po odvzemu, pri dveh hiperventilacija in prav tako pri dveh poškodba po padcu zaradi slabosti, ter po enkrat poškodba živca in punkcija arterije. Pri 0,4 % krvodajalcev smo tako zabeležili neželene reakcije in dogodke.

**Tabela 6:** Neželene reakcije in dogodki ob zbiranju polne krvi v Sloveniji v letu 2006

Vrsta	Število
Kolaps I. stopnje	284
2. stopnje	30
3. stopnje	19
Hematom	36
Bolečina v roki po odvzemu	3
Hiperventilacija	2
Poškodba po padcu	2
Punkcija arterije	1
Poškodba živca	1
<b>Skupaj</b>	<b>378</b>

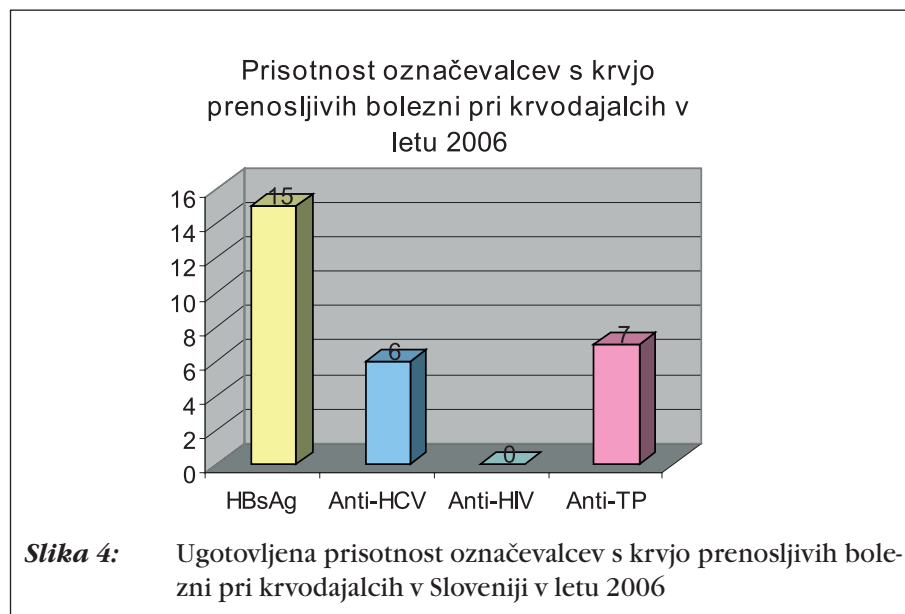
Pri 1244 aferezah je prišlo pri krvodajalcih do 26 neželenih reakcij in dogodkov (2,1 %), od tega 13 reakcij na citrat, 4 primeri slabosti, 1 vazovagalna reakcija in 7 hematomov (Tabela 8)



Pri testiranju 84.882 vzorcev odvzete krvi smo pri imunohematološkem testiranju odkrili prisotnost eritrocitnih protiteles v serumu (indirektni Coombsov test) pri 64 krvodajalcih in pri 58 prisotnost eritrocitnih protiteles, vezanih na eritrocite (direktni Coombsov test).

V presejalnem testiranju na označevalce s krvjo prenosljivih okužb smo v 28 ugotovili prisotnost označevalcev s krvjo prenosljivih boleznih: v 15 primerih HBsAg, v 6 anti-HCV in v 7 protitelesa proti Treponemi Pallidum. Primera anti-HIV protitelesa nismo ugotovili.





### Razprava

V Sloveniji zbiramo poročila o vseh stopnjah neželenih reakcij in dogodkov, vezanih na transfuzijo krvi, podobno kot npr. Francija, medtem ko ponekod zbirajo poročila o tistih, ki bi lahko ogrozila življenje bolnika, kot npr. v Angliji v shemi SHOT (Serious Hazards of Transfusion). Od leta 2003, ko smo imeli prijavljenih 106 NRT pri bolnikih, je število prijav v lanskem letu poraslo na 191. Podobno kot prejšnja leta je bilo največ nehemolitičnih vročinskih transfuzijskih reakcij in takoj za njimi alergičnih reakcij, ki niso pustile trajnih posledic na zdravju bolnikov. V 95,3 % primerov ni bilo ogroženo življenje bolnikov. V letu 2006 je bilo devet bolnikov življenjsko ogroženih zaradi transfuzije krvi (zaradi prenosa bakterijske okužbe, TRALI, anafilaktične reakcije ter pljučnega edema). V letu 2006 so se zgodile tudi napake, ki spadajo med najnevarnejše, to je transfuzija komponente napačne krvne skupine in transfuzija napačnemu bolniku. Posledic ni bilo.

Podobno kot vsa leta tudi letos nismo zabeležili primera postranzfuzijske trombocitopenične purpore in ne boleznih presadka proti prejemniku.

Še vedno imamo veliko število neopredeljenih vrst NRT.

Če rezultate primerjamo z drugimi državami, ugotovimo, da imamo v Sloveniji bistveno manjšo incidenco NRT - 1,2/1000 enot krvnih komponent. V Franciji je verjetnost nastanka 3,1 NRT /1000 enot krvnih komponent, od tega po transfuziji koncentriranih eritrocitov 1,7/1000 enot (pri nas 1,9/1000 enot), po transfuziji trombocitne plazme 4,02/1000 (pri nas 0,9/1000 enot) in SZP 1,9/1000 (pri nas 0,8/1000 enot) (5). V Kanadi je verjetnost - 3,5 NRT /1000 enot krvnih komponent (6).

Tveganja smrti zaradi ABO neskladnosti je v Franciji 1/800.000 izdanih krvnih komponent, v Angliji 1/415.000 (7).

V zadnjih dveh letih spremljamo tudi skorajšnje napake, kar je pomembno za odkrivanje šibkih mest v transfuzijski verigi, ki bi lahko ogrozila življenje bolnikov (8).

Na področju beleženja neželenih reakcij in dogodkov pri zbiranju, testiranju, predelavi, shranjevanju in transportu krvi za transfuzijo smo šele na začetku. Če podatke primerjamo z drugimi državami, ugotovimo, da smo jih zabe-

ležili bistveno manj (0,4 %). V Švici je imelo v letu 2006 0,85 % krvodajalcev težave med odvzemom in po odvzemih (9), v Braziliji v zadnjih enajstih letih povprečno 3,77 % (10).

## **Zaključek**

Potrebno bo nadaljnje izboljševanje poznavanja in aktivnega iskanja morebitnih neželenih reakcij, saj imamo veliko neopredeljenih vrst NRT. Velikokrat NRT še vedno pripišemo osnovni bolezni ali stanju bolnika in ga ne prepoznamo. To je za zdravljenje in tudi preprečevanje velikokrat bistvenega pomena, saj se npr. zdravljenje in preventiva TRALI razlikuje od zdravljenja in preventive pljučnega edema zaradi preobremenitve obtoka, za katerim ostane ta NRT velikokrat prikrit.

Najpogostejše vrste NRT so nehemolitične vročinske transfuzijske reakcije. Na zmanjšanje le-teh vplivamo s filtracijo polne krvi ali njenih komponent. V Sloveniji se število filtriranih enot iz leta v leto povečuje. Upamo, da bomo kmalu imeli vse krvne komponente filtrirane, kot imajo to že v veliko evropskih državah.

Število protiteles proti eritrocitnim antigenom se povečuje. Možnost preprečitve senzibilizacij pri bolnikih v prihodnje predstavlja načrtovano transfundiranje skladnih eritrocitnih komponent v sistemih krvnih skupin Rh in Kell.

Na področju zbiranja, testiranja, predelave, shranjevanja in prenosa krvi za transfuzijo smo šele začeli spremljati neželene učinke in dogodke.

Cilj hemovigilance ni samo zbiranje poročil, ampak z njihovo pomočjo odkriti možnosti za izboljšanje delovanja mreže preskrbe s krvjo (11).

## **LITERATURA**

1. Potočnik M. Delovanje sistema hemovigilance v Sloveniji. Transfuzijska medicina v porodništvu. 6. podiplomski seminar Zdravljenje s krvjo. Zbornik predavanj. Portorož 2004:147-154.
2. Zakon o preskrbi s krvjo. Uradni list RS 2006;104:10565-70.
3. Pravilnik o transfuzijskih preiskavah in postopkih ob transfuziji. Uradni list RS 2007;9:940-44
4. Pravilnik o hemovigilanci. Uradni list RS 2007; 9:944-57.
5. Debeir J, Noel L, Aullen JP, Frette C, Sari F, Vo Mai M. The French haemovigilance System. Vox Sang 1999; 77:77-81.
6. Robilliard P, Naweij KI, Jochem K. The Quebec haemovigilance system: description and results from the first two years. Transfus and Apheresis Sci. 2004; 31:111-133.
7. SHOT : Annual Report 2005. <http://www.shot-uk.org>
8. Callum JL. Reporting of near miss events for transfusion medicine: improving transfusion safety. Transfusion 2001;41:1204-14.
9. Rosockova RJ, Michel M. Haemovigilance and blood donation: simultaneous and immediate reactions in donors. Vox Sang 2007; 93 Suppl. I :242.
10. Amorim LA, Faria NA, Andrade RAP, Lopes ME. Haemovigilance focused on blood donors reactions: A new tool for improving donor care. Vox Sang 2007; 93 Suppl. I :237
11. Stainsby D. Haemovigilance - not just a register: The impact of transfusion safety initiatives in the UK. Vox Sang 2007; ISBT Science Series (2007) 2:189-193.

