

Reakcija presadka proti gostitelju po transfuziji krvi in kako jo preprečimo

Transfusion associated graft vs. host disease and how to prevent it

Aleksandra Barbarič Kovačič,¹ Slavica Stanišič,¹ Samo Zver^{2,3}

Izvelek

S transfuzijo povezana reakcija presadka proti gostitelju (*angl.* Transfusion associated graft versus host disease, TA-GvHD) je redek, vendar resen in življenje ogrožajoč zaplet po transfuziji krvnih pripravkov. Posledica, kolikor do nje pride, je bolnikova smrt v več kot 90 % primerov. Po transfuziji krvi se osebi z imunsko pomanjkljivostjo limfociti T iz darovalčeve krvi odzovejo na celične in tkivne antigene prejemnika krvi. Zato darovalčevi limfociti T aktivirajo in uničijo tarčne celice v tkivih prejemnika. Vzrok, da se imunske celice prejemnika ne odzovejo tako, da bi onemogočile darovalčeve limfocite T, je pomanjkljivost imunskega odziva pri prejemniku in le izjemoma vprašanje skladnosti HLA med prejemnikom in darovalcem.

Obsevanje krvnih pripravkov z ionizirajočimi žarki je najbolj učinkovita metoda za preprečevanje TA-GvHD. Patogeno inaktiviranje s psoralenom in UVA-žarki je enakovredno obsevanju, vendar se zaenkrat uporablja samo za trombocitne pripravke. Zato je pomembno, da lečeči zdravnik prepozna bolnike, pri katerih lahko nastane TA-GvHD in za njih naroča zgolj obsevane krvne pripravke. Obsevamo eritrocite, granulocite ter trombocite, kadar niso patogeno inaktivirani. Sveže zmrznjene plazme, krioprecipitata, zdravil iz krvi, kot so albumin, imunoglobulini, faktorji strjevanja krvi ... ter eritrocitov po odmrzovanju ne obsevamo, ker je vsebnost limfocitov T zanamarljiva. Priporočen osrednji obsevalni odmerek je znotraj 25–50 Gy.

Abstract

Transfusion associated graft versus host disease (TA-GvHD) is a rare but fatal complication of blood components transfusion therapy and has over 90% mortality rate. Transfused donor T lymphocytes react against the recipient's cellular and tissue antigens. Interaction triggers lymphocyte activation and, consequently, destruction of target cells in the recipient's tissues. The reason that immune cells of the recipient do not respond appropriately is an incompetent recipient's immune system and immunodeficiency of the host. Exceptionally, HLA compatibility between the donor and the recipient may cause the same reaction.

Most effective way to prevent TA-GvHD is irradiation of the blood components with ionizing radiation. UVA psoralen based pathogen inactivation is an equally effective preventive measure of TA-GvHD, but it is applicable only to platelets. For this reason, it is important that physicians identify patients at risk of developing TA-GvHD and consequentially always prescribe irradiated blood units. Blood units that need to be irradiated are erythrocytes and granulocytes, with the mentioned exception of platelets. Fresh frozen plasma, cryoprecipitate, blood derived medicines, such as albumins, immunoglobulins, blood clotting factors, and erythrocytes after thawing are not irradiated. The recommended central field irradiation dose is 25-50 Gy.

¹ Zavod RS za transfuzijsko medicino, Ljubljana, Slovenija

² Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

³ Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

Korespondenca/ Correspondence:

Aleksandra Barbarič Kovačič, e: aleksandra.barbaric@ztm.si

Ključne besede:

TA-GvHD; krvni pripravki; obsevanje z ionizirajočimi žarki; patogeno inaktiviranje

Key words:

TA-GvHD; blood components; irradiation; pathogen inactivation

Prispelo: 21. 11. 2019

Sprejeto: 31. 12. 2020



Citirajte kot/Cite as: Barbarić Kovačić A, Stanišić S, Zver S. Reakcija presadka proti gostitelju po transfuziji krvi in kako jo preprečimo. *Zdrav Vestn.* 2021;90(3–4):193–201.

DOI: <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3009>



Avtorske pravice (c) 2021 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

1 Uvod

S transfuzijo povezana reakcija presadka proti gostitelju (*angl.* Transfusion associated graft versus host disease, TA-GvHD) je izjemno redek, vendar resen zaplet, ki se lahko pojavi po transfuziji različnih krvnih pripravkov. Večinoma se pojavi pri bolnikih z imunsko pomankljivostjo, le izjemoma pri bolnikih z dobrim imunskim sistemom.

V primeru, da oseba z dobrim imunskim sistemom prejme transfuzijo krvi, so darovalčevi limfociti T v prejemnikovi krvi, ki so zaznavni nekaj dni. Nato izginejo, saj jih odstranijo imunske celice prejemnika. V primeru, da ima prejemnik oslabilen oz. nezrel imuski sistem ali pa je darovalec homozigot, prejemnik pa heterozigot v genih HLA, se alogeni limfociti T darovalca iz krvnega obtoka prejemnika ne odstranijo. Celo aktivirajo se in pomnožijo. Pri pomnoževanju in diferenciaciji limfocitov T se izločajo specifični citokini (v največjem obsegu interferon gama (IFN γ) ter interleukin 2 (IL-2)). Zato se aktivirajo celice ubijalke (*angl.* natural killer cells, NK), makrofagi ter druge subpopulacije limfocitov. To privede do apoptoze prejemnikovih celic in poškodbe njegovih organov in tkiv, tj. do klinične slike TA-GvHD (1,2).

TA-GvHD je pravzaprav enaka klinični sliki akutne oblike GvHD po presaditvi krvotvornih matičnih celic (PKMC). Razlika je le v tem, da se pri TA-GvHD klinična slika pogosto pojavi

prej, tj. že v nekaj dneh. Praviloma se ne prepozna, potek pa je hiter in vselej privede do aplazije kostnega mozga prejemnika krvi (3).

Glede na dejstvo, da ne poznamo učinkovitega zdravljenja TA-GvHD, je osnovnega pomena preprečevanje. Pravočasno je potrebno prepoznati bolnike, pri katerih se lahko razvije TA-GvHD. Slednji morajo prejeti samo obsevane krvne pripravke, trombocitne pripravke pa le, če so obdelani s psoralenom in UVA-žarki. Ključno je znanje, zavedanje in pristop lečečega zdravnika in transfuziologa (4).

Za ogrožene skupine bolnikov krvni pripravek (eritrocite, granulocite, trombocite, če niso patogensko inaktivirani, ter svežo krvno plazmo, če ni bila zamrznjena) še pred transfuzijo vedno obsevamo. Ekvivalent obsevanju je za trombocitne pripravke obdelava s psoralenom in UVA-žarki.

Sveže zmrznjene plazme, krioprecipitata, zdravil iz krvi (albumina, imunoglobulinov, faktorjev strjevanja krvi ...) ter eritrocitov po odtajanju in pranju ni potrebno obsevati, saj je vsebnost limfocitov T zanemarljiva (4,5).

2 Zgodovina

Shimoda je leta 1955 prvič opisal primere t.i. pooperativne eritrodermije (POE) pri 12 bolnikih, ki so prejeli svežo

kri od sorodnikov (1,2). Vsi so med 6. in 13. dnevom po transfuziji dobili vročino in kožni izpuščaj ter kasneje umrli. Menili so, da gre za alergijsko reakcijo na zdravila. Šele kasneje so ugotovili, da je šlo za prve opisane primere TA-GvHD. Prvi primer TA-GvHD pri bolniku z dobrim imunskim sistemom je bil zabeležen na Japonskem leta 1984. Do sedaj je v strokovni literaturi opisanih več kot 340 primerov. Bolezen se pogosto ne prepozna, zato je število objavljenih primerov TA-GvHD v literaturi gotovo manjše kot število bolnikov, ki so dejansko zboleli za TA-GvHD (2).

3 Dejavniki pri bolniku, pomembni za nastanek TA-GvHD

- **Oslabljen ali nerazvit imunski sistem bolnika, prejemnika krvnega pripravka**

Najbolj občutljiva skupina za nastanek TA-GvHD so bolniki s prirojenimi ali pridobljenimi stanji imunske pomanjkljivosti. Zaradi oslabilnega imunskega sistema ti bolniki ne razvijejo ustreznega imunskega odgovora na limfocite iz darovalčeve krvi. Zato ti preživijo v prejemnikovem telesu in se namnožijo v kostnem mozgu. Povzročijo apoptozo celic v kostnem mozgu in poškodujejo tkiva prejemnika.

- **Imunski sistem bolnika, prejemnika krvi, imunsko ni oslabiljen, obstaja pa le delna skladnost HLA med darovalcem in prejemnikom krvnega pripravka. Zato prejemnik ne zazna dajalčevih limfocitov T kot tujih, zato jih ne odstrani iz krvnega obtoka.**

Delna skladnost HLA med prejemnikom in prostovoljnim darovalcem krvi (darovalec je homozigot za haplotip

HLA, prejemnik pa je heterozigot) je povezana z največjim tveganjem za nastanek TA-GvHD pri bolnikih z dobrim imunskim sistemom. HLA skladnost, nekako »preslepi« prejemnikove imunsko kompetentne celice, da dovolijo vgnezdjenje darovalčevim limfocitom T. Ti nato sprožijo TA-GvHD. Gre za HLA imunsko toleranco prejemnikovega imunskega sistema, ki v tem primeru ni dobrodošla. V heterogeni populaciji belcev v ZDA je tveganje, da bolnik s specifičnim HLA haplotipom prejme kri od darovalca, homozigota za ta HLA haplotip, znaša 1/17.700–39.000. V Nemčiji je tveganje za razvoj TA-GvHD 1/ 6.900–48.500 in na Japonskem, kjer je tveganje znatno 1, večje /1.600-7.900. Razlike je moč razložiti s krajinskimi regijami z zmanjšano genetsko variabilnostjo (6). Iz tega razloga so na Japonskem začeli leta 2000 z obsevanjem vseh krvnih pripravkov in od takrat niso zabeležili niti enega primera TA-GvHD (7). V Sloveniji je to realna možnost predvsem pri zdravljenju z granulocitnimi pripravki. Darovalci so neredko bolnikovi sorodniki.

- **Število viabilnih limfocitov T v krvnem pripravku**

Čeprav najmanjše število viabilnih limfocitov T v krvnem pripravku, ki so potrebni za nastanek TA-GvHD, ni natančno poznano, podatki v literaturi kažejo, da je potrebnih vsaj 1×10^7 limfocitov T/kg TT bolnika, da bi po njihovi namnožitvi, proliferaciji ter apoptozi prejemnikovih tkiv prišlo do TA-GvHD. Krvni pripravki, ki ta »pogoj« izpolnjujejo, so: polna kri, ki v Sloveniji ni več na voljo, koncentrirani eritrociti (1 – 2×10^9 na terapevtski odmerek, TO); trombociti zlitje (4×10^7 na TO), trombociti afereza (3×10^8 na TO); granulocitni koncentrat ($5 - 0 \times 10^9$ na 1 TO); sveža nezmrzjena

plazma, s katero pa v Sloveniji ne zdravimo več že vrsto let. Manjše število limfocitov od $1 \times 10^7/\text{kg}$ TT bolnika vsebujejo: zmrznjeni deglicerolizirani eritrociti (5×10^7 na TO) in sveža zmrznjena plazma ($8 \times 10^4/\text{L}$). Krioprecipitat, ki ga prav tako v Sloveniji ne proizvajamo več, ne vsebuje limfocitov T (8). Za zagotovitev nizkih vsebnosti limfocitov T v krvnih pripravkih so odgovorne transfuzijske ustanove, ki s sodobnimi postopki predelave in dodatne obdelave krvi zagotavljajo zahtevano kakovost le-teh.

- **Volumen in starost transfundirane- ga krvnega pripravka**

Življenjska doba in aktivnost limfocitov sta odvisni tudi od starosti krvnega pripravka. Limfociti so najbolj viabilni v prvih treh dneh po odvzemu krvi, nato se njihova aktivnost eksponentno zmanjšuje. Raziskave so pokazale, da v eritrocitnih pripravkih po treh tednih ni več aktivnih limfocitov T. Zato velja, da je transfuzija t.i. »sveže krvi« (v Sloveniji prav tako ni na voljo za zdravljenje) za bolnike iz skupine s tveganjem dodaten dejavnik tveganja za pojav TA-GvHD (9).

4 Skupine bolnikov s povečanim tveganjem za nastanek TA-GvHD

Pediatrični bolniki: V pediatrični populaciji so najbolj ogroženi novorojenčki z nizko porodno težo in nedonošenčki. Slednji, posebej v primeru, da so pred tem prejeli intrauterine transfuzije (IUT), otroci s prirojeno celično posredovano imunsko pomankljivostjo (npr. hipoplazija timusa – DiGeorgijev sindrom, sindrom Wiskott Aldrich in sindrom hude kombinirane imunske pomanjkljivosti (*angl.* Severe Combined Immunodeficiency, SCID), otroci s

hudo imunosupresijo zaradi kemoterapije ali obsevanja zaradi onkološke ali avtoimune bolezni. Vse naštete skupine potrebujejo obvezno le obsevane krvne pripravke (8).

Bolniki s krvnimi boleznimi: Odrasli in otroci s Hodgkinovo boleznijo; bolniki z ne-Hodgkinovim limfomom in akutno levkemijo, ki se zdravijo z nukleozidnimi analogi (clofarabin, cladribin, fludarabin, nelarabin); nekateri menijo, da je potrebno obsevati tudi za tiste, ki se zdravijo z bendamustinom (5); bolniki, ki prejemajo protilimfocitni globulin (aplastična anemija, mielodisplastični sindrom); bolniki z okrnjeno celično imunostjo.

Presaditev krvotvornih matičnih celic: Bolniki po alogenski in avtologni PKMC brez izjeme potrebujejo le obsevane krvne pripravke. Z obsevanjem se začne ob začetku kondicioniranja kot priprava za PKMC. Da bi se izognili TA-GvHD, mora bolnik obsevane krvne pripravke prejemati še vsaj šest mesecev po alogenski in tri mesece po avtologni PKMC oz. dokler je število limfocitov $< 1 \times 10^9/\text{L}$, če bolnik prejema imunosupresivna zdravila. V primeru, da ima bolnik kronični GVHD, je potrebno obsevati krvne pripravke vselej. Obsevati je potrebno tudi alogeno kri darovalcev, ki jo prejmejo darovalci kostnega mozga in krvotvornih matičnih celic iz periferne krvi sedem dni prej ali med darovanjem. Bolniki po presaditvi solidnih organov ne potrebujejo obsevanih krvnih pripravkov, razen če prejemajo zdravila, ki oslabijo njihov imunski sistem (5,10). Zdravila so navedena v [Tabeli 1](#).

Solidni tumorji: TA-GvHD ni vedno povezan z obliko tumorja, ampak z vrsto in intezivnostjo oziroma imunosupresivno jakostjo zdravljenja s kemoterapijo. Ta oslabi imunost posameznega bolnika in ustvari pogoje za razrast

Tabela 1: Generična in lastniška (komercialna) imena zdravil, ki lahko sprožijo s transfuzijo krvi posredovano reakcijo presadka proti gostitelju (TA-GvHD).

Imunosupresivna zdravila, ki lahko pri bolniku povzročijo TA-GvHD	
Generično ime	Lastniško (komercialno) ime v Sloveniji
fludarabin, nelarabin	Fludara
cladribin (2-CDA)	Litak
deoxycoformicin	Pentostatin
alemtuzumab (anti-CD52)	Lemtrada, Campath
antitimocitni globulin (ATG)	Atgam
bendamustin	Bendamustine actavis, Levact, Lynetoril
clofaribine	Evoltra

darovalčevih limfocitov T. V literaturi so opisani primeri TA-GvHD pri bolnikih z nevroblastomom, rabdomiosarkomom, pljučnim rakom ... (2).

Indikacije za obsevanje krvnih pripravkov povzema [Tabela 2](#).

5 Klinična slika TA-GvHD

Klinična slika je raznolika in se pokaže po prejemu krvnega pripravka z zamudo. Zato je postaviti pravo diagnozo nemalokrat težko. Prvi simptomi in

Tabela 2: Bolniki z indikacijami za obsevanje krvnih pripravkov.

Pediatrični bolniki	
<ul style="list-style-type: none"> Intrauterine transfuzije (IUT) Izmenjalne transfuzije (ET) Nedonošenčki in novorojenčki z nizko porodno težo Prirojeni sindrom imunske pomanjkljivosti limfocitov T (sindrom Wiskott-Aldrich, sindrom DiGeorge, sindrom hude kombinirane imunske pomanjkljivosti (SCID). Vse to so indikacije za doživljenjsko obsevanje 	
Hematološki bolniki (otroci in odrasli)	
<ul style="list-style-type: none"> Presaditev krvotvornih matičnih celic (PKMC) (avtologna 3 mesece in alogenska 6 mesecev po PKMC) 	
<ul style="list-style-type: none"> Akutna mieloblastna levkemija (AML) Akutna in kronična limfoblastna levkemija (ALL, KLL) Ne-Hodgkinovi limfomi (NHL) 	Kadar se zdravijo s purinskimi analogi
<ul style="list-style-type: none"> Hodgkinov limfom 	
<ul style="list-style-type: none"> Prejemniki solidnih organov v primerih, ko se zdravijo z alemtuzumabom Prejemniki krvnih pripravkov, katerih darovalec je biološki sorodnik Prejemniki krvnih pripravkov HLA skladnih darovalcev Prejemniki granulocitnega koncentrata 	
Doživljenjsko	

znaki se pojavijo 4–30 dni po transfuziji komponente krvi, kar otežuje postavitve diagnoze, saj lahko zaradi razmeroma dolgega časa, ki je potekel od transfuzije, ne pomislimo na povezavo med transfuzijo in pojavom TA GvHD. Gre za klinično sliko, značilno za akutni ali kronični GVHD, kot ga poznamo pri zdravljenju alogene PKMC. Pri slednji pa pri histološki preiskavi kostnega mozga ne vidimo aplazije kostnega mozga kot pri TA-GvHD, ki nastane po prejemu krvnega pripravka. Na udaru so v prvi vrsti koža, prebavila in jetra, načeloma pa je lahko prizadet kateri koli organski sistem. Izpuščaj po koži je običajno prvi klinični znak. Pojavi se v eritematozno ali makulopapulozni obliki in običajno napreduje v generalizirano eritrodermo oziroma v skrajnih primerih vodi v toksično epidermalno nekrolizo. Najbolj pogosti simptomi prebavil so anoreksija, bruhanje, zvišane jetrne transaminaze, hepatomegalija, bolečina v trebuhu in obilna driska (do 7–8/ L na dan). Prizadetost kostnega mozga se kaže s pancitopenijo v periferni krvi, ki je posledica aplazije kostnega mozga. Klinično ima lahko tak bolnik vročino (febrilna nevtropenija), je občutljiv za okužbe dihal in sečil ali ima spontane krvavitve (11).

Smrtnost zapleta je več kot 90-odstotna, ker učinkovitega zdravljenja ne poznamo. Zato je ključni ukrep izključno preprečenje. TA- GVHD dokažemo s histologijo prizadetega organa ali tkiva oziroma s potrditvijo limfocitnega himerizma.

Pri novorojenčkih se TA-GvHD sprejeda pogosteje kot pri odraslih, ker se zaplet pojavi kasneje kot pri odraslih; neredko se pripiše sami nedonošenosti in pridruženim boleznim. Kožni eritem, praviloma prvi klinični znak zapleta, se neredko pripiše uporabi inkubatorja ali fototerapiji ob nezrelosti jeter (12).

6 Diagnosticiranje in zdravljenje TA-GvHD

Prvi in najbolj pomemben korak pri iskanju diagnoze je, da pravočasno pomislimo na TA-GvHD. Zlahka jo spregledamo, ker jo pripišemo splošnemu slabemu stanju, pridruženim virusnim, bakterijskim ali glivnim okužbam, avtoimunskim stanjem ali stranskim učinkom zdravljenja in zdravil. Zato je treba vedno poizvedovati o dejavnikih imunske pomanjkljivosti že ob sprejemu bolnika na oddelek, ko se načrtuje zdravljenje. Ključna je torej dobra anamneza!

Če se pri bolniku pojavijo pancitopenija, kožni izpuščaji in prebavne težave v roku enega meseca po prejeti transfuziji krvnega pripravka, je potrebno pomisliti na TA-GvHD in takoj poiskati odgovornega transfuziologa. Ta bo preveril, ali so bili prejeti krvni pripravki za tega bolnika obsevani oz. obdelani z metodo patogenskega inaktiviranja (2).

Diagnozo TA-GvHD potrdimo s pretočno citometrijo, s katero zaznamo darovalčeve limfocite v periferni krvi prejemnika ali histološko z dokazom prisotnosti darovalčevih HLA antigenov ali DNA pri prejemniku. Tehnike zaznavanja darovalčevih limfocitov T so: tipizacija HLA, VTNR (*angl.* Variable numbers of tandem repeats, VTNR), citogenetske preiskave kromosomov in analiza polimorfizma mikrosatelitnih lokusov DNA. DNA darovalca krvi lahko osamimo iz krvi ali celičnih infiltratov in jo potrdimo s tehniko PCR (*angl.* Polymerase chain reaction, PCR).

Učinkovitega zdravljenja TA-GvHD ne poznamo. Zdravljenje z imunosupresivnimi zdravili, vključno s kortikosteroidi, omogoča le skromne rezultate, pravzaprav nikakršnih. Opisani so tudi poskusi zdravljenja s ciklosporinom, protilimfocitnim globulinom, z

metotrexatom, azatioprimom, inhibitorji serinske proteaze, s klorokvinom in z OKT3 (13,14). Tudi zdravljenje TA-GvHD s kombinacijami zdravil, na primer ciklosporina in monoklonskih protiteles anti-CD3 ali protitlomocitnim globulinom in steroidi ni dalo želenih rezultatov (15). Lahko poskusimo zdraviti z zunajtelesno fotoferezo (ECP) s ciljem sprožiti apoptozo darovalčevih limfocitov in delovati protivnetno. Alogenska PKMC je edini uspešen način zdravljenja, ki pa sicer pride v poštev redko, ker običajno ni dovolj časa za iskanje ustreznega darovalca KMC. Slednje se utegne spremeniti v dobi PKMC haploidentičnih nesorodnih. Kljub vsakršnemu zdravljenju je za TA-GvHD, žal, značilen slab odgovor in visoka umrljivost.

7 Načini preprečevanja TA- GvHD

TA-GvHD je pravzaprav neozdravljiva bolezen z visoko stopnjo umrljivosti. Preprečevanje je zato odločilnega pomena. Načini preprečevanja TA-GvHD so: obsevanje krvnih pripravkov, patogeno inaktiviranje trombocitov z obsevanjem z UVA-žarki in psoralenom ter zmanjšanje števila limfocitov T v krvnem pripravku (4).

Najbolj učinkovit način za inaktiviranje limfocitov v krvnem pripravku je obsevanje z ionizirajočimi žarki. Z obsevanjem celicam z jedrom denaturiramo DNA in jim tako preprečimo delitveno sposobnost ter s tem proliferacijo limfocitov vseh subpopulacij. Na Zavodu za transfuzijsko medicino (ZTM) se od leta 2007 izvaja obsevanje krvnih pripravkov za vse bolnike v Sloveniji. V ta namen se uporablja obsevalnik Gammacell 1000 Elite. Vir sevanja je izotop Cs-137. Osrednji obsevalni odmerek za vse krvne pripravke znaša 30 Gy. Od začetka

leta 2020 je v uporabi tudi nov obsevalnik Radgil 2, ki je enako učinkovit kot Gammacell 1000 Elite. Njegova prednost je večja varnost za izvajalce, ker so vir sevanja X-žarki. O tem, da bi X-žarki utegnili nekoliko poškodovati membrane krvnih celic, pa v literaturi ni podatkov.

Angleški svet za preprečevanje TA-GvHD (*angl.* Council for Standards in Haematology, BSCH) priporoča obsevalni odmerek med 25 in 50 Gy (5). Ameriška zveza krvnih bank (*angl.* American Association of Blood Banks, AABB) priporoča minimalni obsevalni odmerek, ki je večji od 25 Gy, noben del krvnega pripravka pa ne sme prejeti manj kot 15 Gy, vendar tudi ne več kot 50 Gy (16). Enaka priporočila veljajo na Japonskem (7). V Sloveniji smo torej z obsevalnim odmerkom 30 Gy v okviru vseh navedenih priporočil.

Drugi učinkovit način preprečevanja TA-GvHD je patogeno inaktiviranje. Pri metodi uporabimo kombinacijo psoralena (amotosalen) in UVA-žarkov ter tako preprečimo razmnoževanje virusov, bakterij, parazitov in tudi proliferacijo limfocitov T. Patogeno inaktiviranje z Interceptom® (Amotosalen/UVA) izvaja ZTM. Zaenkrat je metoda primerna samo za trombocitne pripravke, pridobljene iz polne krvi (zlitja), pa tudi trombocite, pridobljene s postopkom afereze. Po inaktiviranju s psoralenom obsevanje trombocitnih pripravkov ni potrebno.

Kolikšno je najmanjše število limfocitov T, ki lahko povzročijo TA-GvHD, še ni dokončno opredeljeno. Število limfocitov v krvnih pripravkih bi lahko zmanjšali s postopkom filtriranja ali t. i. pranja pripravkov. Vendar ti postopki pri preprečevanju TA-GvHD niso dovolj učinkoviti. To potrjuje, da se pojavi TA-GvHD lahko tudi pri bolnikih z dobrim imunskim sistemom po transfuziji filtriranih komponent krvi (4).

8 Neželeni učinki obsevanja na kakovost krvnih pripravkov

Obsevanje eritrocitnih pripravkov poškoduje membrano eritrocitov. Poškoduje črpalko Na^+/K^+ , kar zmanjšuje viabilnost eritrocitov. V obsevani terapevtski enoti eritrocitov prihaja zato do zvečanja zunajcelične koncentracije K^+ in vdora Na^+ v eritrocite. Ta pojav je posledica zmanjšanja ATP v eritrocitih. ATP pa je seveda »gorivo« za črpalko Na^+/K^+ . Na drugi strani raven hemoglobina in laktat dehidrogenaze (LDH) v supernatantu obsevanega pripravka krvi naraščata. Spremembe na membrani, okrnjeno delovanje črpalke Na^+/K^+ , tako vplivajo na obstojnost membrane eritrocitov, zato zaradi zmanjšane prožnosti membrane lahko pride do hemolize. Po obsevanju eritrocitov se v času shranjevanja terapevtske enote koncentracija K^+ povečuje za 1–2mEq na dan. Zato se priporoča previdnost pri bolnikih z ledvičnim odpovedovanjem, pri intrauterinih transfuzijah (IUT) in izmenjalnih transfuzijah (ET). Pri slednjih je čas med obsevanjem in transfuzijo krvnega pripravka omejen na 24 ur (9). Obsevanje trombocitnih pripravkov ne vpliva na število, morfologijo ali funkcijo trombocitov. Ker se v Sloveniji večina trombocitnih pripravkov patogeno inaktivira s psoralenom

in UVA-žarki, jih ni potrebno dodatno obsevati. Pri obsevanju granulocitnih pripravkov se osnovne naloge granulocitov (sposobnost kemotakse, fagocitoze in tvorba prostih radikalov) ne spremenijo, tako da ostajajo polno funkcionalni.

9 Zaključek

TA-GvHD je izjemno redek, vendar življenje ogrožujoč zaplet po transfuziji krvi z zelo verjetnim smrtnim izidom. Zato je potrebno širiti znanje in ozaveščati stroko, kako preprečiti ta zaplet. Seznanjanje vključuje vse zdravstvene delavce, zdravnike in transfuziologe, pa tudi same bolnike. Odkriti je treba tiste bolnike, ki imajo dejavnike za povečano tveganje za nastanek TA-GvHD in zanje zagotoviti ustrezne, tj. obsevane krvne pripravke. Bolnik mora natančno vedeti, na kakšen način in s katerimi zdravili se zdravi, oziroma ali ima bolezen imunskega sistema. Le tako lahko še sam dodatno opozori zdravnika na možni zaplet. Ključno je sodelovanje, pogovor med vpletenimi v proces bolnikovega zdravljenja, pretok informacij med kliničnimi zdravniki in transfuziologi. Naloga transfuziologa je, da zagotovi obsevanje krvnih pripravkov po uveljavljenih standardiziranih postopkih in da kakovost ustreza zahtevam največje varnosti za prejemnika.

Literatura

1. Naveen KN, Athanker SB, Rajoor U, Sindhoor J. Transfusion associated graft versus host disease. *Indian J Dermatol.* 2015;60(3):324. DOI: 10.4103/0019-5154.156477 PMID: 26120193
2. Silvergleid AJ, Kleinman S, Tirnauer JS. MD Transfusion-associated graft-versus-host disease. UptoDate. Alphen aan den Rijn: Wolters Kluwer; 2019 [cited 2019 Sep 3]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/transfusion-associated-graft-versus-host-disease>.
3. Dwyre DM, Holland PV. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *Vox Sang.* 2008;95(2):85-93. DOI: 10.1111/j.1423-0410.2008.01073.x PMID: 18544121
4. Pritchard AE, Shaz BH. Survey of irradiation practice for the prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140(10):1092-7. DOI: 10.5858/arpa.2015-0167-CP PMID: 27684981

5. Treleaven J, Gennery A, Marsh J, Norfolk D, Page L, Parker A, et al. Guidelines on the use of irradiated blood components prepared by the British Committee for Standards in Haematology blood transfusion task force. *Br J Haematol*. 2011;152(1):35-51. DOI: [10.1111/j.1365-2141.2010.08444.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08444.x) PMID: 21083660
6. Wagner FF, Flegel WA. Transfusion-associated graft-versus-host disease: risk due to homozygous HLA haplotypes. *Transfusion*. 1995;35(4):284-91. DOI: [10.1046/j.1537-2995.1995.35495216075.x](https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.1995.35495216075.x) PMID: 7701545
7. Asai T, Inaba S, Ohto H, Osada K, Suzuki G, Takahashi K, et al. Guidelines for irradiation of blood and blood components to prevent post-transfusion graft-vs.-host disease in Japan. *Transfus Med*. 2000;10(4):315-20. DOI: [10.1046/j.1365-3148.2000.00264.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-3148.2000.00264.x) PMID: 11123816
8. Bahar B, Tormey CA. Prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease with blood product irradiation the past, present, and future. *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142(5):662-7. DOI: [10.5858/arpa.2016-0620-RS](https://doi.org/10.5858/arpa.2016-0620-RS) PMID: 29684286
9. Bojanić I, Cepulić BG. Reakcija transplantata protiv primatelja uzrokovana transfuzijom. *Lijec Vjesn*. 2004;126(1-2):39-47. PMID: 15526751
10. Australian and New Zealand Society of Blood Transfusion. Guidelines for prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease (TA_VGHD). 1th ed, Januray 2011. Sydney: ANZSBT; 2011 [cited 2019 Dec 03]. Available from: https://www.anzsbt.org.au/data/documents/Archived_guidelines/PreventionofTA-GVHD.pdf.
11. Kopolovic I, Ostro J, Tsubota H, Lin Y, Cserti-Gazdewich CM, Messner HA, et al. A systematic review of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Blood*. 2015;126(3):406-14. DOI: [10.1182/blood-2015-01-620872](https://doi.org/10.1182/blood-2015-01-620872) PMID: 25931584
12. Mori S, Matsushita H, Ozaki K, Ishida A, Tokuhira M, Nakajima H, et al. Spontaneous resolution of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Transfusion*. 1995;35(5):431-5. DOI: [10.1046/j.1537-2995.1995.35595259155.x](https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.1995.35595259155.x) PMID: 7740616
13. Nishimura M, Hidaka N, Akaza T, Tadokoro K, Juji T. Immunosuppressive effects of chloroquine: potential effectiveness for treatment of post-transfusion graft-versus-host disease. *Transfus Med*. 1998;8(3):209-14. DOI: [10.1046/j.1365-3148.1998.00160.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-3148.1998.00160.x) PMID: 9800293
14. Ryo R, Saigo K, Hashimoto M, Kohsaki M, Yasufuku M, Watanabe N, et al. Treatment of post-transfusion graft-versus-host disease with nafmostat mesilate, a serine protease inhibitor. *Vox Sang*. 1999;76(4):241-6. DOI: [10.1046/j.1423-0410.1999.7640241.x](https://doi.org/10.1046/j.1423-0410.1999.7640241.x) PMID: 10394145
15. Hutchinson K, Kopko PM, Muto KN, Tuscano J, O'Donnell RT, Holland PV, et al. Early diagnosis and successful treatment of a patient with transfusion-associated GVHD with autologous peripheral blood progenitor cell transplantation. *Transfusion*. 2002;42(12):1567-72. DOI: [10.1046/j.1537-2995.2002.00253.x](https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.2002.00253.x) PMID: 12473136
16. National Advisory Committee on Blood and Blood Products. Recommendations for use of irradiated blood components in Canada. S.l.: NAC; 2012 [cited 2019 Dec 03]. Available from: https://www.nacblood.ca/resources/guidelines/downloads/Recommendations_Irradiated_Blood_Components.pdf.