Αιμοθεραπεία στις μεταμοσχεύσεις αιμοποιητικών κυττάρων

Μαρία Γκανίδου
ΓΝΘ"Γ.Παπανικολάου"

Ιδιαιτερότητες αιμοθεραπείας στις μεταμοσχεύσεις

- Απαιτούνται μεγάλες ποσότητες παραγώγων αίματος
- Ανθεκτικότητα στη μετάγγιση αιμοπεταλίων
- Ουδετεροπενία
- Αιμόλυση
- Ανοσοκαταστολή
- Πρόληψη μετάδοσης CMV από μετάγγιση
- Ασυμβατότητα ερυθροκυτταρικών αντιγόνων λήπτη και δότη

Μετάγγιση ερυθρών

- Διατήρηση Hb ασθενών 7-10g/dl
- Λευκαφαίρεση: πρόληψη μετάδοσης λοιμώξεων, ανοσοποίησης
- Ασφαλές CMV παράγωγο
- Ακτινοβόληση: ακτινοβολούνται τις πρώτες 15 ημέρες μετά τη συλλογή και μπορούν να μεταγγιστούν τις επόμενες 15 ημέρες

Μετάγγιση αιμοπεταλίων

- Προληπτική μετάγγιση αιμοπεταλίων
- Διατήρηση αριθμού αιμοπεταλίων 10-20$x10^9$/μL
- Επεμβατικοί χειρισμοί, πυρετός, σήψη, αιμορραγία: απαιτείται μεγαλύτερος αριθμός αιμοπεταλίων
- Αιμοπετάλια αφαίρεσης: καλύτερα τυποποιημένο παράγωγο, προγραμματισμός παραγωγής
- Λευκαφαίρεση, ακτινοβόληση, ασφαλές CMV
- Ανθεκτικότητα στη μετάγγιση αιμοπεταλίων: CCI<7,5

Ανακτηθέντα vs αιμοπετάλια αφαίρεσης

- Μεγαλύτερος αριθμός αλλοαντιγόνων, αλλά σε μικρότερη ποσότητα
- Μεγαλύτερη πιθανότητα βακτηριακής επιμόλυνσης, αλλά σε μικρότερη ποσότητα
- Λιγότερο κόστος
- Δεν υπάρχει η δυνατότητα προγραμματισμού

- ***Θεωρούνται θεραπευτικά ισοδύναμα παράγωγα***

Μη ανοσολογική ανθεκτικότητα στη μετάγγιση αιμοπεταλίων

- Η συχνότερη αιτία ανθεκτικότητας
- Αιτίες

1. **Ασθενής**: αιμορραγία, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, σήψη, φάρμακα
2. **Παράγωγο**: μικρός αριθμός αιμοπεταλίων, κακή συντήρηση, ληξιπρόθεσμο

Ανοσολογική ανθεκτικότητα στη μετάγγιση αιμοπεταλίων

- **ΑΒΟ ασύμβατα αιμοπετάλια**
  - Ελάττωση αποτελεσματικότητας 20%
  - Μέτρηση αντι-Α: μέθοδος? μέγιστος αποδεκτός τίτλος?
- **Αντισώματα HPA**
- **Αντισώματα HLA I (A,B)**
  - Διασταύρωση αιμοπεταλίων
  - HLA συμβατά ως προς το αντίστοιχο αντιγόνο αιμοπετάλια
  - HLA εκτενής τυποποίηση δοτών και ασθενών
  - Μαζική μετάγγιση ΑΒΟ συμβατών αιμοπεταλίων

Μετάγγιση πλάσματος

- Μετάγγιση πλάσματος ομάδας δότη στην μείζονα ασυμβατότητα, πριν την έγχυση του μοσχεύματος
- Πλασμαφαίρεση σε TTP-HUS
  - ABO συμβατό
  - Σε ABO ασυμβατότητα δότη/λήπτη, ανάλογα με τη φάση της μεταμόσχευσης
  - Δεν απαιτείται ακτινοβόληση
  - Να είναι CMV -ασφαλές
  - Αδρανοποίηση

Μετάγγιση κοκκιοκυττάρων

- Λοίμωξη απειλητική για τη ζωή του ασθενή, που δεν ελέγχεται με φαρμακευτική αγωγή
- Εφαρμόζεται σπάνια
- Θεραπευτική δόση : $8\text{-}11 \times 10^{10}$ κύτταρα, μέχρι την κλινική βελτίωση
- Παρασκευάζονται, ακτινοβολούνται και μεταγγίζονται άμεσα

Προβλήματα σχετικά με τους δότες κοκκιοκυττάρων

- Οικογενειακό περιβάλλον ή δότες αιμοπεταλίων
- Χωρίς φαρμακευτική διέγερση, χορήγηση δεξαμεθαζόνης ή/και G-CSF
- Ιολογικός έλεγχος των δοτών πριν τη συνεδρία
- Ιολογικός έλεγχος του παραγώγου, που δυνατόν να χορηγηθεί πριν την ολοκλήρωση των εξετάσεων
- Συχνότητα λευκαφαίρεσης δοτών

- *Επιστημονικά προβλήματα και νομικό πλαίσιο*

Αιμολυτική αναιμία σε αλλογενή μεταμόσχευση

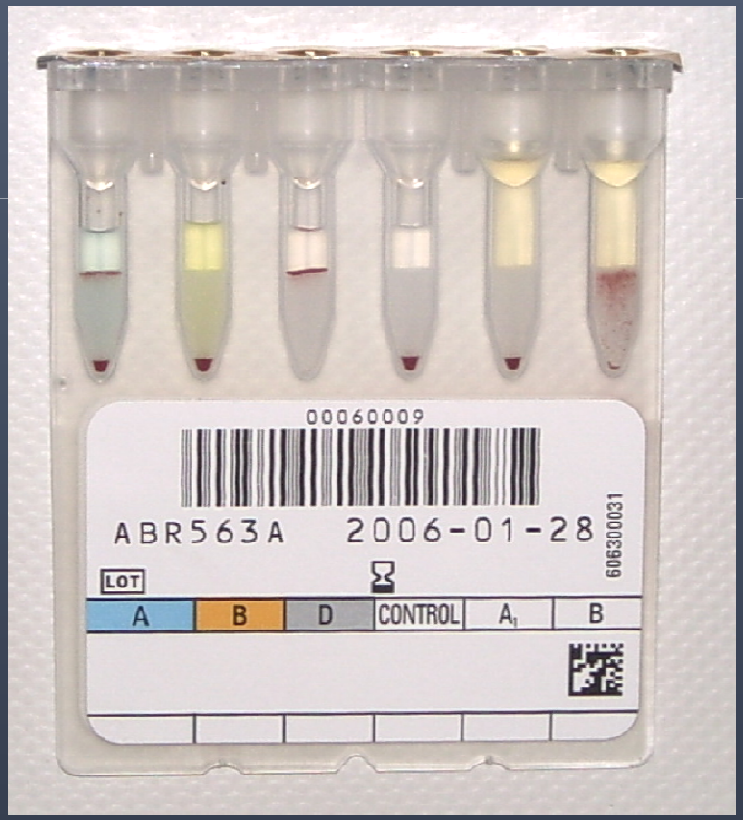
- Μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία
- TTP-HUS
- Λοιμώξεις, φάρμακα
- Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία μοσχεύματος
- Αιμόλυση κατά την έγχυση μοσχεύματος
- Passenger lymphocyte syndrome
- Αιμόλυση των ερυθρών του λήπτη μετά την εμφύτευση του μοσχεύματος

Εργαστηριακές μέθοδοι διερεύνησης

- Προσδιορισμός αντιγόνων: αντιδραστήρια με ειδικότητα, ευαισθησία, αποτύπωση διπλού πληθυσμού
- Πλήρης προμεταμοσχευτικός έλεγχος αντιγόνων δότη και λήπτη
- Άμεση Coombs
- Έκλουση και προσρόφηση αντισώματος
- Έμμεση Coombs
- Τυποποίηση και τιτλοποίηση αντισώματος

Διπλός ερυθροκυτταρικός πληθυσμός

ABO



CEce K

Πρόληψη TA-GvHD

- Ακτινοβόληση των παραγώγων που περιέχουν βιώσιμα Τ-λεμφοκύτταρα
- Χ- ή γ-ακτινοβόληση παραγώγων αίματος με τη χρήση εγκεκριμένων συστημάτων
- 50Gy≥ δόση ακτινοβολίας ≥25Gy
- Απαραίτητη: ερυθρά, αιμοπετάλια, κοκκιοκύτταρα- Εξαιρούνται τα κρυοσυντηρημένα ερυθρά
- Δεν είναι απαραίτητη: πρόσφατα κατεψυγμένο πλάσμα, κρυοκαθίζημα, κρυοϋπερκείμενο

Οδηγίες ακτινοβόλησης παραγώγων αίματος

Guidelines on the use of irradiated blood components prepared by the British Committee for Standards in Haematology blood transfusion task force

British Journal of Haematology, 152, 35-51,2010

Ακτινοβόληση παραγώγων

- Τα ερυθρά ακτινοβολούνται μέχρι 14 ημέρες μετά την αιμοληψία, και μπορούν να συντηρηθούν 14 ημέρες μετά την ακτινοβόληση
- Τα αιμοπετάλια ακτινοβολούνται και μεταγγίζονται σε οποιοδήποτε στάδιο συντήρησης
- Τα κοκκιοκύτταρα πρέπει να ακτινοβολούνται και να μεταγγίζονται άμεσα
- Τα ακτινοβοληµένα παράγωγα που δεν χρησιμοποιήθηκαν, μπορούν να μεταγγιστούν και σε ασθενείς που δεν είναι σε κίνδυνο για TA-GvHD
- *Όλα τα ακτινοβοληµένα παράγωγα πρέπει να σημαίνονται κατάλληλα*

Λήπτες αλλογενών αιμοποιητικών κυττάρων

- Όλοι οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν ακτινοβολημένα παράγωγα, από την έναρξη της χημειοθεραπείας (conditioning)
- Συνέχιση της ακτινοβολίας όσο χρόνο ο ασθενής λαμβάνει αντι-GvHD προφύλαξη ή μέχρι ο αριθμός των λεμφοκυττάρων να είναι μεγαλύτερος από $1x10^{9}/l$. Η ακτινοβόληση συνεχίζεται επ' αόριστον αν υπάρχει χρόνιο GvHD ή συνεχίζεται η ανοσοκατασταλτική θεραπεία

Αυτόλογη μεταμόσχευση

- Όλοι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αυτόλογη μεταμόσχευση πρέπει να λαμβάνουν ακτινοβολημένα παράγωγα από την έναρξη της χημειοθεραπείας μέχρι 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση ή 6 μήνες όταν χρησιμοποιείται ολοσωματική ακτινοβολία στο conditioning

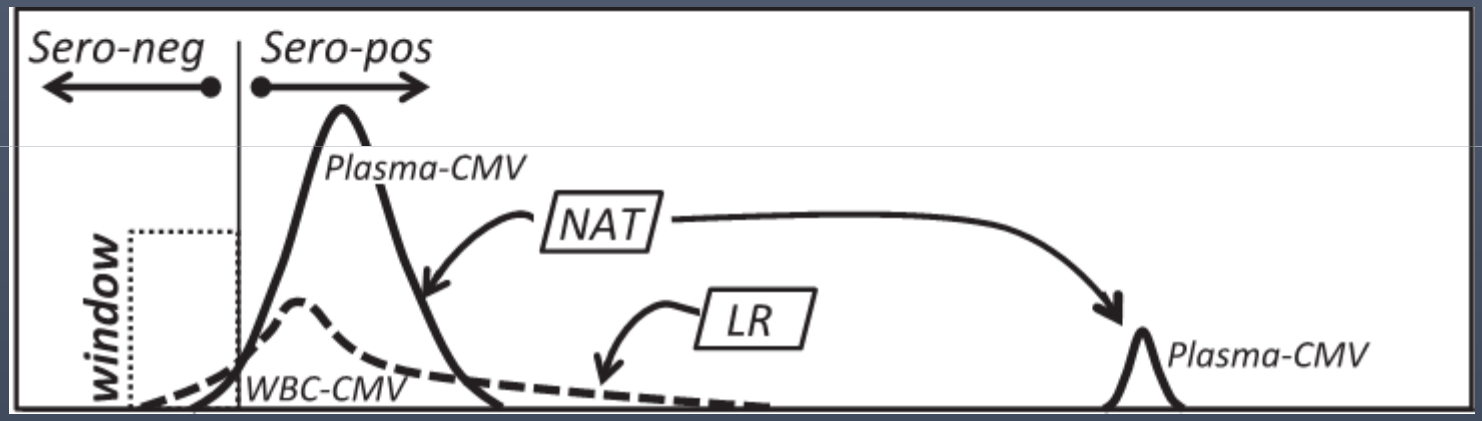
Δότες αιμοποιητικών κυττάρων

- Ακτινοβόληση αλλογενούς αίματος που μεταγγίζεται σε δότη 7 ημέρες πριν ή κατά τη διάρκεια της συλλογής
- Ακτινοβόληση αλλογενούς αίματος που μεταγγίζεται σε ασθενή που πρόκειται να υποβληθεί σε αυτόλογη συλλογή αιμοποιητικών κυττάρων 7 ημέρες πριν ή κατά τη διάρκεια της συλλογής

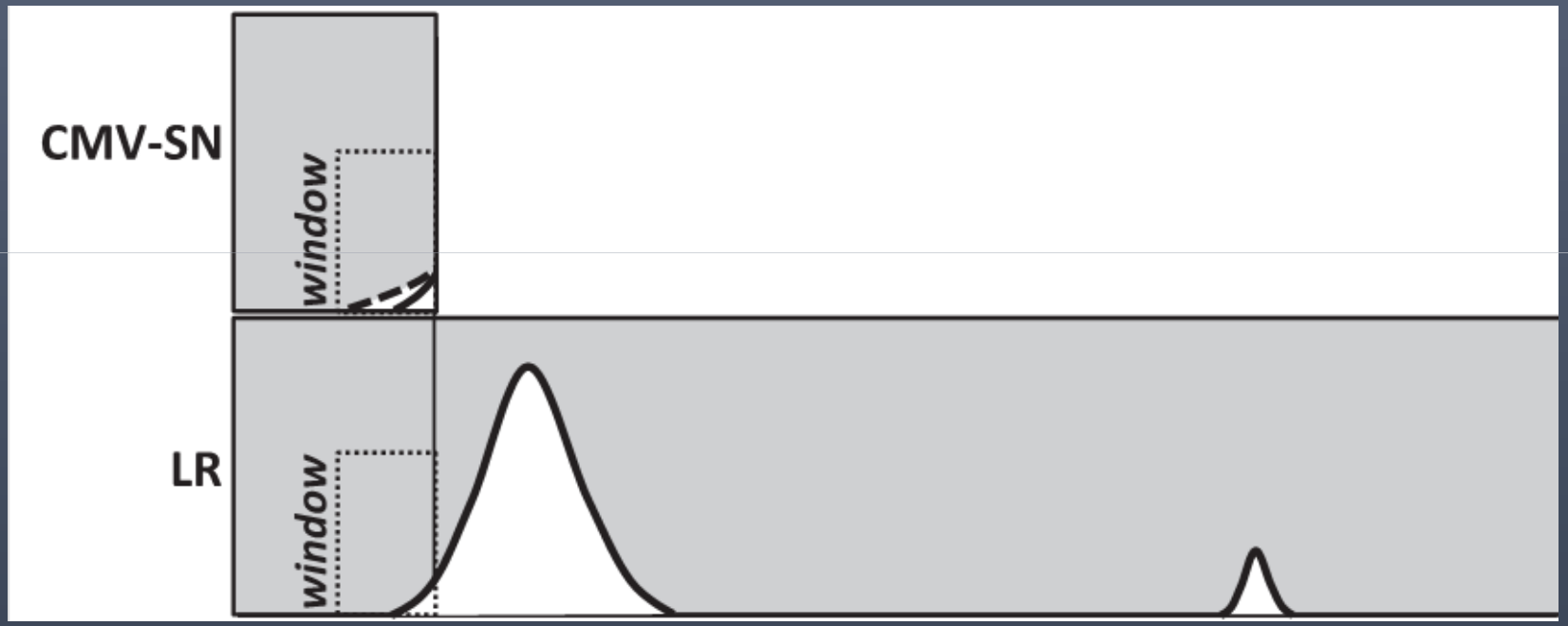
Πρόληψη μετάδοσης CMV

- Όταν λήπτης και δότης είναι CMV αρνητικοί
- Λευκαφαίρεση ή ορολογικά αρνητικό παράγωγο : 2-4% μεταδίδουν τον ιό
- Αιμοδότες CMV αρνητικοί : 20%
- Μέθοδοι πρόληψης
  - Λευκαφαίρεση
  - CMV αρνητικά παράγωγα
  - Συνδυασμός των δύο μεθόδων
- Κίνδυνος λόγω της περιόδου παραθύρου
- Αδρανοποίηση αιμοπεταλίων και πλάσματος

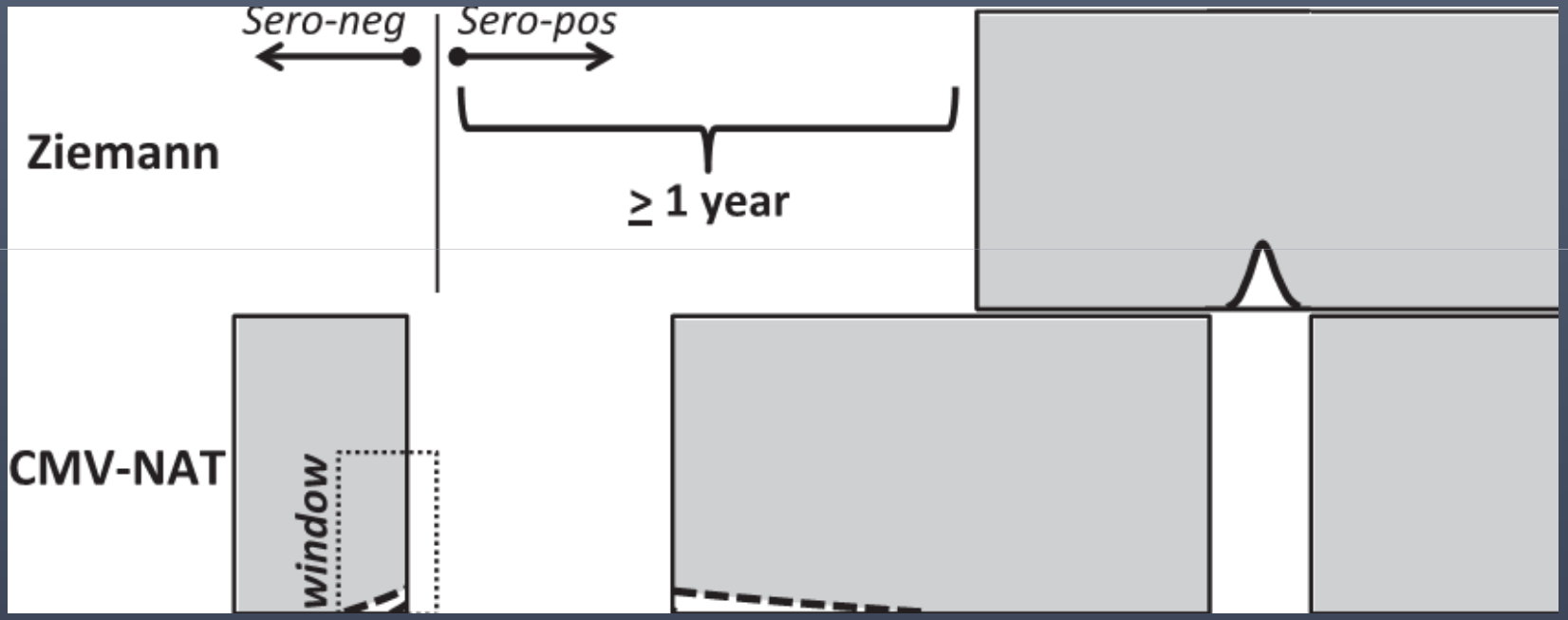
Μέθοδοι παρακολούθησης CMV λοίμωξης



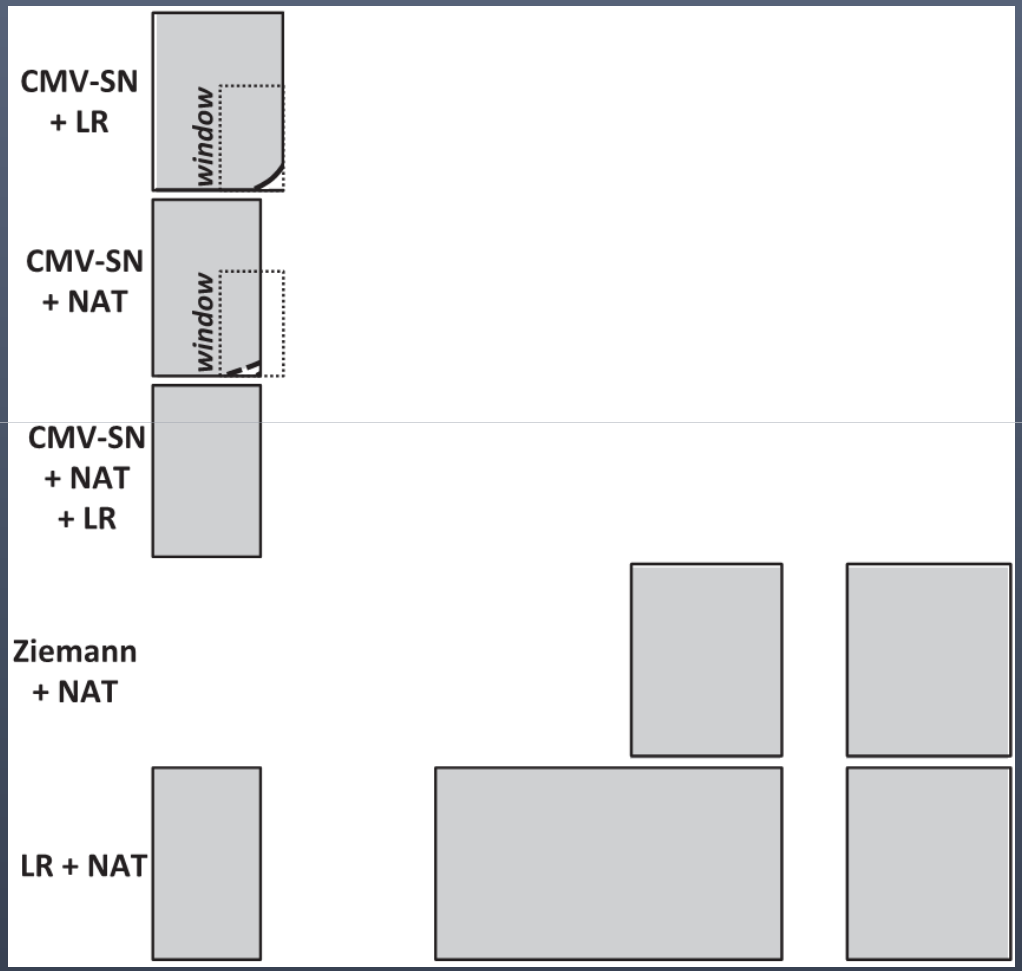
Εφαρμοζόμενες μέθοδοι CMV ασφαλών παραγώγων



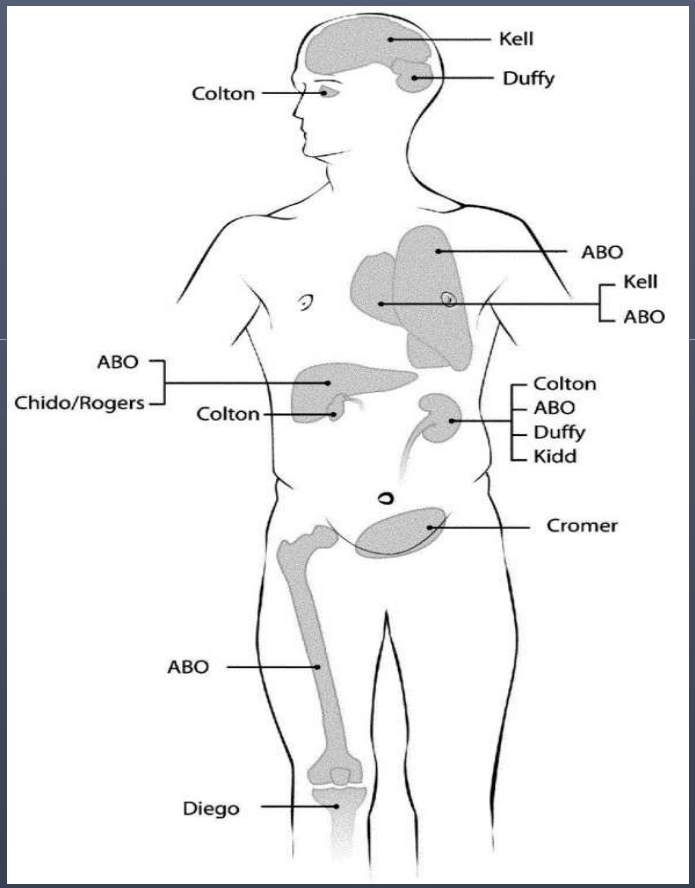
Ziemann M, Juhl D, Görg S, Henning H. Transfusion2013;53:2181-7



Πιθανοί συνδυασμοί μεθόδων πρόληψης CMV μετάδοσης



Ασυμβατότητα ερυθροκυτταρικών αντιγόνων λήπτη και δότη

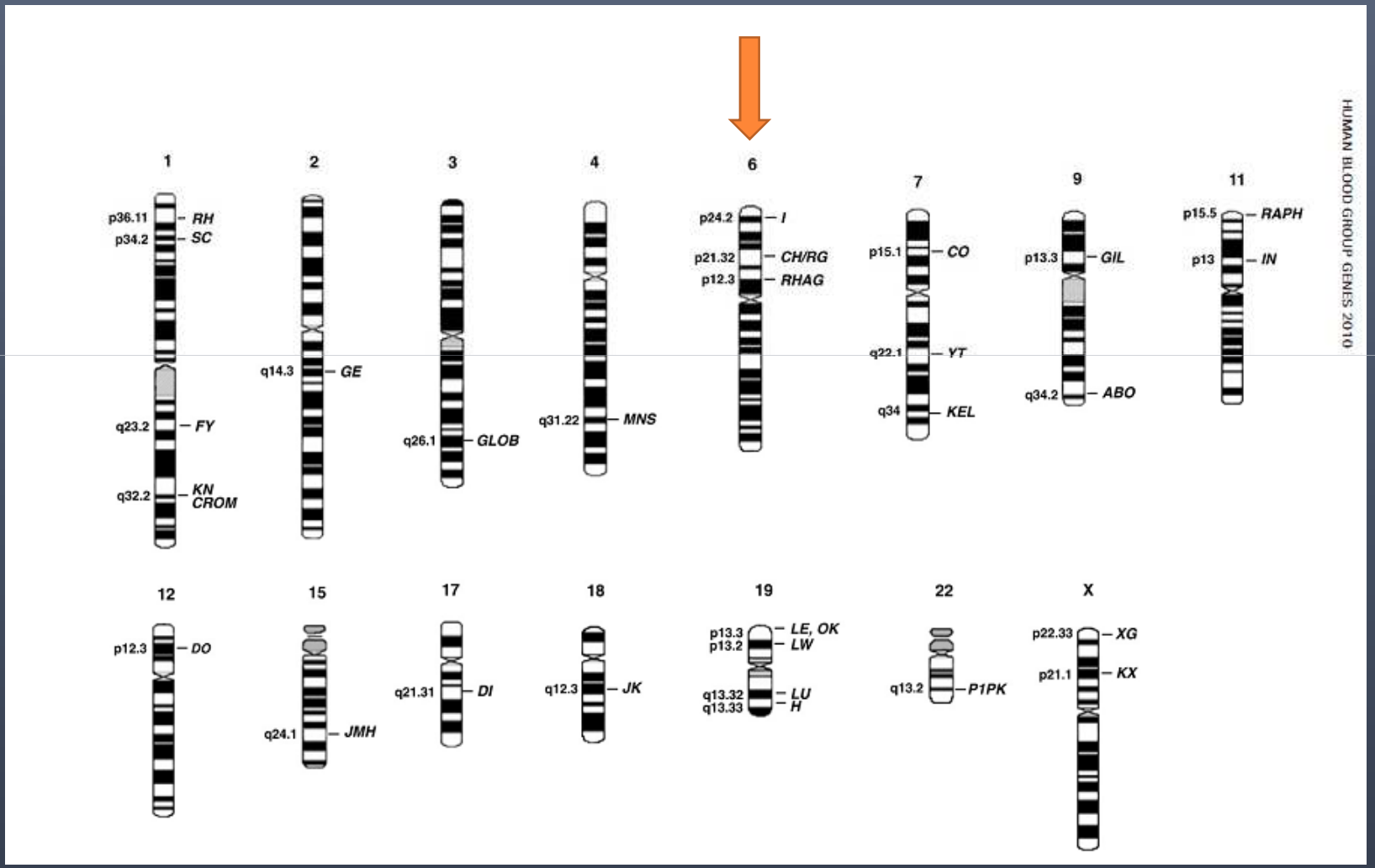


- Δότης/ λήπτης μη ταυτόσημοι
- Δότης/ λήπτης ασύμβατοι
- Αναμενόμενα αντισώματα: ABO ασυμβατότης
- Μη αναμενόμενα αντισώματα: υπόλοιπα αντιγονικά συστήματα

Ορολογική ασυμβατότητα ομάδων αίματος σε αλλογενή ΜΑΚ

- **Συμβατότης** : O/O, Jk^aJk^a / Jk^bJk^b
- **Μείζων ασυμβατότης** 20-25% : αντισώματα του λήπτη έναντι αντιγόνων του δότη πχ O/A ή Jk^aJk^aμε αντι-Jk^b / Jk^bJk^b
- **Ελάσσων ασυμβατότης** 20-25% : αντισώματα του δότη έναντι αντιγόνων του λήπτη πχ A/O ή Jk^aJk^a / Jk^bJk^bμε αντι-Jk^a
- **Μικτή**, μείζων και ελάσσων ασυμβατότης 5% πχ B/A ή Jk^aJk^aμε αντι-Jk^b / Jk^bJk^b με αντι-Jk^a

HLA και ομάδες αίματος



ABO ασυμβατότης

ΛΗΠΤΗΣ	ΔΟΤΗΣ			
	O	**A**	**B**	**AB**
O	Συμβατή	Μείζων	Μείζων	Μείζων
A	Ελάσσων	Συμβατή	Μικτή	Μείζων
B	Ελάσσων	Μικτή	Συμβατή	Μείζων
AB	Ελάσσων	Ελάσσων	Ελάσσων	Συμβατή

Ασυμφωνία περί ABO ασυμβατότητας

- Δεν επηρεάζει την επιβίωση
- Επηρεάζει την επιβίωση και τη βαρύτητα του GVHD
- Ορισμένες ομάδες ασθενών;
- Προπαρασκευαστικό σχήμα ελαττωμένης έντασης;
- Πηγή του μοσχεύματος;
- ***Μεγάλη ετερογένεια διαχείρισης των ασθενών***

Ιεραρχική επιλογή δότη

- Συγγενής δότης
- HLA αντιγόνα
- Ηλικία
- Φύλο
- Ιστορικό λοίμωξης με CMV
- ABO συμβατότητα

Φάσεις της μεταμόσχευσης σε ABO ασυμβατότητα

- **Φάση 1**: προετοιμασία του ασθενή
- **Φάση 2**: αρχίζει με την έναρξη του προπαρασκευαστικού σχήματος και τελειώνει όταν
  - Δεν ανιχνεύονται RBC του λήπτη
  - Η άμεση Coombs είναι αρνητική
  - Δεν ανιχνεύονται αιμοσυγκολλητίνες έναντι του δότη
- **Φάση 3**: ABO του δότη

ΠΡΟΣΟΧΗ!!!
Ασφάλεια μετάγγισης= αποφυγή αντισώματος

- Επιλογή ομάδας ερυθρών: λαμβάνουμε υπ΄οψιν τα υπάρχοντα ή μελλοντικά αντισώματα
- Επιλογή ομάδας πλάσματος ή αιμοπεταλίων: λαμβάνουμε υπ΄οψιν τα αντισώματα που περιέχονται στο παράγωγο

Επιλογή παραγώγου προς μετάγγιση

AABB technical manual 16th ed

		ΦΑΣΗ 1	ΦΑΣΗ2				ΦΑΣΗ3
ΛΗΠΤΗΣ	**ΔΟΤΗΣ**	**ΠΑΡΑΓΩΓΑ (ΟΛΑ)**	**RBCs**	**PLTs** 1η ΕΠΙΛΟΓΗ	**PLTs** 2η ΕΠΙΛΟΓΗ	**FFP**	**ΠΑΡΑΓΩΓΑ (ΟΛΑ)**
O	A	ΛΗΠΤΗ	O	A	AB,B,O	A,AB	ΔΟΤΗ
O	B	ΛΗΠΤΗ	O	B	AB,A,O	B,AB	ΔΟΤΗ
O	AB	ΛΗΠΤΗ	O	AB	A,B,O	AB	ΔΟΤΗ
A	O	ΛΗΠΤΗ	O	A	AB,B,O	A,AB	ΔΟΤΗ
A	B	ΛΗΠΤΗ	O	AB	A,B,O	AB	ΔΟΤΗ
A	AB	ΛΗΠΤΗ	A	AB	A,B,O	AB	ΔΟΤΗ
B	O	ΛΗΠΤΗ	O	B	AB,A,O	B,AB	ΔΟΤΗ
B	A	ΛΗΠΤΗ	O	AB	B,A,O	AB	ΔΟΤΗ
B	AB	ΛΗΠΤΗ	B	AB	B,A,O	AB	ΔΟΤΗ
AB	O	ΛΗΠΤΗ	O	AB	A,B,O	AB	ΔΟΤΗ
AB	A	ΛΗΠΤΗ	A	AB	A,B,O	AB	ΔΟΤΗ
AB	B	ΛΗΠΤΗ	B	AB	B,A,O	AB	ΔΟΤΗ

Τιτλοποίηση αιμοσυγκολλητινών

- **Μέθοδος σωληναρίων**
  - Επώαση σε θερμοκρασία δωματίου 30 λεπτά και αξιολόγηση
  - Επώαση σε θερμοκρασία 37°C , χρήση αντισφαιρινικού ορού, μακροσκοπική και μικροσκοπική αξιολόγηση
- **Μέθοδος gel**
  - Κάρτα μόνο NaCl gel, επώαση 15 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου
  - Κάρτα anti-IgG, επώαση σε θερμοκρασία 37°C

Τιτλοποίηση αιμοσυγκολλητινών

- Η μέθοδος αιμοσυγκόλλησης δεν έχει επαναληψιμότητα και είναι υποκειμενική
  - Μέθοδος σωληναρίων: απόκλιση 3-4 τίτλων
  - Μέθοδος gel: απόκλιση 1 τίτλου
- Κυτταρομετρία ροής

Κάθε εργαστήριο τυποποιεί τη μέθοδο επιλογής του!

Τιτλοποίηση αντι-Β: 64

Τιτλοποίηση αντι-Β με anti-IgG:512

Μελέτη ABO σήμερα

- Καταγραφή των αλληλόμορφων γονιδίων
- Μελέτη των μορίων των τρανσφερασών
- Μελέτη της δραστικότητας των τρανσφερασών
- Πεπτίδια των τρανφερασών ως miHA
- Μελέτη της ετερογένειας των αιμοσυγκολλητινών αντι-Α και αντι-Β

Ανάγκες μετάγγισης παραγώγων αίματος

- Ο χρόνος ολοκλήρωσης της διαδικασίας μεταμόσχευσης είναι περίπου 6 μήνες
- Σταδιακή αιμοποιητική και ανοσοποιητική λειτουργία του μοσχεύματος
- Χρονικά διαφοροποιημένες ανάγκες μεταγγίσεων
- Απαραίτητα πρωτόκολλα επικοινωνίας μεταξύ του Μεταμοσχευτικού Κέντρου και της Υπηρεσίας Αιμοδοσίας

Εξελίξεις των αλλογενών μεταμοσχεύσεων…

- Εθνικές αρχές υπεύθυνες για τη συλλογή ομφαλοπλακουντιανών μοσχευμάτων
- Ανάπτυξη προγραμμάτων με στόχο την αύξηση του αριθμού των διαθέσιμων για δημόσια χρήση μοσχευμάτων
- Διακρατικές ανταλλαγές μοσχευμάτων
- Αύξηση των αλλογενών μεταμοσχεύσεων

…και επιπτώσεις στην αιμοθεραπεία

- Αύξηση των αναγκών σε παράγωγα αίματος
- Ομφαλοπλακουντιανά μοσχεύματα: ελάχιστη εμπειρία, άγνωστες οι πιθανές τροποποιήσεις αιμοθεραπείας των ασθενών αυτών
- Μεταδιδόμενα λοιμογόνα: B19, ARBOviruses