

6 Terapia wspomagająca z zastosowaniem krwi i jej pochodnych

Wprowadzenie

Ważnym elementem terapii wspomagającej jest zapewnienie pacjentom produktów krwiopochodnych. Chodzi tutaj o preparaty, które są wytwarzane z krwi i osocza dawców. Dopiero transfuzje komórkowych produktów krwiopochodnych umożliwiają prowadzenie intensywnej chemioterapii przy długotrwałej niewydolności szpiku kostnego. Immunoglobuliny i czynniki krzepnięcia należą również do arsenału środków wspomagających w hematologii, onkologii i są wykorzystywane w określonych wskazaniach.

6.1 Erytrocyty

6.1.2 Wskazania do przetaczania koncentratów krwinek czerwonych

Wskazania do przetaczania koncentratów krwinek czerwonych są zależne od rodzaju, ciężkości i przyczyny anemii, jak również od wieku, płci, wcześniejszej historii choroby oraz stanu klinicznego pacjenta, dodatkowo również od terapii. Podczas, gdy u noworodków dąży się do fizjologicznego stężenia hemoglobiny, u osób dorosłych można tolerować przejściową ciężką anemię oraz anemię przewlekłą w stopniu łagodnym do umiarkowanego.

Żaden pacjent nie może doznawać uszczerbku na zdrowiu z przyczyn, których można by uniknąć dzięki samej transfuzji krwi. Korzyści i ryzyko związane z transfuzją krwi należy zawsze rozważyć, aby u określonego pacjenta osiągnąć optymalny efekt terapeutyczny. Ryzyko przeniesienia zakażenia poprzez transfuzję krwi stało się niezwykle małe (zob. tabela 6.1).

Anemia ostra

Przy ostrej utracie krwi bez wyrównania utraconej objętości parametry laboratoryjne nie zawsze obrazują w pełni stopień niedokrwistości. Wskazania do transfuzji wynikają głównie z oszacowanej utraty krwi oraz parametrów klinicznych, takich jak:

- ▶ przyczyna krwawienia
- ▶ choroba podstawowa
- ▶ rodzaj terapii
- ▶ puls i ciśnienie tętnicze krwi
- ▶ częstość oddechów
- ▶ wysycenie tlenem krwi żyłnej

- ▶ diureza
- ▶ status mentalny

Utrata krwi do 15% objętości (≤ 750 ml) przez zdrowy układ krążenia, u pacjentów nie będących wcześniej zanemizowanymi, z reguły może zostać skompensowana bez przetoczeń krwi. Utrata krwi od 15 do 30% (750-1 500 ml) lub spadek normowolemicznych wartości hematokrytu $< 30\%$ (poziom hemoglobiny 6,2 mmol/l = 10 g/dl) mogą zostać skompensowane substytucją płynową, jeśli tylko nie występuje wcześniejsza anemia lub choroby układu krążenia oraz gdy utrata krwi się nie zwiększa. Krążeniowo niestabilni pacjenci przy spadku hematokrytu do wartości $< 30\%$ powinni otrzymać transfuzję. Przy dużej utracie krwi $\geq 30\%$ ($\geq 1 500$ ml) lub przy spadku normowolemicznego hematokrytu do wartości $< 20\%$ konieczne jest szybkie uzupełnienie utraconej objętości płynami i zasadniczo również transfuzja [Wytyczne leczenia za pomocą krwi i produktów krwiopochodnych 2003].

Anemia przewlekła

Pacjenci z anemią przewlekłą są zwykle odpowiednio zaadaptowani do niedoborów hemoglobiny. Do kompensacji przyczyniają się następujące mechanizmy:

Tabela. 6.1: Częstość występowania niepożądanych działań poprzetoczeniowych

Reakcje poprzetoczeniowe		Częstość na jednostkę transfuzji
Ostra hemolityczna reakcja poprzetoczeniowa		
	Niepowikłana zgonem	1:6000-80 000
	Śmiertelna	1:250 000-600 000
Opóźniona hemolityczna reakcja potransfuzyjna		
Niehemolityczna reakcja potransfuzyjna		
	Łagodna	1:33-333
	Ciężka	1:20 000-50 000
Plamica poprzetoczeniowa		
TRALI		
GvHR		
Zakażenia związane z transfuzją		
Kontaminacja bakteryjna		1:500 000-4 700 000
Infekcje wirusowe:		
HBV		1:250 000
HCV		1:2 000 000
HIV		1:1 200 000
Parazytozy		
Pojedyncze przypadki		

Ze względu na sporadyczne występowanie rzadkich działań niepożądanych zasadniczo wartość wyników pojedynczych badań jest niestety związana z niepewnymi wynikami, których wartości należy traktować więc jako przybliżone.

GvHR = reakcja Graft-versus-Host; HBV = wirus zapalenia wątroby typu B; HCV = wirus zapalenia wątroby typu C; HIV = ludzki wirus niedoboru odporności; TRALI = ostra niewydolność płuc związana z transfuzją

- ▶ przesunięcie w prawo krzywej wysycenia hemoglobiny tlenem (2,3-difosfoglicerol)
- ▶ zwiększona objętość minutowa serca
- ▶ lepsza perfuzja tkanek wskutek niewielkiej lepkości krwi oraz zmniejszonego oporu obwodowego

Przy wartościach hematokrytu < 21% (stężenie hemoglobiny 7,0 g/dl = 4,3 mmol/l) wskazane jest zwykle przetoczenie koncentratów krwinek czerwonych [Wytyczne leczenia za pomocą krwi i produktów krwiopochodnych 2003]. Różne okoliczności mogą wymagać przetoczenia koncentratów krwinek czerwonych przy wyższym stężeniu hemoglobiny (np. przy wartościach hematokrytu powyżej 27%, stężeniu hemoglobiny równym 9,0 g/dl = 5,5 mmol/l):

- ▶ zależność skuteczności leczenia od utlenowania tkanek, np. pewne określone rodzaje radiochemioterapii
- ▶ objawy wywołane anemią
- ▶ skłonność do krwawień
- ▶ zakażenia
- ▶ choroby układu krążenia
- ▶ przewlekłe choroby płuc
- ▶ cukrzyca

Kryterium dla wykonania transfuzji jest ogólny stan pacjenta, a nie tylko parametry laboratoryjne. Pacjenci nowotworowi wymagają „szerszego spojrzenia”. W celu zmniejszenia dolegliwości może być wskazane przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych już przy wartościach Hb wynoszących 10-11 g/dl (6,2-6,8 mmol/l).

- ▶ Specjalne wskazania

Napromieniany koncentrat krwinek czerwonych. Przeniesienie wraz z produktami krwiopochodnymi zdolnych do rozmnażania się, immunokompetentnych limfocytów u pacjentów z osłabioną odpornością może prowadzić do wystąpienia reakcji Graft versus Host (GvHR). Przy kompatybilnym zestawieniu HLA, przede wszystkim przy transfuzjach od osób spokrewnionych, może w rzadkich przypadkach dochodzić do GvHR również bez immunosupresji. Produkty krwiopochodne zawierające komórki, które u takich pacjentów mają zostać podane, muszą wcześniej zostać naświetlone dawką 30 Gy, aby na pewno uniknąć wystąpienia GvHR (zob. tabela 6.2) [Wytyczne leczenia za pomocą krwi i produktów krwiopochodnych 2003], [Schroeder ML 2002].

Ponieważ naświetlanie nasila uszkodzenia erytrocytów związane z ich przechowywaniem, okres przydatności tych produktów w porównaniu do nienapromieniowanych koncentratów krwinek czerwonych jest skrócony [Wytyczne pozyskiwania krwi i produktów krwiopochodnych oraz stosowania produktów krwiopochodnych (hemoterapia) 2000].

Przemywany koncentrat krwinek czerwonych. Koncentraty krwinek czerwonych zawierają niewielkie ilości osocza. Mogą one zostać w znacznie większym stopniu oczyszczone dzięki przemywaniu w zamkniętych systemach. Po przemyciu erytrocyty te należy jak najszybciej przetoczyć.

Przemywane koncentraty krwinek czerwonych są wskazane tylko u tych pacjentów, u których przeciwciała przeciwko białkom osocзовym, np. klinicznie istotne przeciwciała anty-IgA wywołują ciężkie reakcje nietolerancji [Wytyczne leczenia za pomocą krwi i produktów krwiopochodnych 2003].

Kriokonserwacja. Erytrocyty dawców z rzadkimi grupami krwi są w niektórych ośrodkach kriokonserwowane i dostępne tylko dla pacjentów będących nosicielami klinicznie ważnych przeciwciał przeciwko najczęściej występującym antygenom lub kompleksom antygenowym, np.: anty-Vel lub kombinacja anty-c i anty-D.

Tabela. 6.2: Wskazania do stosowania napromienianych produktów krwiopochodnych

- Transplantacja komórek macierzystych/szpiku kostnego
- Przed pozyskiwaniem autologicznych komórek macierzystych krwi
- Ciężki zespół niedoboru odporności
- Transfuzje wewnątrzmaciczne
- Wcześnieiki
- Noworodki z podejrzeniem niedoboru odporności
- Transfuzja wymienna*
- Wysokodawkowa chemioterapia*
- M. Hodgkin*
- Krew od osób spokrewnionych z biorcą

* nie potwierdzone wskazanie

Zamrożone erytrocyty mogą być przechowywane w temperaturze -80°C przez ponad 10 lat. Do zamrażania (kriokonserwacji) najlepiej nadaje się gliceryna, która po rozpuszczeniu się jest wypłukiwana przez funkcjonalnie zamknięty system [Rowe AW 2002].

Alternatywy dla transfuzji allogenicznej

Niektórych działań niepożądanych transfuzji allogenicznych można uniknąć dzięki wykorzystaniu krwi autologicznej, przede wszystkim przeniesienia chorób zakaźnych, jak również immunizacji przeciwko antygenom grup krwi oraz wynikających z tego reakcji poprzetoczeniowych. Niehemolityczne reakcje poprzetoczeniowe oraz w szczególności błędy logistyczne mogą wystąpić również podczas stosowania krwi własnej.

Przedoperacyjne oddanie krwi. Oddanie krwi własnej jest bardzo rzadko wskazane u pacjentów nowotworowych. Przed pewnymi operacjami, np.: zabiegami ortopedycznymi lub kardiologicznymi, mogą oddać własną krew określeni pacjenci, u których ze względu na obecność szczególnych przeciwciał nie są dostępne żadne koncentraty krwinek czerwonych. Zasadniczo oddanie krwi własnej powinno się proponować każdemu pacjentowi, u którego planowana jest operacja, podczas której istnieje prawdopodobieństwo przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych. Pacjenci ci powinni 5-6 tygodni przed zabiegiem rozpocząć oddawanie krwi, aby później móc osiągnąć korzyść ze stymulacji erytropoezy. Wskazane jest podawanie preparatów żelaza, w przeciwieństwie do erytropoetyny – z wyjątkiem pacjentów z pewnymi przeciwciałami względem których nie można dobrać żadnego kompatybilnego świeżego lub kriokonserwowanego koncentratu krwinek czerwonych.

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych podczas oddawania krwi jest również istotne, pomimo zwracania uwagi na przeciwwskazania. Najważniejszymi są reakcje waso-wagalne oraz dolegliwości o charakterze dławicy piersiowej, które mogą wystąpić u około 12% dawców krwi własnej.

Napromienianie własnej krwi pacjentów onkologicznych jest obecnie nakazane zgodnie z ogólnymi przepisami prawnymi. Podczas kontaminacji produktów krwiopochodnych przez komórki nowotworowe, ze względu na różnice we wrażliwości tych komórek na naświetlanie, nie ma żadnej pewności, że dojdzie do inaktywacji wszystkich komórek nowotworowych wskutek napromieniowania (30 Gy). Dlatego z reguły, ze względu na wysoki stopień bezpieczeństwa produktów krwiopochodnych od dawców niespokrewnionych, zaleca się pacjentom nowotworowym rezygnację z oddawania krwi własnej.

Przed przetoczeniem własnego koncentratu krwinek czerwonych musi zostać sprawdzona zgodność grupowa AB0 pacjenta i produktu.

Ostra okołoperacyjna hemodilucja normowolemiczna. Podczas ostrej przedoperacyjnej hemodilucji pacjenci bezpośrednio przed operacją oddają własną krew, która posiada okres przydatności wynoszący 6 godzin. Oddana objętość krwi zostaje zastąpiona infuzją np. roztworu soli fizjologicznej. Jeśli krew własna pozostaje bezpośrednio przy pacjencie, nie jest wymagane potwierdzenie zgodności grupowej AB0 przed przetoczeniem.

Do zalet tej metody zalicza się również możliwość stosowania jej u pacjentów, u których nie jest możliwe wykonanie żadnego planowego oddania krwi własnej. Dodatkowo krew ta nie wykazuje podczas przetoczenia żadnych uszkodzeń związanych z przechowywaniem. Okołooperacyjna hemodilucja w porównaniu do planowego oddania krwi własnej jest znacznie mniej kosztowna.

Wykorzystanie krwi z pola operacyjnego lub z drenażu

W warunkach sterylnych odessana krew z pola operacyjnego lub z drenażu może po przefiltrowaniu lub ewentualnie przepłukaniu zostać ponownie przetoczona w okresie do 6 godzin. Typowymi operacjami, podczas których wykorzystuje się tą metodę, są zabiegi chirurgiczne na sercu i klatce piersiowej, jak również zabiegi ortopedyczne. Ponieważ nie można oddzielić bakterii od krwi, wykorzystanie krwi z pola operacyjnego przy zabiegach chirurgicznych jamy brzusznej lub w innych potencjalnie infekcyjnych obszarach nie jest możliwe.

Przy możliwej kontaminacji krwi z rany lub drenażu przez komórki nowotworowe zalecane jest napromienianie dawką na przykład 50 Gy [Wytyczne leczenia za pomocą krwi i produktów krwiopochodnych 2003].

Sztuczne nośniki tlenowe. Od sztucznych nośników tlenu oczekuje się, że będą proste, pewne i szybko dostępne dla pacjentów zanemizowanych, łatwe do przechowywania oraz będą się utrzymywały w naczyniu przez odpowiedni okres czasu. Rozwijane obecnie techniki, perfluorokarbon oraz modyfikowana hemoglobina, obecnie mogą tylko w bardzo ograniczonym zakresie spełnić te oczekiwania.

6.1.3 Transfuzja koncentratu krwinek czerwonych

Wyjaśnienia dla pacjenta

Przed przetoczeniem koncentratu krwinek czerwonych należy wyjaśnić wszystko pacjentowi i uzyskać jego zgodę. Dokumentacja musi być w formie pisemnej, np. na formularzu, który można uzupełniać ręcznymi dopiskami, np. wyjaśnienia dotyczące działań niepożądanych (por. tabela 6.1) oraz zabiegów dotyczących oddawania krwi przez dawców. Szczegóły mogą być określone w księdze jakości prowadzonej przez szpital.

Próbki krwi

Próbki krwi dla badań immunohematologicznych, w zależności od laboratorium jako krew pełna lub krew z EDTA, muszą zostać niezwłocznie po pobraniu dostarczone do badania, aby móc ocenić aktualny stopień immunizacji. Próbki krwi w rurkach żelowych zwykle nie mogą być wykorzystywane.

Wybór grupy krwi

Erytrocyty są z reguły przetaczane zgodnie z układem AB0.

W wyjątkowych przypadkach, na przykład przy braku koncentratów lub aby uniknąć transfuzji koncentratu z antygenem D pozytywnym pacjentowi D negatywnemu, można przetoczyć koncentraty krwinek czerwonych niezgodne w układzie AB0, ale kompatybilne (zob. tabela 6.3).

Po przeszczepie szpiku niezgodnego w układzie AB0 wybór grupy krwi dla koncentratu krwinek czerwonych aż do momentu ostatecznego ustalenia grupy krwi powinien być dokonywany ze zwróceniem uwagi na obie grupy krwi (dawcy i pacjenta)!

Należy zawsze zwracać uwagę na antygen Rhesus D (czynnik Rh) ze względu na jego silną immunogenność. Oznacza to, że pacjenci D-negatywni nie powinni otrzymywać erytrocytów D-pozytywnych. Obowiązuje to w szczególności w odniesieniu do dziewczyn oraz kobiet w wieku rozrodczym. U nich należy również zwracać uwagę na formułę czynnika Rh (CcEe) oraz na układ Kell.

Ze względu na niedobór D-negatywnych koncentratów krwinek czerwonych nie udaje się w każdym przypadku uniknąć przetoczenia D-pozytywnych koncentratów D-negatywnym pacjentom. Poza udokumentowaniem wskazań życiowych należy potwierdzić jeszcze, że w wyniku poszukiwania przeciwciał nie stwierdzono żadnych przeciwciał anti-D.

Pacjenci ze słabą ekspresją czynnika D (D-weak) mogą być zaopatrywani erytrocytami D pozytywnymi. Pacjenci, którzy ekspozycją tylko część antygeny D (D-częściowe) mogą tworzyć przeciwciała anti-D i dlatego powinni otrzymywać D-negatywne koncentraty krwinek czerwonych [Flegel WA i wsp. 1998].

Pacjentom, u których przed transfuzją stwierdzono obecność istotnych przeciwciał, np.: anti-D lub anti-K, należy przetaczać takie krwinki czerwone, które nie posiadają korespondujących antygenów – również wtedy, gdy poziom przeciwciał w dalszym przebiegu choroby spada i ewentualnie w momencie transfuzji nie jest już wykazywany [Daniels G i wsp. 2002].

U potencjalnych biorców przeszczepów komórek macierzystych krwi należy szczególnie unikać przed przeszczepem przetaczania koncentratów krwinek czerwonych (oraz koncentratów płytkowych) od dawcy oraz od krewnych biorcy lub dawcy, aby uniknąć immunizacji przeciwko dawcy!

Z wyjątkiem sytuacji zagrożenia życia kompatybilność koncentratu krwinek czerwonych oraz krwi pacjenta musi zostać potwierdzona za pomocą próby krzyżowej (test tolerancji serologicz-

Tabela. 6.3: Transfuzje kompatybilne z grupą krwi

Grupa krwi pacjenta	Kompatybilny koncentrat krwinek czerwonych	Kompatybilne świeżo mrożone osocze
AB	AB, A, B lub O	AB
A	A lub O	A lub AB
B	B lub O	B lub AB
O	O	O, A, B lub AB

Tabela. 6.4: Dokumentacja transfuzji w aktach pacjenta

- Wyjaśnienie udzielone pacjentowi oraz jego zgoda
- Grupa krwi i wynik aktualnego testu dla przeciwciał
- Zamówienie na krew
- Opis preparatu i jego numer, wytwórca, grupa krwi preparatu
- Wynik próby krzyżowej (tylko koncentraty erytrocytów i granulocytów)
- Wynik testu zgodności ABO
- Parametry ważne dla zastosowania preparatu (np: poziom hemoglobiny i hematokrytu)
- Data i godzina przetoczenia
- W razie potrzeby działania niepożądane (z datą i godziną)

nej, główny test) przed podaniem koncentratu krwinek czerwonych, a wynik aktualnego badania przeciwciał musi się znajdować w laboratorium przygotowującym koncentrat. Jeśli w nagłych przypadkach zostanie przetoczony nieskrzyżowany koncentrat krwinek czerwonych, należy jak najszybciej wykonać próbę krzyżową.

Test zgodności

Bezpośrednio przed przetoczeniem lekarz wykonujący transfuzję przeprowadza lub należy przeprowadzić pod jego kontrolą wzrokową test zgodności AB0 (test przyłożkowy), a jego wynik pisemnie udokumentować. Potwierdzenie grupy krwi w układzie AB0 dla allogenicznych koncentratów krwinek czerwonych jest nieobowiązkowe, grupę krwi w układzie AB0 dla koncentratów krwi własnej należy skontrolować.

Każdy koncentrat krwinek czerwonych przed przetoczeniem podlega optycznemu sprawdzeniu jego jakości przez lekarza wykonującego transfuzję:

- ▶ tworzenie się skrzepów
- ▶ zabarwienie (jako możliwy obraz zasiedlenia przez patogeny)
- ▶ hemoliza
- ▶ nienaruszony stan worka
- ▶ prawidłowe opisanie worka
- ▶ prawidłowe przyporządkowanie pacjenta
- ▶ data przydatności do użycia

Podjezrzanych koncentratów krwinek czerwonych nie należy wykorzystywać.

6.1.4 Reakcje potransfuzyjne

Każda reakcja potransfuzyjna wymaga zgłoszenia przez lekarza prowadzącego. W odniesieniu do lekkich (nie ciężkich) reakcji potransfuzyjnych wystarcza zwykle poinformowanie wytwórcy, ciężkie reakcje potransfuzyjne muszą dodatkowo zostać zgłoszone (przyp. tłum. w Polsce obowiązkowe zgłoszenia przesyła się do Regionalnego Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa).

Ostre hemolityczne reakcje potransfuzyjne

Ostre hemolityczne reakcje potransfuzyjne występują zwykle w przypadku niezgodności koncentratu krwinek czerwonych w układzie AB0, najczęściej podczas przetoczenia koncentratu grupy A biorcy z grupą krwi 0 wskutek zamiany pacjentów lub przetaczanego preparatu, która nie została wykryta ze względu na nieprawidłowo przeprowadzony test zgodności w układzie AB0 (test przyłożkowy) [Rouger P i wsp. 2000].

Alloprzeciwciała przeciwko antygenom innych układów grupowych rzadko są przyczyną ostrych hemolitycznych reakcji potransfuzyjnych. Bardzo rzadko występuje hemoliza nieimmunologiczna, na przykład ze względu na hipotoniczność płynów, toksyczność leków, wskutek toksyn bakteryjnych, wskutek uszkodzenia temperaturowego przy podłączeniu zmrożonego osocza lub wskutek uszkodzenia urządzenia podgrzewającego.

Hemoliza wewnątrznaczyniowa może przebiegać piorunująco i wskutek masywnej aktywacji układu dopełniacza prowadzić do niewydolności wielonarządowej. Śmiertelne hemolizy spowodowane przetoczeniem niezgodnym w układzie AB0 występują z częstością 1:250 000-600 000 (por. tabela 6.1) [Wytyczne leczenia za pomocą krwi i produktów krwiopochodnych 2003][Andreu G i wsp. 2002][Linden JV i wsp. 2000].

Symptomatyka kliniczna jest bardzo zróżnicowana i może obejmować tylko kilka z objawów przedstawionych w tabeli 6.5.

Diagnostyka obejmuje:

- ▶ sprawdzenie zgodności pacjenta i preparatu
- ▶ morfologię krwi
- ▶ diagnostykę hemolizy (aktywność LDH, stężenie haptoglobiny, stężenie wolnej hemoglobiny w osoczu i w moczu)
- ▶ powtórzenie próby krzyżowej
- ▶ bezpośredni test antyglobulinowy z próbką krwi po transfuzji
- ▶ test w kierunku przeciwciał dla próbki krwi sprzed transfuzji
- ▶ Przy podejrzeniu zaburzeń krzepnięcia, np. rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, wskazane jest wykonanie badań hemostazeologicznych. Obejmują one [Taylor FB Jr i wsp 2001]:
- ▶ liczbę płytek krwi (morfologia)
- ▶ PTT
- ▶ poziom fibrynogenu
- ▶ stężenie rozpuszczalnych monomerów fibryny

W niejasnych przypadkach można dodatkowo określić poziom D-dimerów.

Przy wystąpieniu reakcji potransfuzyjnej przetoczenie musi zostać natychmiast przerwane, dostęp dożylny otwarty, a funkcje życiowe (ciśnienie tętnicze krwi, oddechy, puls) kontrolowane. Należy zapewnić produkcję moczu przez nerki (forsowana diureza za pomocą furosemidu oraz przetoczenie roztworu elektrolitowego w zależności od ciśnienia tętniczego krwi i ośrodkowego ciśnienia żylnego). Do środków terapeutycznych stosowanych podczas ostrej reakcji potransfuzyjnej zalicza się kortykosteroidy, jak również w razie konieczności wodorowęglan sodu w celu wyrównania równowagi kwasowo-zasadowej. W leczeniu wstrząsu stosuje się przede wszystkim terapię płynową (w zależności od ośrodkowego ciśnienia żylnego) oraz adrenalinę (zob. indeks leków).

Przy zagrażającej koagulopatii z użycia należy wcześniej podjąć odpowiednie leczenie. W razie konieczności może być wskazane podanie kolejnego (zgodnego) koncentratu krwinek czerwonych lub wymiana krwinek czerwonych. Produkt krwiopochodny należy szczelnie zabezpieczyć i wraz z podaniem ilości przetoczonej objętości oraz próbką krwi pacjenta przesłać do laboratorium transfuzjologicznego.

Opóźnione hemolityczne reakcje potransfuzyjne

Ze względu na mnogość znanych antygenów grupowych krwi (obecnie 279) nie jest możliwe dobranie w pełni identycznej jednostki koncentratu krwinek czerwonych. Zwracać uwagę należy na najbardziej immunogenne układy grupowe krwi (Rhesus i Kell), gdyż immunizacja przeciwko innym układom grupowym (np.: Duffy lub Kidd) jest rzadka. Pierwotna immunizacja nie prowadzi do istotnej hemolizy. W dalszym przebiegu (miesiące, lata) stężenie wytworzonych przeciwciał może się zmniejszać, tak że jest niemożliwe ich wykrycie w testach wyrwywających przeciwciała ani w próbie krzyżowej. Re-ekspozycja prowadzi do szybkiego wzrostu poziomu przeciwciał i jednocześnie do hemolizy niekompatybilnych erytrocytów, z reguły 2-14 dni po przetoczeniu.

Opóźnione hemolityczne reakcje potransfuzyjne mogą przebiegać jako postać subkliniczna lub prowadzić do anemii, żółtaczki i hemoglobinurii. Bardzo rzadko występuje rozsiana koagulopatia wewnątrznaczyniowa oraz niewydolność nerek.

Diagnostyka obejmuje:

- ▶ morfologię krwi
- ▶ parametry hemolizy (aktywność LDH, poziom bilirubiny, poziom haptoglobiny, stężenie wolnej hemoglobiny w osoczu i w moczu)
- ▶ bezpośredni i pośredni test antyglobulinowy

W celu pierwotnej profilaktyki opóźnionych potransfuzyjnych reakcji hemolitycznych 3 miesiące po przetoczeniu niezgodnej w układzie Rh jednostki koncentratu krwinek czerwonych należy powtórzyć poszukiwanie przeciwciał. Jeśli badanie to będzie pozytywne, należy wystawić pacjentowi dowód dla przypadków nagłych, w którym należy podać specyficzne przeciwciała.

Niehemolityczne reakcje potransfuzyjne

Niehemolityczne reakcje potransfuzyjne dzieli się na dwie grupy: gorączkowe niehemolityczne reakcje potransfuzyjne (wzrost temperatury ciała o $\geq 1^{\circ}\text{C}$) oraz alergiczne reakcje potransfuzyjne (zaczerwienienie) (por. tabela 6.5)[Heddle NM 1999].

Niehemolityczne reakcje potransfuzyjne stanowią najczęstszy rodzaj działań niepożądanych (por. tabela 6.1) i można ich występowanie wytłumaczyć następującą etiologią:

- ▶ cytokiny i podobnie do nich działające substancje zostają uwalniane z leukocytów podczas przechowywania produktu
- ▶ przeciwciała anti-HLA u pacjenta
- ▶ przeciwciała pacjenta przeciwko osocзовym białkom znajdującym się w produkcie, np. anti-IgA

Do diagnostyki różnicowej niehemolitycznych reakcji potransfuzyjnych zalicza się hemolityczne reakcje potransfuzyjne oraz bakteryjną kontaminację przetaczanego produktu.

Tak długo jak wymagane jest terapeutyczne ich stosowanie, można podawać środki przeciwgorączkowe oraz leki antyhistaminowe H_1 lub kortykosteroidy.

Tabela. 6.5: Objawy reakcji potransfuzyjnych

	Ostre hemolityczne reakcje potransfuzyjne	Niehemolityczne reakcje potransfuzyjne	
		alergiczne	gorączkowe
Gorączka, wzmożone pocenie, drgawki	X		X
Tachykardia, hipotonia, szok	X		X
Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe, niewydolność nerek	X		
Dyspnoe	X		X
Niepokój, lęk	X		
Bóle pleców, „kłucie w boku”	X		
Wysypka		X	
Zaczerwienienie skóry	X	X	
Świąd		X	
Nudności i wymioty	X		
Krwawienie	X		
Hemoglobinuria	X		

Wybrane działania niepożądane. Reakcje potransfuzyjne mogą być ubogoobjawowe. W rzadkich przypadkach mogą wystąpić inne objawy niż przedstawione.

Reakcja przeszczep przeciwko biorcy (graft versus host reaction – GvHR)

Limfocyty T dawcy zdolne do proliferacji u pacjenta z osłabioną odpornością lub po przetoczeniu haploidentycznych produktów krwi dawcy (spokrewnionego) mogą wywoływać reakcję związaną z przetoczeniem GvHR [Schroeder ML 2002].

Objawy, rozpoczynające się po 4-35 dniach po transfuzji, obejmują:

- ▶ gorączkę
- ▶ zaczerwienienie skóry z tworzeniem się pęcherzy
- ▶ nudności i wymioty oraz masywne biegunki
- ▶ zapalenie wątroby, wzrost poziomu bilirubiny w osoczu krwi
- ▶ limfadenopatię
- ▶ pancytopenię

Śmiertelność wynosi > 90%. W celu profilaktyki produkty krwi dla określonych pacjentów są napromieniane (zob. powyżej).

Ostra niewydolność oddechowa związana z przetoczeniem (TRALI)

TRALI jest najczęściej wywoływana przez przeciwciała przeciwko antygenom granulocytarnym (HNA) oraz rzadziej przez antygeny układu zgodności tkankowej (HLA), które są obecne albo w organizmie pacjenta (rzadko) albo w produkcie (częściej) i prowadzą do aglutynacji lub aktywacji granulocytów. W płucach podczas lub do 6 godzin po transfuzji dochodzi do powstania obrzęku, który odpowiada klinicznemu obrazowi obrzęku wstrząsowego (Adult respiratory distress syndrome, ARDS) [Siliman CC i wsp. 2003]. Pacjenci cierpią z powodu dyspnoe, hipotonii i/lub gorączki; 70% pacjentów wymaga wspomaganie oddechu, a 5% umiera z powodu TRALI [Wytyczne leczenia za pomocą krwi i produktów krwiopochodnych 2003].

Przy wystąpieniu obrzęku płuc oraz dyspnoe, mających związek czasowy z przetoczeniem, należy w diagnostyce różnicowej wziąć pod uwagę TRALI. Dawcy i biorcy powinni zostać przebadani pod kątem przeciwciał anti-HLA [Boshkow LK 2002].

Leczenie odpowiada postępowaniu przy ARDS.

Immunomodulacja indukowana transfuzją

Przetaczanie nieubogoleukocytarnego koncentratu krwinek czerwonych okazuje się mieć korzystny wpływ na przeżycie transplantowanych nerek [Vamvakas EC i Blajchman MA 2001].

Jako wskazanie do ewentualnej immunomodulacji indukowanej transfuzją można podkreślić również brak immunizacji przeciwko wielu obcym antygenom, z którymi styka się pacjent otrzymujący transfuzję. Wiele badań podkreślało ostatecznie częstsze występowanie pooperacyjnych chorób infekcyjnych w zależności od przetoczeń krwi [Brand A 2002].

Transfuzja u pacjentów onkologicznych, w przeciwieństwie do tego, okazuje się nie prowadzić do istotnej immunosupresji. Wprawdzie istnieje związek pomiędzy pooperacyjnymi przetoczeniami a ponownym występowaniem wielu nowotworów z względnym ryzykiem wynoszącym pomiędzy 1,28, a 2,46 dla raka okrężnicy i prostaty, guzów okolicy głowy i szyi, raka sutka, żołądka, prostaty lub oskrzeli; związek z transfuzjami krwi jest tutaj jednak pozorny: po uwzględnieniu czynników ryzyka takich jak: wiek, okołoperacyjna utrata krwi, czas trwania operacji lub położenie guza, nie udało się udowodnić związku pomiędzy przetoczeniami krwi a wzrostem nowotworu [Brand A 2002].

Przenoszenie czynników chorobotwórczych poprzez transfuzje

Reakcje potransfuzyjne wywołane bakteryjną kontaminacją. Bakterie znajdujące się we krwi lub na skórze dawcy mogą prowadzić do kontaminacji produktu krwiopochodnego [Dodd RY

2003]. Określone mikroorganizmy metabolizują zawarty w produkcie cytrynian, możliwa jest również proliferacja w temperaturze 4°C (np.: *Yersinia enterocolica*).

Objawy w zależności od stopnia ich ciężkości mogą przypominać ostrą hemolityczną reakcję potransfuzyjną lub gorączkową niehemolityczną reakcję potransfuzyjną. Na pierwszy plan wysuwają się zwykle: gorączka, drgawki, wymioty, niedociśnienie i tachykardia, które często występują już podczas transfuzji, rzadziej kilka godzin po niej.

W diagnostyce należy wykluczyć ostrą reakcję potransfuzyjną i wskazane jest badanie mikrobiologiczne (hodowla kultur z krwi).

Dla leczenia decydujące jest szybkie rozpoznanie możliwych reakcji septycznych. Transfuzja musi zostać natychmiast zatrzymana i wdrożona agresywna antybiotykoterapia za pomocą antybiotyków o szerokim spektrum działania. Konieczne może być zastosowanie terapii wspomagającej układ krążenia.

Infekcje wirusowe związane z przetoczeniem

Poprzez produkty krwiopochodne, pomimo badania dawców i analizy przebytych przez nich chorób, mogą być przenoszone czynniki chorobotwórcze [Allain JP i wsp. 2003][Goodnough LT 2003][Graul A i wsp. 2003]. Minimalne ryzyko występuje w odniesieniu do Parvovirusa B-19, ponieważ ogólnie nie przeprowadza się badań dla tego wirusa.

Hemosyderoza poprzetoczeniowa

W przypadku konieczności wykonywania przewlekłych przetoczeń po przekroczeniu około 100 jednostek koncentratów krwinek czerwonych (odpowiadających 20-25 g Fe²⁺) należy się liczyć z występowaniem syderozy, której istotne klinicznie powikłania narządowe dotyczą funkcji endokrynnej trzustki, wątroby i serca [Mollison PL i wsp. 1997]. W leczeniu skuteczna jest deferoksamina, która powinna zostać stosunkowo wcześniej włączona do schematu terapeutycznego przy oczekiwanej długookresowej potrzebie wykonywania przetoczeń [Wytyczne leczenia za pomocą krwi i produktów krwiopochodnych 2003].

Hipotermia

Przy masywnych przetoczeniach może wystąpić hipotermia. Substytucja 50% objętości krwi za pomocą nieogranych koncentratów krwinek czerwonych może obniżyć temperaturę ciała do 32-34°C i prowadzić do zaburzeń rytmu serca. Przy masywnych przetoczeniach wskazane jest podgrzewanie jednostek koncentratu krwinek czerwonych. Odpowiednie urządzenia do tego celu muszą być okresowo sprawdzane, aby wykluczyć przegrzewanie z możliwością wystąpienia uszkodzeń hemolitycznych.

Hiperkaliemia, hipokaliemia

W rzadkich przypadkach, przy szybkich masywnych przetoczeniach, dzięki wolnemu potasowi znajdującemu się w produkcie może wystąpić przejściowa hiperkaliemia. U pacjentów występuje zwykle albo pierwotnie podwyższony poziom potasu w osoczu albo upośledzenie funkcji wątroby wskutek na przykład marskości lub wstrząsu.

Przetaczany cytrynian, który zawarty jest przede wszystkim w świeżo mrożonym osoczu, metabolizowany jest do dwuwęglanów (metaboliczna alkalozja), co prowadzi do odbierania jonów H⁺ od krążących erytrocytów. Kompensacyjnie pobierają one jony K⁺. Masywna transfuzja prowadzi nierzadko do hipokaliemii.

Zatrucie cytrynianem

Szybkie przetoczenie świeżo mrożonego osocza, szczególnie u pacjentów z niewydolnością wątroby, kwasica, hipotermią lub we wstrząsie, może prowadzić do zatrucia cytrynianem. Objawy są spowodowane obniżonym stężeniem wolnego wapnia w osoczu i obejmują: parestezje, uczucie niepokoju, niedociśnienie, wzrost napięcia mięśniowego, nudności i arytmie. Zatrucie cytrynianem leczy się, podając dożylnie wapń.

Hiperwolemia

Zbyt szybkie przetoczenie dużej objętości może u predysponowanych pacjentów (noworodki, dzieci, osoby starsze, pacjenci z niewydolnością serca, wątroby lub nerek) prowadzić do ostrej hiperwolemii, która objawia się kaszlem, dyspnoe, sinicą, wypełnieniem żył szyjnych oraz bólami głowy. W leczeniu stosuje się diuretyki i tlen.

6.2 Trombocyty

6.2.1 Trombocytopenia w chorobach nowotworowych

Najczęstszą przyczyną trombocytopenii wywołanej leczeniem jest niewydolność szpiku kostnego (zob. powyżej) przede wszystkim po chemioterapii mielosupresyjnej oraz nasilone krwawienie.

Przetaczane płytki krwi rozdzielają się pomiędzy krew i śledzionę, dlatego też odsetek przywróconej ilości płytek (recovery) we krwi obwodowej wynosi 60-70%. Ponieważ całkowity wzrost ilości płytek krwi (przyrost) zależy od szybkości spadku objętości krwi krążącej u pacjenta oraz ilości przetoczonych płytek krwi, do oceny skuteczności terapii wykorzystuje się skorygowany wskaźnik przyrostu (por. rycina 6.1).

Skorygowany wskaźnik przyrostu mierzy się po godzinie oraz po 20-24 godzinach po przetoczeniu koncentratu krwinek płytkowych i dla świeżo przygotowanych koncentratów krwinek płytkowych powinien on wynosić > 10 . Przechowywane koncentraty krwinek płytkowych mogą się charakteryzować około 30% niższym wskaźnikiem przyrostu. Powtórnie zmierzony niski skorygowany wskaźnik przyrostu (< 5) określa się jako stan oporności.

Nieimmunologiczny stan oporności może występować u pacjentów z:

- ▶ gorączką
- ▶ sepsą
- ▶ leczonych antybiotykami
- ▶ rozsiałym wykrzepianiem wewnątrznaczyniowym
- ▶ splenomegalią

Immunologiczny stan oporności jest wynikiem tworzenia się alloprzeciwciał przeciwko:

- ▶ antygenom układu HLA klasy I (częśćcej)
lub

- ▶ antygenom specyficznym dla płytek krwi (rzadziej)

Również izoaglutyniny (anty-A, anty-B) w rzadkich przypadkach mogą przy transfuzji niezgodnej w zakresie głównych układów prowadzić do obniżonego przyrostu liczby płytek krwi. Największe znaczenie kliniczne posiadają przeciwciała anty-HLA. Pierwotna immunizacja jest zależna od liczby przetoczonych leukocytów. Pojedyncze przetoczenie płytek krwi pomimo obecności na trombocytach antygenów HLA z reguły nie powoduje immunizacji. W przypadku istniejącej już immunizacji może jednak dochodzić do reakcji typu „booster”.

$$\text{skorygowany wzrost liczby płytek krwi} = \frac{\text{wzrost liczby płytek krwi [./nl]} \times \text{powierzchnia ciała [m}^2\text{]}}{\text{liczba przetoczonych płytek krwi [10}^{11}\text{]}}$$

Rycina 6.1: Obliczanie efektywności przetoczonych płytek krwi

Jeśli występuje immunologiczny stan oporności, należy odnaleźć dawcę identycznego pod względem antygenów HLA i HPA (HPA: ludzkie antygeny płytkowe). Jeśli nie można odnaleźć odpowiedniego dawcy, można poszukiwania rozszerzyć na krewnych pacjenta lub w razie konieczności szukać dawcy w innych regionach.

W przypadku immunologicznego stanu oporności, gdy pomimo dobranego zgodnego pod względem HLA/HPA koncentratu krwinek płytkowych utrzymuje się oporność, można odnaleźć dawcę za pomocą próby zgodności (próby krzyżowej) z osoczem/surowicą pacjenta i płytkami krwi biorcy.

6.2.2 Wskazania do przetaczania płytek krwi

Podczas trombocytopenii mogą występować powikłania związane z krwawieniami, a koncentraty krwinek płytkowych należy przetaczać z uwzględnieniem przeciwwskazań (zob. tabela 6.6) [Wytyczne leczenia za pomocą krwi i produktów krwiopochodnych 2003][Norfolk DR i wsp. 1998] [Schiffer CA i wsp. 2001].

6.2.4 Przeciwwskazania

Nie ma żadnych bezwzględnych przeciwwskazań.

Względne przeciwwskazania występują przy plamicy małopłytkowej (TTP) oraz plamicy potransfuzyjnej (PTP zob. poniżej). Przetaczanie płytek krwi w tych przypadkach jest zwykle nieskuteczne i może dochodzić do nasilenia się trombocytopenii ze wzmożoną skłonnością do krwawień.

Przed ewentualną transplantacją komórek macierzystych krwi nie powinno się dokonywać przetoczeń płytek krwi od potencjalnych dawców szpiku lub krewnych. Po transplantacji koncentraty krwinek płytkowych tych dawców mogą już być stosowane.

Przy trombocytopenii indukowanej heparyną (HIT-II) decydujące jest natychmiastowe odstawienie heparyny. W celu antykoagulacji można wykorzystywać heparynoidy (danaparoid), genetycznie wytwarzaną hirudynę (lepirudyna) lub w razie konieczności fondaparynuks. Poprzez podanie świeżych płytek krwi może dochodzić do pogorszenia się obrazu klinicznego.

Pacjenci ze znaną alergią na białka osoczowe, np. klinicznie istotne anty-IgA, powinni otrzymywać albo ubogoosoczowe albo przemywane płytki krwi. Przy alergicznych reakcjach potransfuzyjnych wywoływanych przez anty-IgA mogą być podawane koncentraty krwinek płytkowych od dawców, którzy nie posiadają żadnych lub niewielkie ilości IgA w osoczu.

6.2.5 Reakcje potransfuzyjne

Spektrum działań niepożądanych po przetoczeniu koncentratu krwinek płytkowych obejmuje opisane wcześniej niealergiczne reakcje potransfuzyjne takie jak: TRALI, GvHR, przeniesienie czynników chorobotwórczych oraz opisaną w dalszej części plamicę potransfuzyjną.

Plamica potransfuzyjna (PTP): przyczyną plamicy potransfuzyjnej są alloprzeciwciała specyficzne dla płytek krwi znajdujące się we krwi pacjenta. Przeciwciała te reagują przede wszystkim z płytkami krwi dodatnimi dla danych antygenów (od dawcy) oraz słabiej również z autologicznymi negatywnymi antygenowo autologicznymi płytkami krwi. Pacjenci w kilka tygodni po transfuzji rozwijają izolowaną trombocytopenię z wybroczynami i ewentualnie krwawieniami, na przykład z błon śluzowych, przy wcześniej prawidłowej liczbie płytek krwi. Leczeniem z wyboru jest dożylnie podawanie IgG (1 g/kg masy ciała) w powolnym wlewie przez kilka dni.

6.3 Granulocyty

6.3.1 Wskazania do transfuzji granulocytów

Postępujące zakażenia u pacjentów z ciężką neutropenią (< 500 neutrofilii/ μl) pomimo optymalnej terapii antybiotykowej i przeciwgrzybiczej przez okres dłuższy niż 48 godzin stanowią zasadnicze wskazanie do przetoczenia granulocytów, tak długo jak infekcja wywołana danym patogenem oraz oczekiwany czas trwania neutropenii z wysokim prawdopodobieństwem stanowią zagrożenie dla życia.

Pacjenci z wrodzonymi zaburzeniami funkcji granulocytów, które doprowadzają do objawów septycznej granulomatozy, przy postępującym zakażeniu zagrażającym życiu mogą odnieść korzyść z przetoczenia granulocytów również przy prawidłowej całkowitej liczbie granulocytów we krwi obwodowej. Dotyczy to również noworodków z sepsą i neutropenią wywołaną wykorzystaniem rezerw granulocytarnych w szpiku kostnym.

6.3.2 Transfuzja granulocytów

Koncentrat granulocytarny dla pacjentów dorosłych powinien zawierać przynajmniej 2×10^{10} lub więcej granulocytów [Hübel K i Engert A 2003].

Ze względu na obecność erytrocytów dawcy poza leukocytarną próbą zgodności (próba krzyżowa w teście limfocytotoksyczności oraz ewentualnie ELISA) wymagana jest również erytrocytarna próba zgodności (próba krzyżowa, test główny).

Granulocyty powinny być podawane w odstępie co najmniej 4 godzin po dożylnych aplikacjach amfoterycyny B. Przy jednoczesnym podaniu istnieje możliwość ryzyka wystąpienia płucnej reakcji potransfuzyjnej.

Transfuzja granulocytów za pomocą prawidłowego aparatu do przetoczeń (zob. powyżej) powinna się odbywać z prędkością około 1×10^{10} granulocytów/godzinę [Hübel K i Engert A 2003].

Bezpośrednio po przetoczeniu część granulocytów przejściowo gromadzi się w krążeniu płucnym. We krwi obwodowej w pełnym zakresie występują one dopiero po 1-2 godzinach. Wzrost poziomu granulocytów jest bardzo zróżnicowany i przy procesach wykorzystujących granulocyty

może on w ogóle nie wystąpić. Okres półtrwania granulocytów fizjologicznie wynosi 5-9 godzin, przy procesach zapalnych jest znacznie skrócony.

Oceny skuteczności transfuzji granulocytów dokonuje się na podstawie kryteriów klinicznych oraz określenia wzrostu liczby krążącej we krwi obwodowej granulocytów po około 4 godzinach od zakończenia przetoczenia. Przy niewystarczającym wzroście ($< 500 \times 10^6/l$), pomimo właściwej dawki oraz braku potwierdzenia bezpośredniego gromadzenia się przetoczonych granulocytów w obszarze zapalenia, należy wykluczyć alloimmunizację pacjenta w zakresie HLA i HNA (ludzkie antygeny neutrofilowe) [Wytyczne leczenia za pomocą krwi i produktów krwiopochodnych 2003].

6.3.3 Działania niepożądane

Spektrum działań niepożądanych po przetoczeniu granulocytów obejmuje wcześniej opisane niehemolityczne reakcje potransfuzyjne, takie jak TRALI, GvHR oraz przeniesienie czynników chorobotwórczych. Ponieważ koncentrat granulocytarny zawiera erytrocyty dawcy – z reguły kilka mililitrów – jak również 150-450 ml osocza dawcy, mogą występować łagodne hemolityczne reakcje potransfuzyjne.

6.4 Osocze świeżo mrożone

6.4.1 Wskazanie do podania osocza świeżo mrożonego

Do klinicznych wskazań dla zastosowania osocza świeżo mrożonego zalicza się:

- ▶ przypadki nagle przy manifestującej się skłonności do krwawień
- ▶ rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe
- ▶ masywne przetoczenia z koagulopatią z rozcieńczenia
- ▶ płamicę małopłytkową
- ▶ zespół Guillain-Barre
- ▶ plazmaferezę, np. przy zatruciach

Podanie świeżo mrożonego osocza nie jest wskazane do wypełniania łożyska naczyniowego lub w celu odżywczym.

6.4.2 Transfuzja świeżo mrożonego osocza

Najważniejszymi składnikami świeżo mrożonego osocza (FFP) są osoczowe czynniki krzepnięcia. Przy właściwym sposobie wytwarzania w każdym mililitrze jednostki powinien znajdować się każdy czynnik krzepnięcia oraz każdy inaktywator.

FFP jest z reguły przetaczane identycznie z układem AB0. W wyjątkowych przypadkach można również stosować FFP kompatybilne w układzie AB0, czyli nieidentyczne (niepełna zgodność) (por. tabela 6.3). Próba krzyżowa nie jest wymagana.

FFP musi zostać rozmrożone bezpośrednio przed przetoczeniem. Mieszki z wodą nie są stosowane ze względu na możliwość kontaminacji; zamiast tego powinno się wykorzystywać odpowiednie urządzenia do podgrzewania osocza.

FFP jest przetaczane za pomocą specjalnych zestawów transfuzyjnych (zob. powyżej).

6.4.3 Działania niepożądane

Spektrum działań niepożądanych po przetoczeniu FFP obejmuje opisane wcześniej niehemolityczne reakcje potransfuzyjne, takie jak TRALI, przeniesienie czynników chorobotwórczych, a w przypadku niezwrócenia uwagi na zgodność grupową ABO również hemolityczne reakcje potransfuzyjne.

Piśmiennictwo

- Allain JP. Transfusion risks of yesterday and of today. *Transfus Clin Biol* 2003; 10: 1-5.
- Andreu G, Morel P, Forestier F, Debeir J, Rebibo D, Janvier G, Herve P. Hemovigilance network in France: organization and analysis of immediate transfusion incident reports from 1994 to 1998. *Transfusion* 2002; 42: 1356-1364.
- Boshkov LK. Transfusion-associated acute lung injury (TRALI): an evolving understanding of the role of anti-leukocyte antibodies. *Vox Sang* 2002; 83 (Suppl 1): 299-303.
- Brand A. Immunological aspects of blood transfusions. *Transpl Immunol* 2002; 10: 183-190.
- Daniels G, Poole J, de Silva M, Callaghan T, MacLennan S, Smith N. The clinical significance of blood group antibodies. *Transfus Med* 2002; 12: 287-295.
- Dodd RY. Bacterial contamination and transfusion safety: experience in the United States. *Transfus Clin Biol* 2003; 10: 6-9.
- Flegel WA, Wagner FF, Muller TH, Gassner C. Rh phenotype prediction by DNA typing and its application to practice. *Transfus Med* 1998; 8: 281-302.
- Goodnough LT. Risks of blood transfusion. *Crit Care Med* 2003; 31: S678-S686.
- Graul A, Heiden M, Gräf K, Keller-Stanislawski B. Hämovigilanz in Deutschland - Berichte an das Paul Ehrlich-Institut über Verdachtsfälle von Transfusionsreaktionen im Beobachtungszeitraum Januar 1995 bis Dezember 2002. *Transfus Med Hemother* 2003; 30: 232-238.
- Heddle NM. Pathophysiology of febrile nonhemolytic transfusion reactions. *Curr Opin Hematol* 1999; 6: 420-426.
- Hiibel K, Engert A. Granulocyte transfusion therapy for treatment of infections after cytotoxic chemotherapy. *Onkologie* 2003; 26: 73-79.
- Iserson KV, Huestis DW. Blood warming: current applications and techniques. *Transfusion* 1991; 31: 558-571.
- Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag 2003.
- Linden JV, Wagner K, Voytovich AE, Sheehan J. Transfusion errors in New York State: an analysis of 10 years' experience. *Transfusion* 2000; 40: 1207-1213.
- Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M, Jones J. *Blood transfusion in clinical medicine*, 10 edn. Oxford: Blackwell Science 1997.
- Norfolk DR, Ancliffe PJ, Contreras M, Hunt BJ, Machin SJ, Murphy WG, Williamson LM. Consensus Conference on Platelet Transfusion, Royal College of Physicians of Edinburgh, 27-28 November 1997. Synopsis of background papers. *Br J Haematol* 1998; 101: 609-617.
- Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie). Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2000; 43: 555-589. Neuformulierung 2003: *Dt Ärzteblatt* 2003; 101 (5): A299.
- Rouger P, Noizat-Pirenne F, Le Pennec PY. Hae-movigilance and transfusion safety in France. *Vox Sang* 2000; 78 (Suppl 2): 287-289.
- Rowe AW. Cryopreservation of red cells by freezing and vitrification - some recollections and predictions. *Infus Ther Transfus Med* 2002; 29: 25-30.
- Schiffer CA, Anderson KG, Bennett CL, Bernstein S, Elting LS, Goldsmith M, Goldstein M, Hume H, McCullough JJ, McIntyre RE, Powell BL, Rainey JM, Rowley SD, Rebulla P, Troner MB, Wagnon AH. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1519-1538.

- Schroeder ML. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2002; 117: 275-287.
- Silliman CC, Boshkov LK, Mehdizadehkashi Z, Elzi DJ, Dickey WO, Podlosky L, Clarke G, Ambruso DR. Transfusion-related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. *Blood* 2003; 101: 454-462.
- Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2001; 86: 1327-1330.
- Vamvakas EC, Blajchman MA. Deleterious clinical effects of transfusion-associated immunomodulation: fact or fiction? *Blood* 2001; 97: 1180-1195.
- Winters JL, Pineda AA, Gorden LD, Bryant SC, Melton LJ 3rd, Vamvakas EC, Moore SB. RBC alloantibody specificity and antigen potency in Olmsted County, Minnesota. *Transfusion* 2001; 41: 1413-1420.

6.5 Substytucja immunoglobulin

6.5.1 Definicja i opis problemu

Powikłania infekcyjne są najważniejszą przyczyną śmiertelności pacjentów z chłoniakiem NHL oraz u pacjentów z przewlekłymi chorobami limfoproliferacyjnymi, jak przewlekła białaczka limfatyczna (CLL) lub szpiczak mnogi (MM). Większość tych pacjentów jest w wieku powyżej 65 lat, w porównaniu do zdrowej populacji w podobnym wieku znacznie częściej występują u nich infekcje [Twomey JJ 1973]. Ta podwyższona zapadalność na choroby infekcyjne jest wynikiem zaburzenia mechanizmów obronnych oraz rezultatem leczenia chemioterapeutycznego. Charakterystyczne dla pacjentów z CLL jest upośledzenie zarówno humoralnej, jak i komórkowej odporności. Niektóre z mechanizmów leżących u podstaw osłabienia odporności próbuje się leczyć, na przykład za pomocą czynników wzrostu, szczepień, substytucji immunoglobulin oraz profilaktyce antybiotykowej. Tylko w przypadku substytucji preparatów immunoglobulin, w przypadku wtórnego niedoboru przeciwciał w związku z chorobą, udało się wykazać w badaniach prospektywnych redukcję częstości występowania infekcji.

6.5.2 Częstość występowania infekcji

W jednym z obecnych retrospektywnych badań u 187 pacjentów z CLL wykazano częstość występowania ciężkich infekcji (hospitalizacji, dożylnie podawanie antybiotyków) wynoszącą 19,8% oraz lekkich zakażeń wynoszącą 60,4% [Hensel M i wsp. 2003]. Infekcje częściej występują u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby, z częstymi wcześniejszymi próbami leczenia, długim okresem trwania choroby oraz obniżonym osoczym poziomem immunoglobulin. Wiele pacjentów z CLL umiera ostatecznie z powodu tych powikłań infekcyjnych [Foerster J 1993]. Pacjenci ze szpiczakiem mnogim – również w stabilnej, wolnej od chemioterapii fazie choroby – rozwijają także w > 70% przypadków częste i po części ciężkie infekcje [Hargreaves RM i wsp. 1995].

6.5.3 Przyczyny i patofizjologia

Tabela 6.7 obejmuje patofizjologiczne przyczyny infekcji u pacjentów z CLL. Decydującym powodem podwyższonej skłonności do infekcji u pacjentów z chorobami limfoproliferacyjnymi jest niedobór osoczowych immunoglobulin; obserwowany u 20-60% pacjentów z CLL. W badaniu

187 pacjentów z CLL u 54% stwierdzano obniżony poziom immunoglobulin [Hensel M i wsp. 2003]. Niedobór immunoglobulin koreluje z czasem trwania choroby oraz jej stadium [Apostopoulos A i wsp. 1990][Dighiero G 1993]. Patogeneza hipogammaglobulinemii nie jest dokładnie wyjaśniona. Prawdopodobnie rolę odgrywa zarówno ograniczenie funkcji limfocytów B, jak również zaburzenia regulacji limfocytów T, włącznie z odwróconym stosunkiem limfocytów T pomocniczych do supresorowych. Komórki NK pozyskane od pacjentów z CLL mogą *in vitro* upośledzać zdrowe komórki limfocytów B w produkcji immunoglobulin [Kay NE i Perri RT 1989]. Hipogammaglobulinemia jest z reguły nieodwracalna, nawet wtedy gdy pacjenci po skutecznej terapii osiągają całkowitą remisję. Obniżony poziom immunoglobulin typu G jest ściśle skojarzony z podwyższonym odsetkiem i nasileniem występowania ciężkich infekcji [Dighiero G 1993] [Molica S 1994][Morrison VA i wsp. 1999]. Poziom immunoglobulin < 7 g/l jest istotnie związany ze skróceniem okresu przeżycia [Rozman C i wsp. 1988].

6.5.4 Identyfikacja pacjentów wysokiego ryzyka

W analizie wieloczynnikowej ustalono następujące czynniki ryzyka rozwoju infekcji u pacjentów z CLL [Anaissie EJ i wsp. 1998]:

- ▶ stadium Rai III lub IV *
- ▶ wczesna chemioterapia
- ▶ liczba neutrofilii < 1000/ μ l

* Rai – system klasyfikacji klinicznej przewlekłej białaczki limfatycznej do oceny stopnia zaawansowania procesu nowotworowego

Obniżony poziom osoczowych immunoglobulin G, jak również czas trwania choroby są także związane z częstością występowania i ciężkością infekcji [Anaissie EJ i wsp. 1998][Itälä M i wsp. 1992]. 5-letnie ryzyko rozwoju ciężkiej infekcji wynosi około 26%. Wzrasta ono do 57% u pacjentów z obniżonym poziomem IgG, a do 68% u pacjentów z obniżonym poziomem IgG oraz

Tabela. 6.6: Wskazania do przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych

Liczba płytek krwi	Warunki*
< 10/nl	wskazane*
< 20/nl	Brak krwawienia, ale występują czynniki ryzyka*
< 50/nl	<ul style="list-style-type: none"> • Ciężkie krwawienie • Zabieg chirurgiczny • Biopsja narządu • Punkcja lędźwiowa lub nadtwardówkowa • Pobieranie obwodowych komórek macierzystych krwi
< 80/nl	<ul style="list-style-type: none"> • Masywne przetoczenie • Zabiegi neurochirurgiczne Eingriffe • Zabiegi na oku

Tabela. 6.7: Patofizjologiczne przyczyny infekcji u pacjentów z CLL

- Hypogammaglobulinemia
- Dysfunkcja limfocytów T
- Dysfunkcja limfocytów NK
- Neutropenia i defekt fagocytozy
- Defekt układu dopełniacza
- •pośledzenie odporności śluzówkowej

* Czynniki ryzyka: gorączka > 38 °C, wysoki spadek liczby trombocytów na początku chemioterapii, infekcje, osoczowe zaburzenia krzepnięcia; zwrócenie uwagi na przeciwwskazania (zob. dokument „przeciwwskazania”)

dodatkowo zaawansowanym stadium choroby [Molica S 1994]. Własna retrospektywna analiza 187 pacjentów z CLL wykazała, że infekcje częściej występują u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby, częstymi wcześniejszymi próbami leczenia, długim okresem trwania choroby oraz obniżonym osoczym poziomem immunoglobulin [Hensel M i wsp. 2003].

6.5.5 Substytucja immunoglobulin

Już od wczesnych lat sześćdziesiątych próbowano leczyć za pomocą immunoglobulin zwiększoną skłonność do infekcji u pacjentów z CLL oraz szpiczakiem mnogim, jak również z wtórnym niedoborem przeciwciał [Fahey JL i wsp. 1963]. Początkowo skuteczność była niewielka, ponieważ ze względu na podawanie domięśniowe stosowano tylko niewielkie dawki.

Przeprowadzone skrzyżowane badanie kliniczne w Oxfordzie [Griffiths H i wsp. 1989] tylko u 12 pacjentów wykazało także istotną redukcję infekcji bakteryjnych zagrażających życiu w grupie leczonej immunoglobulinami. W grupie placebo stwierdzono w czasie 162 okresów leczenia placebo 9 ciężkich infekcji bakteryjnych w porównaniu do żadnej infekcji w 169 okresach leczenia immunoglobulinami ($p = 0,001$). Również liczba infekcji bakteryjnych niezagrażających życiu została istotnie zredukowana w grupie leczonej immunoglobulinami.

Przerwy w leczeniu oraz dawkowanie

W wielu badaniach oceniano, jakie dawki immunoglobulin są wymagane, aby uniknąć infekcji bakteryjnej. W jednym z prospektywnych, randomizowanych, podwójnie ślepych badań wielo-środkowych porównano 2 dawki progowe (250 mg/kg masy ciała vs. 500 mg/kg masy ciała co 4 tygodnie przez okres roku). Osiemnastu pacjentów przydzielono losowo do grupy dawki niższej, a 16 do grupy dawki wyższej [Chapel HM i wsp. 1994a]. Wykazano, że również dzięki niższej dawce progowej można z podobną skutecznością uniknąć ciężkiej infekcji bakteryjnej. Dzięki obu schematom dawkowania udaje się uzyskać poziom immunoglobulin > 6 g/l. W kolejnym badaniu potwierdzono skuteczność niższej dawki immunoglobulin [Jurlander J i wsp. 1994]. Piętnastu pacjentów z CLL, hipogammaglobulinemią oraz nawracającymi infekcjami było leczonych dawką 10 g immunoglobulin dożylnie co 3 tygodnie. Również tutaj, w porównaniu do takiego samego okresu czasu u tych samych pacjentów, przed rozpoczęciem terapii immunoglobulinowej udało się osiągnąć istotną redukcję epizodów gorączki oraz zmniejszenie ilości hospitalizacji. Najważniejsze badania dotyczące skuteczności oraz dawkowania immunoglobulin zebrano w tabeli 6.8.

Podsumowując te badania, można dojść do wniosku, że również niskie dawki immunoglobulin (np. 10 g co 3 tygodnie lub 15 g co 4 tygodnie) są wystarczające, aby istotnie zmniejszyć częstość występowania infekcji bakteryjnych. Powyżej tej dawki nie stwierdza się żadnej istotnej zależności dawki od skuteczności.

Immunoglobuliny w szpiczaku mnogim

Również u 82 pacjentów ze szpiczakiem mnogim w stabilnej fazie choroby przeprowadzono randomizowane, podwójnie ślepe, wielośrodkowe badanie kliniczne z kontrolą placebo dla zastosowania dożylniej substytucji immunoglobulin [Chapel HM i wsp. 1994b]. W grupie właściwej 41 pacjentów było leczonych 400 mg immunoglobulin/kg masy ciała co 4 tygodnie przez okres jednego roku. W grupie placebo pacjenci otrzymywali równoważną objętość 4% roztworu albumin. Wykazano istotną redukcję częstości występowania ciężkich infekcji w grupie immunoglobulinowej ($p = 0,01$); 44 z tych 82 pacjentów otrzymało na miesiąc przed rozpoczęciem badania szczepionkę Pneumovax. Wykazano, że ci pacjenci, którzy po szczepieniu wykazywali mniejszy

niż 2-krotny wzrost poziomu przeciwciał IgG przeciwko pneumokokom (słabo odpowiadający), uzyskiwali większą korzyść z substytucji immunoglobulin.

Podskórne podawanie immunoglobulin

Alternatywę dla comiesięcznego dożylnego podawania immunoglobulin stanowi szybka podskórna infuzja immunoglobulin za pomocą pompy infuzyjnej. W dwóch badaniach udowodniono skuteczność tej formy aplikacji u pacjentów z pierwotnym niedoborem przeciwciał [Gardulf A i wsp. 1991][Thomas MJ i wsp. 1993]. Również w grupie pacjentów z wtórną hipogammaglobulinemią (14 pacjentów z CLL, jeden pacjent z chłoniakiem, 2 pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma) udało się wykazać, że podskórne podanie 50 mg immunoglobulin/kg masy ciała raz na tydzień prowadzi do istotnej redukcji hospitalizacji z powodu infekcji ($p < 0,05$). Udało się również istotnie zredukować częstość antybiotykoterapii ($p < 0,05$). Ta forma aplikacji stanowi alternatywę przede wszystkim dla pacjentów ze słabymi naczyniami żylnymi lub pacjentów, którzy wymagają leczenia domowego.

Bezpieczeństwo substytucji immunoglobulin

Działania niepożądane związane z dożylnym podawaniem immunoglobulin są rzadkie i obejmują zakres od łagodnych działań niepożądanych, takich jak bóle głowy, bóle pleców oraz nudności, aż do bardzo rzadkich reakcji anafilaktycznych. Częstość występowania reakcji anafilaktycznych u pacjentów z pierwotnym zespołem niedoboru przeciwciał wynosi pomiędzy 1% a 15% [Duhem C i wsp. 1994]. We wcześniej przytoczonym wielośrodkowym badaniu dotyczącym stosowania immunoglobulin u pacjentów z CLL [Cooperative Group for the Study of Immunoglobulin in Chronic Lymphocytic Leukemia 1988] stwierdzono łagodne działania niepożądane związane

Tabela. 6.8: Badania dotyczące skuteczności substytucji immunoglobulin u pacjentów z CLL

Autorzy	Liczba pacjentów	Design	Dawka	Rodzaj infekcji	Liczba infekcji w roku w grupie otrzymującej immunoglobuliny	Liczba infekcji w roku w grupie kontrolnej	Wartość p
[Cooperative ... 1988]	81	randomizowane	400 mg/kg masy ciała co 3 tygodnie	wszystkie	1,61	2,03	< 0,05
				ciężkie infekcje	0,32	0,38	
[Griffiths H 1989]	12	randomizowane	400 mg/kg masy ciała co 3 tygodnie	wszystkie	3,44	6,69	< 0,05
				ciężkie infekcje	0,34	1,97	
[Jurlander J 1994]	15	kontrola historyczna	10 g co 3 tygodnie	wszystkie	2,20	4,50	< 0,05
				ciężkie infekcje	0,36	1,14	
[Boughton BJ 1995]	42	randomizowane	18 g co 3 tygodnie	wszystkie	0,29	0,61	< 0,05
				ciężkie infekcje	0,20	0,55	
[Molica S 1994]	42	skrzyżowane	300 mg/kg masy ciała co 4 tygodnie	wszystkie	0,45	0,93	< 0,05
				ciężkie infekcje	0,02	0,28	

z infuzją u < 2% pacjentów. W badaniu przeprowadzonym wśród pacjentów ze szpiczakiem mnogim częstość występowania działań niepożądanych była nieco wyższa [Chapel HM i wsp. 1994b]. Łagodne działania niepożądane wystąpiły u 12% pacjentów leczonych immunoglobulinami. Dwoch pacjentów z tego badania cierpiących z powodu ograniczenia funkcji nerek rozwinęło ich niewydolność. Jeśli przedstawione działania niepożądane występują u pacjentów już przy pierwszej dawce, zalecana jest zmiana preparatu immunoglobulin. Na podstawie naszych doświadczeń w większości przypadków dolegliwości te znikają dzięki zastosowaniu alternatywnych preparatów. Preparaty immunoglobulin wytwarzane z ludzkiego osocza określa się jako bezpieczne, ponieważ poddawane są one bardzo efektywnym działaniom mającym na celu inaktywację i eliminację wirusów [Ballow M 2002][Tabor E 1999]. Przeciwwskazanie do substytucji immunoglobulin stanowi niedobór IgA z wykazaniem przeciwciał anty-IgA.

Wybór preparatu immunoglobulin

Wszystkie preparaty są wytwarzane z puli osocza od co najmniej 1000 zdrowych osób. Bezpieczeństwo stosowania dożylnych preparatów immunoglobulinowych (IVIg) w odniesieniu do infekcji eksperymentalnych zostało wykazane w odniesieniu do wszystkich komercyjnie dostępnych preparatów. Brak jest badań porównawczych dotyczących skuteczności różnych dostępnych preparatów komórkowych. Dlatego też powinny być wybierane najbardziej korzystne finansowo preparaty z najszybszą prędkością przetaczania.

6.5.6 Zalecenia końcowe

Dożylnie podawane immunoglobuliny mogą być stosowane u pacjentów z chorobami limfoproliferacyjnymi w celu uniknięcia infekcji bakteryjnych bez istotnego ryzyka. Skuteczność w odniesieniu do redukcji zagrażających życiu i nawracających infekcji bakteryjnych została potwierdzona w wielu badaniach. Decydujący jest staranny dobór pacjentów. Substytucja przeprowadzana tylko na podstawie poziomu immunoglobulin w osoczu bez klinicznego defektu immunologicznego nie jest wskazana. Wytyczne definiują klinicznie istotny zespół niedoboru przeciwciał jako stwierdzenie subnormalnego poziomu immunoglobulin w osoczu (według definicji wielu wcześniej przytoczonych badań: < 6 g/l) oraz występowanie więcej niż 2 ciężkich infekcji bakteryjnych na rok lub jednej infekcji septycznej.

Piśmiennictwo

- Anaissie EJ, Kontoyannis D, O'Brien S et al. Infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with Fludarabine. *Ann Intern Med* 1998; 129: 559-566.
- Apostopoulos A, Simeonidis A, Zoumbos N. Prognostic significance of immune function parameters in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Haematol* 1990; 44: 39-44.
- Ballow M. Intravenous immunoglobulins: Clinical experience and viral safety. *J Amer Pharmaceut Assoc* 2002; 42: 449-459.
- Besa EC. Use of intravenous immunoglobulin in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Med* 1984; 76: 209-218.
- Boughton BJ, Jackson N, Lim S, Smith N. Randomized trial of intravenous immunoglobulin prophylaxis for patients with chronic lymphocytic leukaemia and secondary hypogammaglobulinaemia. *Clin Lab Haematol* 1995; 17 (1): 75-80.
- Chapel HM, Dicato M, Gamm H et al. Immunoglobulin replacement in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a comparison of two dose regimens. *Br J Haematol* 1994a; 88: 209-212.

- Chapel HM, Lee M, Hargreaves R, Pamphilon DH, Prentice AG. Randomised trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. The UK Group for Immunoglobulin Replacement Therapy in Multiple Myeloma. *Lancet* 1994b; 343 (8905): 1059-1063.
- Cooperative Group for the Study of Immunoglobulin in Chronic Lymphocytic Leukemia. Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia. A randomized, controlled clinical trial. *N Engl J Med* 1988; 319 (14): 902-907.
- Dighiero G. Hypogammaglobulinemia and disordered immunity in CLL. In: Cheson BD (ed). *Chronic lymphocytic leukemia. Scientific advances and clinical developments*. New York: Dekker 1993; 147-166.
- Duhem C, Dicato MA, Ries F. Side-effects of intravenous immune globulins. *Clin Exp Immunol* 1994; 97 (Suppl 1): 79-83.
- Fahey JL, Scoggins R, Utz JP, Szwed CF. Infection, antibody response and gamma globulin components in multiple myeloma and macroglobulinemia. *Am J Med* 1963; 35: 698-707.
- Foerster J. Chronic lymphocytic leukemia. In: Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN (eds). *Wintrobe's clinical hematology*. Philadelphia: Lea & Febiger 1993; 2034-2053.
- Foon KA, Rai KR, Gale RP. Chronic lymphocytic leukemia: new insights into biology and therapy. *Ann Intern Med* 1990; 113: 525-539.
- Fu SM, Chiorazzi N, Kunkel HG. Differentiation capacity and other properties of the leukemic cells of chronic lymphocytic leukemia. *Immunol Rev* 1979; 48: 23-44.
- Gardulf A, Hammarstrom L, Smith CI. Home treatment of hypogammaglobulinaemia with subcutaneous gammaglobulin by rapid infusion. *Lancet* 1991; 338: 162-166.
- Glasmacher A, Schmidt-Wolf I. Stellenwert der Infektionsprophylaxe mit intravenösen Immunglobulinen in der Hämato-Onkologie. In: Kiehl MG, Naß WP, Volk HD (Hrsg). *Immunmodulation mit Immunglobulinen bei Autoimmunerkrankungen und Infektionen*. Stuttgart: Thieme 2000; 137-142.
- Griffiths H, Brennan V, Lea J, Bunch C, Lee M, Chapel H. Crossover study of immunoglobulin replacement therapy in patients with low-grade B-cell tumors. *Blood* 1989; 73: 366-368.
- Hargreaves RM, Lea JR, Griffiths H, Faux JA, Holt JM, Reid C, Bunch C, Lee M, Chapel HM. Immunological factors and risk of infection in plateau phase myeloma. *J Clin Pathol* 1995; 48: 260-266.
- Hensel M, Kornacker M, Yammeni S, Egerer G, Ho AD. Disease activity and pretreatment, rather than hypogammaglobulinaemia, are major risk factors for infectious complications in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2003; 122: 600-606.
- Hopper JE, O'Brien J, Papagiannes E. Restriction of blood and marrow CLL-B cells to free L-chain Ig secretion: implication for normal B-cell function and control. *Am J Hematol* 1988; 29: 125-133.
- Itala M, Helenius H, Nikoskelainen J, et al. Infections and serum IgG levels in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Haematol* 1992; 48: 266-270.
- Johnstone AP, Jensenius JC, Millard RE, Hudson L. Mitogen-stimulated immunoglobulin production by chronic lymphocytic leukaemic lymphocytes. *Clin Exp Immunol* 1982; 47: 697-705.
- Jurlander J, Geisler CH, Hansen MM. Treatment of hypogammaglobulinaemia in chronic lymphocytic leukaemia by low-dose intravenous gammaglobulin. *Eur J Haematol* 1994; 53 (2): 114-118.
- Kay NE. Abnormal T-cell subpopulation function in CLL: excessive suppressor (T gamma) and deficient helper (T mu) activity with respect to B-cell proliferation. *Blood* 1981; 57: 418-420.
- Kay NE, Perri RT. Evidence that large granular lymphocytes from B-CLL patients with hypogammaglobulinemia down-regulate B-cell immunoglobulin synthesis. *Blood* 1989; 73: 1016-1019.
- Molica S. Infections in chronic lymphocytic leukemia: risk factors and impact on survival and treatment. *Leuk Lymphoma* 1994; 13: 203-214.
- Morris PJ, Cooper IA, Madigan JP. Splenectomy for hematological cytopenias in patients with malignant lymphomas. *Lancet* 1986; 2: 250-253.
- Morrison VA, Rai KR, Peterson BL et al. Impact of therapy with chlorambucil, fludarabine, or fludarabine plus chlorambucil on infections in patients with chronic lymphocytic leukemia: Intergroup Study Cancer and Leukemia Group B 9011. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3611-3621.
- Morrison VA. The infectious complications of chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol* 1998; 25: 98-106.
- Tabor E. The epidemiology of virus transmission by plasma derivatives: clinical studies verifying the lack of transmission of hepatitis B and C viruses and HIV type 1. *Transfusion* 1999; 39: 1160-1168.

- Rozman C, Montserrat E, Vinolas N. Serum immunoglobulins in B-chronic lymphocytic leukemia. Natural history and prognostic significance. *Cancer* 1988; 61: 279-283.
- Thomas MJ, Brennan VM, Chapel HH. Rapid subcutaneous immunoglobulin infusions in children. *Lancet* 1993; 342: 1432-1433.
- Twomey JJ. Infections complicating multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia. *Arch Intern Med* 1973; 132: 562-565.
- Weeks JC, Tierney MR, Weinstein MC. Cost effectiveness of prophylactic intravenous immune globulin in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 1991; 325: 81-86.
- Wolos JA, Davey FR. B lymphocyte function in B cell chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 1981; 49: 395-403.