



IV. INTERNÍ HEMATOLOGICKÁ KLINIKA  
FAKULTNÍ NEMOCNICE HRADEC KRÁLOVÉ

# Význam výměnné plazmaferézy u ABO inkompatibilní alogenní transplantace krvetočných buněk

Lánská M.<sup>1</sup>, Bláha M.<sup>1</sup>, Zavřelová A.<sup>1</sup>, Řeháček V.<sup>2</sup>, Žák P.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> IV. Interní hematologická klinika FN Hradec Králové

<sup>2</sup> Transfuzní oddělení FN Hradec Králové

# Úvod



- alogenní transplantace - kurativní léčba řady hematologických onemocnění
- shoda mezi dárce a příjemcem
- 25-50% alogenních transplantací krvetvorných buněk s neshodou v AB0 systému
- na rozdíl od transplantace solidních orgánů není bariérou k provedení TR
- správné vedení transfuzní politiky před, během a po alogenní TR

**Table 1**

Classification, causation, prevention and treatment of ABOi HPC transplantation.

Donor	Recipient	Clinical Consequence	Mechanism	Treatment	Recommended Prevention
<u>Major ABOi</u>					
A, B, AB	O	Acute hemolysis  Delayed Engraftment  PRCA	Infusion of incompatible RBCs	Transfusion of ABO appropriate blood products as needed; Supportive measures hydration, etc.	RBC reduction in HPCs if the product contains >30ml RBCs, and/or the recipient anti-donor isoagglutinin titers are ≤ 16; Isoagglutinin reduction techniques in the recipient (not commonly performed in the US)
AB	A		Recipient anti-donor isoagglutinins: Potential loss of HPCs as a result of RBC reduction processing	Transfusion of ABO appropriate blood products as needed	
AB	B		Persistence of anti-donor isoagglutinins	Transfusion of ABO appropriate blood products as needed; For refractory cases: TPE, steroids, EPO, DLL, rituximab, or anti-thymocyte globulin have been attempted	
<u>Minor ABOi</u>					
O	A	Acute hemolysis  Delayed hemolysis	Infusion of donor plasma expressing anti-recipient isoagglutinins	Transfusion of ABO appropriate blood products as needed; Supportive measures hydration, etc.	Plasma reduction in HPCs; Red Cell Exchange in the recipient (not common practice)
O	B		Passenger lymphocytes producing anti-recipient isoagglutinins	Transfusion of ABO appropriate blood products as needed; Supportive measures hydration, etc.	
O, A, B	AB				
<u>Bidirectional ABOi</u>					
A	B	Combination adverse consequences described above	Combination of mechanisms described above	Combination of interventions described above	Combination of interventions described above
B	A				

# Velká inkompatibilita



- reaktivita mezi antigeny dárce a protilátkami (izohemaglutininy) přítomnými v plazmě příjemce
- nejčastěji příjemce 0, dárce A, AB nebo B
- méně často příjemce A,B, dárce AB
- množství Ery v produktu rozdílné –  
kostní dřeň (1-2 TU), PKB (<20 ml Ery), pupečnicková krev
- Komplikace: akutní hemolýza  
pozdější přihojení červené řady  
čistá aplázie červené řady



# Aplázie červené řady



- vyskytuje se v 6-30%,
- rekonstituce červené řady inhibována přetrváváním produkce IHA plazmatickými bb. příjemce
- **Léčba:** spontánní remise (ERD substituce)

## **snížení IS**

kortikoidy

erythropoetin

rituximab (anti CD20 monoklonální protilátka)

## **výměnná plazmaferéza**

podání dárcovských lymfocytů

# Možnosti ovlivnění



- **redukce erytrocytů** v produktu (pokud > 30 ml ery)
  - centrifugace (separátorem)
  - sedimentace (HES)

>90% redukce Ery, 10-30% redukce jaderných bb.
- **redukce izohemaglutininů**
  - plazmaferéza
  - imunoadsorpce (IgG, specifické anti ABO kolony)

# Malá inkompatibilita



- přítomnost protilátek v plazmě dárce proti erytrocytům příjemce (> 1:128, mn.plazmy > 200 ml)
- **Komplikace:** akutní hemolýza  
pozdní hemolýza (v 10-15%)
  - „passenger lymphocyte syndrome“  
(produkce IHA B-lymfocyty dárce)
- **Možnosti ovlivnění**
  - redukce množství plazmy v produktu
  - výměnná erythrocytaferéza (nepoužívá se)

# Dvojí inkompatibilita



- Kombinace malé a velké inkompatibility

# Význam ABO neshody



- vliv ABO neshody na výsledek TR nejednoznačný
- mnoho dalších vlivů (zdroj buněk, přípravný režim, GVHD.....)
- není přesně definováno množství protilátek pro provedení plazmaferézy, většinou  $> 1:32$  ( $1:16$ )
- nejdůležitější správné podávání transfuzních přípravků v jednotlivých fázích transplantace

# Tabulka pro ABO inkompatibilní alotransplantaci KB

		před příprav. režimem BMT	od příprav. režimu BMT	dokud jsou neg. ABO protilátky proti dárcovské KS		od doby, kdy jsou původní pacientovy Ery již nedetekovatelné	
		↓	↓	↓	↓	↓	
		BMT a doba do regenerace				↓	
<b>velká inkomp.</b>	<b>ERY TR.+PLAZMA</b>	pacientova	dárce	dárce			
<b>malá inkomp.</b>	<b>ERYMASA TR.+PLAZMA</b>	pacientova	dárce	pacientova			
<b>obojí inkomp.</b>	<b>ERYMASA TR.+PLAZMA</b>	pacientova	skupina 0 skupina AB	dárce		dárce	
		<b>Pacient</b>	<b>Dárce</b>		<b>Pacient</b>	<b>Dárce</b>	
<b>VELKÁ INKOMPATIBILITA</b>		0	A		A	0	
		0	B	<b>MALÁ INKOMPATIB.</b>	B	0	
		0	AB		AB	0	
		A	AB		AB	A	
		B	AB		AB	B	
<b>OBOJÍ INKOMPATIB.</b>		B	A	nebo	A	B	

# Výměnná plazmaferéza



- plazma může obsahovat patologické příměsi, které lze odejmout
  1. neselektivní odběr většího objemu plazmy – **výměnná plazmaferéza** (plasma exchange)
  2. selektivní odběr jen některé součásti plazmy
    - **filtry nebo speciální kolony** vážící protilátky, toxiny, cirkulující imunokomplexy (CIC) aj.

# Provedení PE

- odběr 1-1,5 x objemu plazmy pacienta (vypočítaný separátorem)
- nutná antikoagulace ( ACD-A)
- periferní žilní přístup nebo dvoucestná centrální kanyla
- náhrada odebraného objemu (krystaloidy, albumin, plazma)
- výkon cca 2-4hod
- před i po TR



## Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue

Joseph Schwartz,<sup>1</sup> Anand Padmanabhan,<sup>2</sup> Nicole Aqui,<sup>3</sup> Rasheed A. Balogun,<sup>4</sup>  
 Laura Connelly-Smith,<sup>5</sup> Meghan Delaney,<sup>6</sup> Nancy M. Dunbar,<sup>7</sup> Volker Witt,<sup>8</sup>  
 Yanyun Wu,<sup>9</sup> and Beth H. Shaz<sup>1,10,11\*</sup>

223

### HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANT, ABO INCOMPATIBLE

Incidence: 20–50% of allogeneic donor transplants	Indication	Procedure	Recommendation	Category
	Major ABO incompatible HPC(M)	TPE	Grade 1B	II
	<u>Major ABO incompatible HPC(A)</u>	TPE	Grade 2B	II
	Minor ABO incompatible HPC(A)	RBC Exchange	Grade 2C	III
<b>No. of reported patients:&gt;300</b>	<b>RCT</b>	<b>CT</b>	<b>CS</b>	<b>CR</b>
Major ABO incompatible	0	0	5(491)	NA
Minor ABO incompatible	0	0	3(40)	0

# Naše výsledky I.



Sledované období 1.1.12-1.11.2017

	Počet pacientů	%
počet pacientů	229	100
stejná KS	122	53,2
<b>velká neshoda</b>	<b>29</b>	<b>12,6</b>
malá neshoda	64	27,9
<b>dvojí neshoda</b>	<b>14</b>	<b>6,1</b>

TR – transplantace, KS krevní skupina

# Naše výsledky II.



	Počet n.	%	PE n.(%)
<b>velká neshoda</b>	<b>29</b>	<b>100</b>	<b>15 (51,7%)</b>
0 na A	18	62,6	11 (61,1%)
0 na B	5/29	17,2	3 (60%)
A na AB	5/29	17,2	1 (20%)
B na AB	1/29	3,4	0
<b>dvojí neshoda</b>	<b>14</b>	<b>100</b>	<b>2 (14,3%)</b>
A na B	5	35,7	1 (20%)
B na A	9	64,3	1 (11,1%)

# Výměnná plasmaferéza



	Počet nemocných	%
počet TR	229	
velká, dvojí neshoda	43	
plazmaferéza	17/43	43%
	17/229	7,4%

	Počet nemocných	Počet výkonů
plazmaferézy celkem	17	27
1 výkon	9 (52,9%)	9
2 výkony	7 (41,3%)	14
4 výkony	1 (5,8 %)	4



# Kazuistika - úvod



- muž, 62 let, **KS 0-**, CMV +
- 12/2013 dg. MDS
- 1.4.2014 progrese do MDS-RAEB 2
- 11% blastů v KD, norm. karyotyp, IPSS-R vysoké
- indikován k alogenní transplantaci
- 4 cykly azacitidinu – 5% blastů v KD
- nepříbuzný dárce: muž 10/10, 25 let, **KS A+**, CMV -
- titry protilátek příjemce: anti-A 1:128

# Tabulka pro AB0 inkompatibilní alotransplantaci KB

		před příprav. režimem BMT	od příprav. režimu BMT	dokud jsou neg. AB0 protilátky proti dárcovské KS		od doby, kdy jsou původní pacientovy Ery již nedetekovatelné
					po regeneraci	
			BMT a doba do regenerace			
<b>velká ERY inkomp. TR.+PLAZMA</b>		<b>pacientova: 0</b>				
			<b>dárcovská KS: A</b>			
<b>VELKÁ INKOMPATIBILITA</b>		<b>0</b>	<b>A</b>		A	0
				<b>MALÁ INKOMPATIB.</b>	B	0
					AB	0
					AB	A
					AB	B
<b>OBOJÍ INKOMPATIB.</b>				nebo	A	B

### TRANSPLANTAČNÍ KARTA

**Jméno:** P.R.  
**Rodné číslo:** 521212/008      **Věk:** 61      **Pohlaví:** muž  
**Typ TR:** alogenní nepříbuzenecká myeloablativní TR  
**Diagnóza:** MDS RAEB 2  
**Stav nemoci před TR:** aktivní choroba

<b>HLA neshoda (šedá):</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>Cw</b>	<b>DRB1</b>	<b>DQB1</b>
----------------------------	----------	----------	-----------	-------------	-------------

**Shoda:** 10/10

**Předchozí TR:** ne

**GVHD profylaxe:** FK 506 + MMF

**Virologie:**      **CMV:** pozit.      **VZV:** pozit.      **HSV:** pozit.

**Krevní skupina:** 0 negat.      **Titry protilátek:** anti-A 1:128

**Dárce:** nepříbuzný PL – 06773

**Vztah:** nepříb.      **Věk:** 25      **Pohlaví:** muž

**CMV:** negat.

**Krevní skupina:** A+      Zdroj kmenových buněk: PKB

#### Přípravný režim:

		<b>Slavin/TG</b>	
26.08.2014	Den -8	Fludarabin 30 mg/m <sup>2</sup>	
27.08.2014	Den -7	Fludarabin 30 mg/m <sup>2</sup>	Busilvex i.v.3,2 mg/kg
28.08.2014	Den -6	Fludarabin 30 mg/m <sup>2</sup>	Busilvex i.v.3,2 mg/kg
29.08.2014	Den -5	Fludarabin 30 mg/m <sup>2</sup>	Busilvex i.v.3,2 mg/kg
30.08.2014	Den -4	Fludarabin 30 mg/m <sup>2</sup>	
31.08.2014	Den -3	Fludarabin 30 mg/m <sup>2</sup>	
01.09.2014	Den -2	Thymoglobulin 275 mg	
02.09.2014	Den -1	Thymoglobulin 275 mg	FK 506 0,03 mg/kg
03.09.2014	Den 0	<b>Převod PKB</b>	MMF 15 mg/kg

#### Transfuzní doporučení:

**Všechny krevní produkty:** deleukotizace a ozáření  
**Erytrocyty:** krevní skupina 0- do doby detekce anti-A  
**Trombocyty a plazmy:** krevní skupina A+ od zahájení přípravného režimu



# Kazuistika - PE



- před zahájením přípravného režimu
- 26.8.14 **výměnná plazmaferéza**
- výměna 4,5 litru (1 objem plazmy)
- náhrada 1L Ringerfundin, 3,5L Albumin 5%
- antikoagulace ACD-A (16:1)
- čas trvání výkonu 155 min
- výkon přes centrální kanylu
- bez komplikací

# Kazuistika - transplantace



- **27.8.14.** přípravný režim Bu(3dny)FluTg
- **3.9.14** – **alogenní nepříbuzenská TR PKB**
- podání PKB bez komplikací, bez známek hemolýzy (Htk produktu 0,048)
- přihojení v leukocytech i trombocytech D+15

# Kazuistika- průběh po TR



- **D + 33** dosaženo CR, 100% DC
- titr anti-A 1:64 000, trvá **anémie (Hb 73), retikulocytopenie (0,02)**
- vyloučeny jiné příčiny (norm.haptoglobin, bil, vit. B12, kys.listová, erytropoetin)
- zahájena série plazmaferéz, výměna 3,5 litru, á 1 týden, celkem 3x
- titr protilátek stacionární (1:64)
- **D +77** podle SP **čistá aplázie červené řady (PRCA)**

# Kazuistika průběh po TR



- snižována IS, pravidelně substituce ERD
- zahájeno podávání erythropoetinu
- trvá anémie Hb 65,  $\downarrow$ rtc 0,002, titr protilátek 1:64
- **D +96** plasmaferéza, výměna 3,5 litru
- **D +124** ve SP 9% červené řady, trvá CR  
anti A 1:8, Hb 81, rtc 0,019
- **D + 150** ukončeno podávání Binocritu i ERD,  
Hb 100, rtc 0,072
- po TR podáno 21 transfuzí (celkem > 40 ERD)

# Kazuistika - závěr

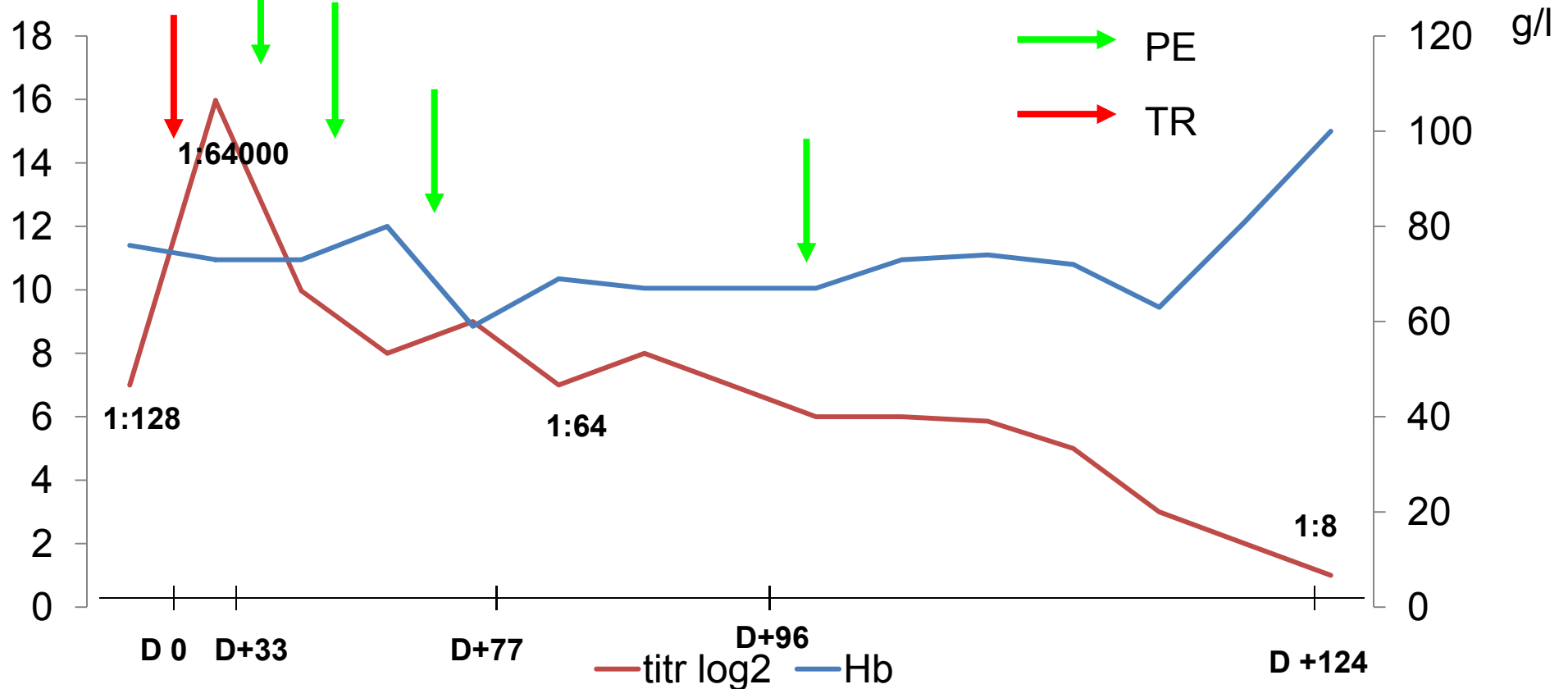


- **D +160** limitovaná GVHD (dutina ústní, elevace jaterních testů, sy suchého oka), lokální terapie
- **D + 225** zahájena erythrocytaferéza pro přetížení železem (feritin 3488 ug/l)
- poslední kontrola 20.11.17 (+ **3R 2M** )  
trvá CR, Hb 179, erythrocytaferézy á 3 M

# Kazuistika - průběh



## Titry protilátek a hemoglobin



# Závěry



- AB0-neshoda není překážkou pro alogenní TR
- dosud není konsensus v přístupu
- výměnná plazmaferéza je dostupnou a bezpečnou metodou ke snížení titru izoaglutininů
- pečlivá monitorace nemocného po TR
- mezioborová spolupráce (transplantační centrum, registr dárců, transfuzní oddělení)
- správná indikace správného transfuzního přípravku ve správný čas

# Děkuji za pozornost

