

Současný přístup k hemoterapii v dětské hematatoonkologii

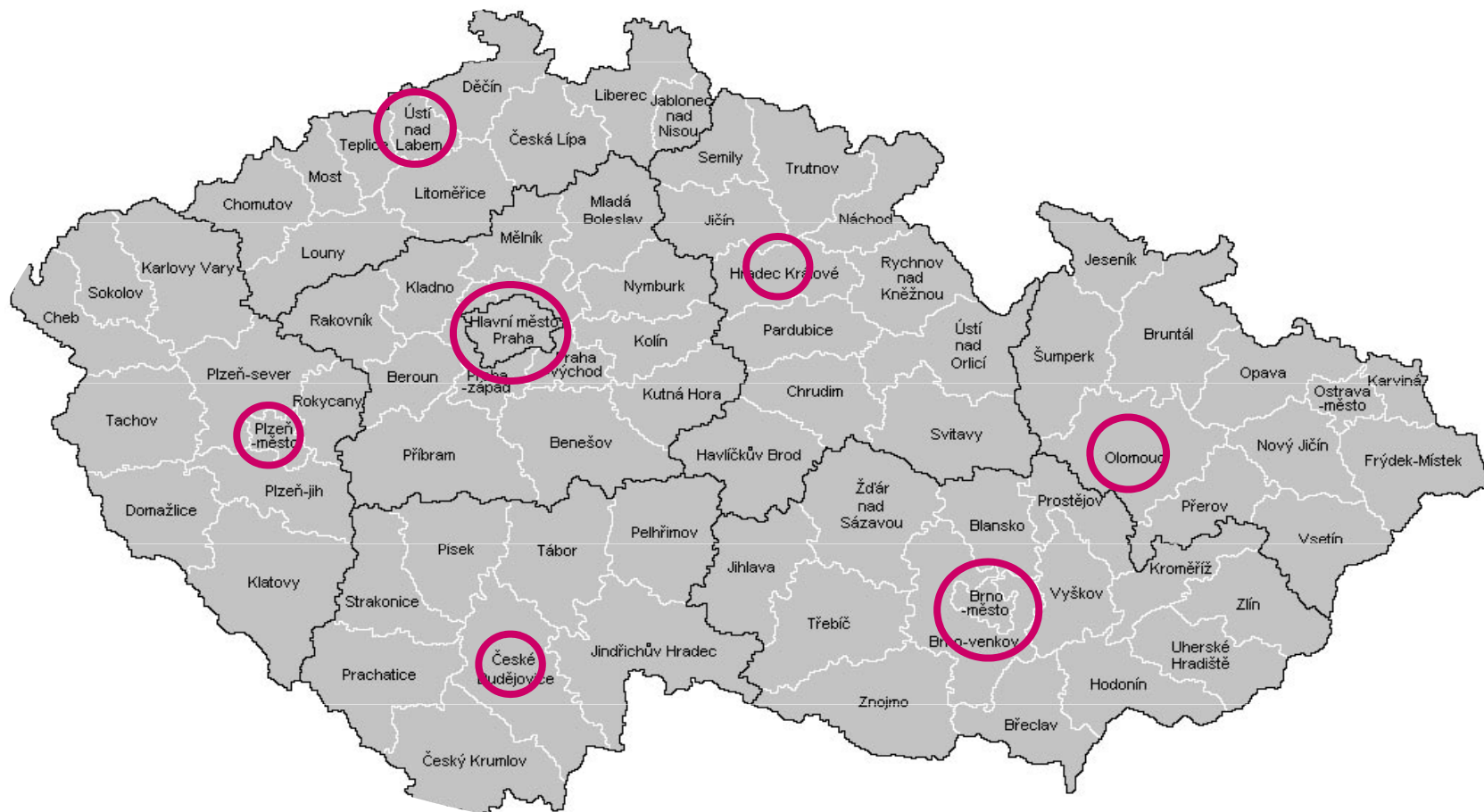
Eva Pukančíková¹, Eva Linhartová², Martina Suková¹,
Petr Smíšek¹, Petra Keslová¹, Renata Formánková¹, Ondřej
Hrušák¹, Lucie Šrámková¹, Jan Starý¹

Klinika dětské hematologie a onkologie¹
Oddělení krevní banky FN Motol²

Obsah

- Organizace péče o dětské hematatoonkologické pacienty
- Hemoterapie na KDHO v číslech
- Obecné komplikace hemoterapie
- Erytrocyty
- Trombocyty
- Plasma
- Granulocyty
- Budoucí směřování dětské hemoterapie

Pracoviště dětské hematologie v ČR



Incidence leukémií a solidních tumorů u dětí v ČR 2005-2015

Leukémie:

v průměru 95/rok (70-105)

Solidní tumory:

v průměru 282/rok (160-314)

Po úrazech druhá nejčastější příčina
úmrtí v dětském věku v ČR

Centrum	Počet nových dg. za rok 2014
Praha	165 (122/43)
Brno	138 (113/25)
Olomouc	6
Hradec Králové	6
Ústí nad Labem	5
Ostrava	4
Č. Budějovice	3
Plzeň	1

Hemoterapie na KDHO v číslech

Přehled spotřeby na Klinice dětské hematoonkologie - rok 2015 (TU)

	onkologie	hematologie	KDHO celkem
ERYTROCITY	447	1135	1582
PLAZMA	50	585	635
TAD	440	1404	1844
Granulocyty	0	91	91
všechny TP	937	3215	4152

Srovnání běžná vs. komplikovaná ALL

Erytrocyty: 8/37 TU

TAD: 8/35 TU

Plazma: 1/10 TU

Solidní nádory: velmi variabilní

Spotřeba transfuzních přípravků u dětí:

KARIM

Malignity, nemaligní hematologie

prematurní novorozenci

Dětké kardiocentrum

Nežádoucí účinky transfuzí - obecně

- Alergické reakce:**

děti: 2,7/1000 dospělí: 1,1/1000

- Febrilní nehemolytické:**

děti: 1,9/1000 dospělí: 0,47/1000

2015		ONKOLOGIE	HEMATOLOGIE	celkem KDHO
typ reakce	přípravek			
febrilní nehemolytická	ERD	1	1	2
hemolytická (pac.AIHA)	ERD	0	1	1
alergická	TAD	0	1	1
	plazma	0	1	1
přenos HCV	TAD	2	1	3
všechny reakce		3	5	8

Nežádoucí účinky obecně

Aloimunizace

Infekce: v roce 2015 přenos HCV u 3 pacientů (TAD)

- 13letá dívka, relaps ALL (exitus na multiorgánové selhání 1 měsíc po HSCT, HCV negat)
- 7letá dívka, lymfoblastický lymfom, v remisi HCV i ZN
- 10letá dívka s neuroblastomem, zemřela na progresi ZN, HCV pozitivní

**SCID (Severe combined immunodeficiency)
GvHD po transfuzi neozářených erytrocytů**



Erytrocyty

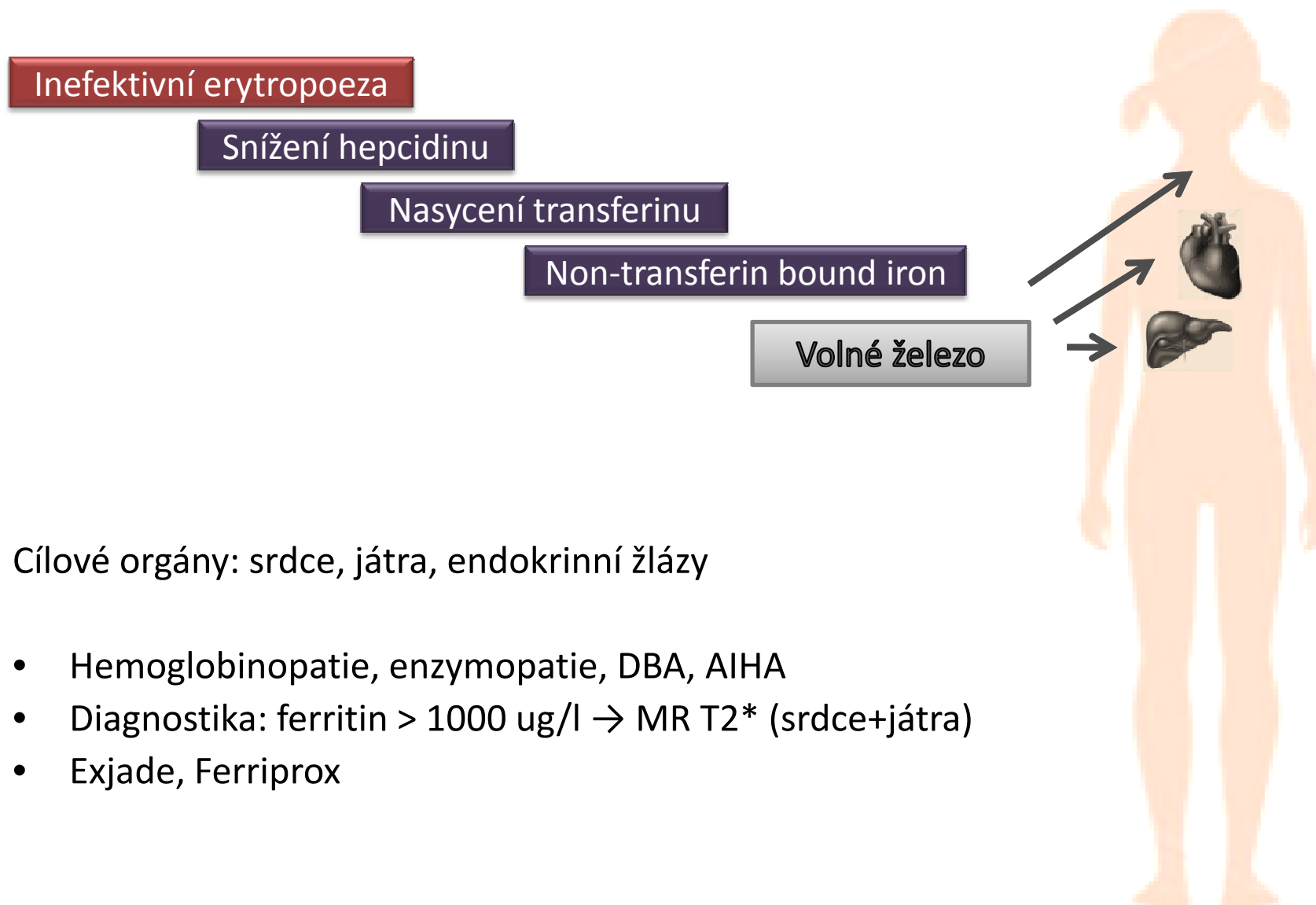
- Ozářené, deleukotizované 10-15ml/kg
- Rychlost: 5ml/kg/hod
- Hgb < 70 g/l

- Vyšší práh:
- sepse/plicní afekce < 90-100 g/l
- Radioterapie < 100g/l

- Novorozenci
- prematurita, inkompatibilita, komorbidita (VCC, BPD), respirační podpora
- Výměnná transfuze = vysoké nároky na produkt

Přetížení železem

Absence přirozeného mechanismu k navýšení kapacity vylučování železa



Cílové orgány: srdce, játra, endokrinní žlázy

- Hemoglobinopatie, enzymopatie, DBA, AIHA
- Diagnostika: ferritin > 1000 ug/l → MR T2* (srdce+játra)
- Exjade, Ferriprox

Trombocyty

- Na KDHO trombocyty separované, ozářené
- 20ml/kg, max 1-2TU/den
- R: 10-20ml/kg/hod
- Substitute při poklesu pod 10-20 tis./ul
- Substitute před výkony:
Bezpečná lumbální punkce 20-100tis./ul
Zavedení CŽK: 100 000tis./ul

Plasma

- 15-20ml/kg/den
- Komplexní porucha koagulace (zejm. AML M3, DIC)
- Snaha o restrikci plasmaterapie u mírných koagulopatií
- (Před zákroky využití ROTEM)

Granulocytární transfuze - začátky ve světě

- 1960 granulocytární transfuze u lidí
- první dárce: pacienti s CML
- 1970 - 1980 odklon od použití GT
nedostatečný zisk granulocytů i při rozvoji aferézy
nežádoucí účinky, efekt sporný, rozvoj ATB
- 1990 renesance GT po objevení G-CSF
možnost stimulace dárců

Současný stav

accumulation of promising data, but still lack of decisive evidence

Indikce: $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ + infekce + předpoklad obnovy krvetvorby

- Transfundované granulocyty jsou funkční vč. chemotaxe
- funkce stimulovaných granulocytů = funkce nestimulovaných granulocytů
- Nejvyšší zisk granulocytů kombinované stimulaci (kortikoidy + G-CSF)
- Stimulované granulocyty: up/down-regulace některých CD znaků, delší přežívání

Cochrane review 2016

- 10 studií, 587 pacientů (1975-2015)
- Děti + dospělí, různé infekce (stimulace dárců u 2 ze studií)
- RING trial 2008-2013

Není průkazné, zda je rozdíl v mortalitě u pacientů s/bez podání GT

Počty

- Normální počet ANC: $2 \times 10^9/l$
- Denní produkce neutrofilů: $1,6 \times 10^9/kg$ (dospělý $1 \times 10^{11}/den$)
- Dávkování: $0,6 \times 10^9/kg/den.... 1 \times 10^{10}/dávku$. (UpToDate 2016)

Granulocyty z aferézy (stimulovaný dárce): $2-8 \times 10^{10}/TU$

Granulocyty z aferézy (nestimulovaný dárce) : $1 \times 10^{10}/TU$

GASP $1 \times 10^{10}/TU$

(whole blood-derived granulocytes in additive solution and plasma)

Bag method $0,9-2,99 \times 10^9$ (stimulace bez aferézy)

Granulocyty z buffy coatu: $> 0,1 \times 10^{10}/TU$

U všech typů transfuzních přípravků s granulocyty je nutné ověřit ABO kompatibilitu a aplikovat řádově v hodinách od výroby

Nežádoucí účinky

- Respirační symptomy (souvis s lokalizací infekce?)
- Polyglobúlie
- Aloimunizace - riziko alergických reakcí, snížení efektu GT
- Přenos infekce
- Obecně bezpečná metoda
- Riziko pro stimulované dárce ?

Granulocytární tranfuze KDHO

granulocytový koncentrát z plné krve (ÚHKT)
prakticky jen pro děti

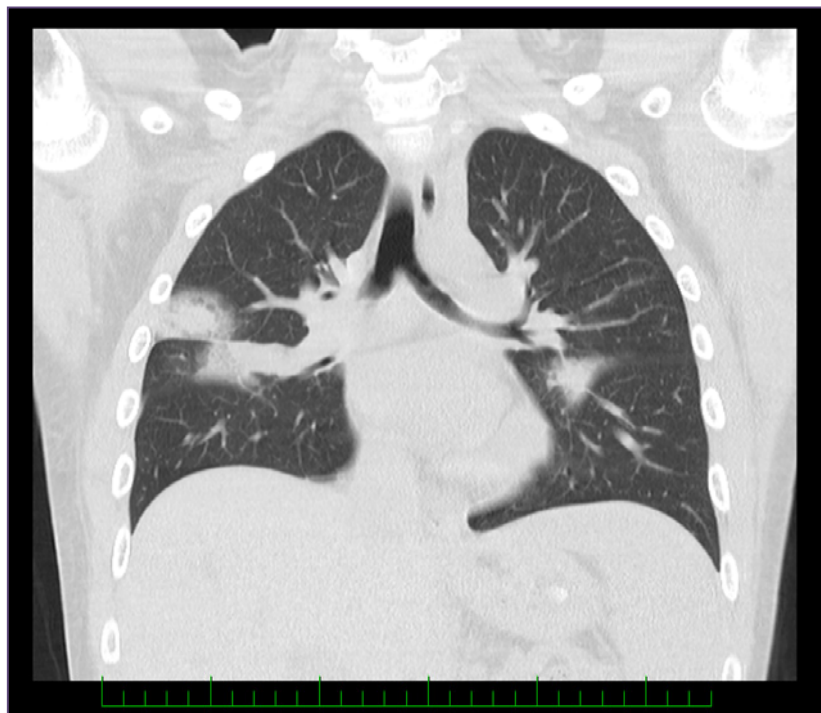


40-60ml, PMN: $0,1 \times 10^{10}$, Htc: 30-60%
zkoušky kompatibility v červené a bílé řadě
(LCT: plazma příjemce vs. leukocyty dárce)



	Věk	Dg.	Infekce	Patogen	Počet dnů	Počet GT	Status
1	20	vSAA	Flegmóna vulvy	Klebsiella oxytoca	18	44	žije
2	6	T-NHL	Perianální cellulitis	E.coli, Enterococcus	33	29	zemřela
3	12	Relaps ALL	Flegmóna měkkých tkání předloktí	Mucor (Rhizopus oryzae)	9	42	žije
4	10	ALL	Septický stav, absces LU (tříslo)	E.coli, Klebsiella pneumoniae	2	7	žije
5	8	Relaps ALL	Těžká stomatitis s krvácením	Herpes simplex	10	64	zemřel
6	14	AML	Orbitocelulitis	-	7	21	žije
7	11	MDS-RAEB	Zánětlivý infiltrát v mezo/hypogastriu	-	6	26	žije
8	17	3. Relaps ALL	Sinopulmonální aspergilóza	Aspergillus flavus	4	24	zemřel
9	1	Relaps ALL	Krční absces	Stenotrophomonas maltophilia	3	8	žije
10	8	Relaps ALL	Graft failure+seps	-	36	101	zemřel
11	4	MPS	Cellulitis levé hýždě	Pseudomonas aeruginosa	10	21	zemřela
12	17	BPDCN	Perianální flegóna	E.coli, Klebsiella	8	23	zemřel
13	15	ABiL	Nekrotizující enterocolitis	smíšená flóra (rez.Staphylococci)	21	119	žije
14	2	SAA	Appendicitis	Pseudomonas aeruginosa	10	30	žije

Sanace infekce	100% (14/14)
Počet podaných GT	7-119
Počet GT/den	3-6
Počet dnů podávání	2-36 (Medián 10)
Venepunkce	3
Respirační symptomy	2





Mucormykóza měkkých tkání předloktí

Nekrektomie

Nález po zhojení



Budoucí směřování dětské hemoterapie

Scientific Priorities in Pediatric Transfusion Medicine 2016, Bethesda

- Cíl: stanovit klíčové otázky pro výzkum v následujících 5-10 letech
- Oblasti: neonatologie, onkologie a transplantace, chronické transfuze, operativa, intenzivní péče, dárčovství u nezletilých
- Nedostatek databází recipientů transfuzí
- Potřeba nových modelů pro studium dopadu transfuzí u konkrétních stavů, randomizované studie
- Optimalizace využití transfuzních přípravků, bezpečnost, následky



Děkuji vám za pozornost