

Aktualitások az irradiált vérkészítmények indikációjában

Erdélyi Dániel¹, Kovács Gábor¹, Szabó Sándor¹, Szegedi Zsolt², Tordai Attila^{2,@}

¹Semmelweis Egyetem, II. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Transzfuziológiai Tanszék, Budapest

A vérkészítmény-irradiáció célja a transzfúzió-asszociált graft-versus-host betegség (TA-GVHD) megelőzése a magas sejtek nukleinsav-állományának szelektív károsításával. Az irradiáció hátránya a káliumtartalom növekedése, az általános sejt-károsító hatás, a körülményesebb előállításal járó idővesztés és a többletköltség. A legújabb nemzetközi ajánlásokban az utóbbi évtizedek szisztematikus adatgyűjtése alapján részletesen definiálták, mely klinikai helyzetekben javasolják csak az irradiált vérkészítmények adását. A pontos indikációs kör meghatározása lehetővé teszi az indokolatlan rendelések csökkentését. Egyáltalán nem indokolt a friss fagyasztott plazma irradiációja. A készítménygyártás során alkalmazott módosítások közül a leukoredukció szignifikáns mértékben csökkenti a TA-GVHD kockázatát. Nem indokolt patogén redukciós eljárással kezelt készítmény irradiációja. A Hodgkin-lymphomában élethosszig alkalmazott irradiált készítményindikáció nem evidenciaalapú, és várható az indikáció egyre kiterjedtebb módosítása és szűkítése. A hazai gyakorlatban újszerű kezdeményezésként a Semmelweis Egyetem II. Gyermekgyógyászati Klinika Hematológiai osztálya a jelenleg hatályos Transzfúziós Szabályzat kevéssé meghatározott indikációs körét meghaladva bevezette a Magyar Gyermekonkológusok és Gyermekhematológusok Társasága által kidolgozott és jóváhagyott új körülírt indikációs körét. A változtatás kezdeti fél éves időszaka alatt a korábbi kizárólagosan irradiált készítményhasználatról a klinika szintjén 1 alá csökkent az irradiált/nem irradiált készítmény arány. A változtatás 6 hónap alatt mintegy 2,4 millió Ft-os költségmegtakarítást eredményezett. A vizsgált időszakban beadott 526 vérkészítmény közül mindössze 45-nél (8,6%) állt fenn az irradiáció indikációja, további 43 (8,2%) transzfúzió indikáció hiányában történt irradiált készítménnyel. A tapasztalatok arra utalnak, hogy a korábbi gyakorlat biztonságosan racionalizálható, a vérkészítmény-irradiáció indikációja hozzáigazítható a fejlett országok irányelveihez és ez jelentős közvetlen költségmegtakarítást jelent az ellátóhely számára.

Kulcsszavak: irradiált vérkészítmény, transzfúzió, transzfúzió-asszociált graft-versus-host betegség

New trends in the applications of irradiated blood products

The goal of blood product irradiation is the prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease (TA-GVHD) by the selective alteration of the DNA-content of nucleated blood cells. The disadvantages of irradiation include increases in potassium content, general cell damage, time-loss due to production associated extra work and additional costs. Based on systematic data collection, the recent recommendations provide detailed definitions as to what are the clinical situations in which only irradiated blood products are indicated. This allows the avoidance of unjustified orders of irradiated products. Irradiation of fresh frozen plasma is not indicated at all. Leukoreduction, a modification applied during production significantly decreases the risk of TA-GVHD. Pathogen reduced products should not be irradiated. Indication for lifelong irradiated products for patients with Hodgkin-lymphoma is not evidence-based and its modification and narrowing are expected. As a novel initiative of II. Department of Pediatrics at Semmelweis University, ordering irradiated blood products has started according to new guidelines of the Hungarian Society of Pediatric Hematologists and Oncologists instead of the currently nationally effective Transfusion Guidelines. During the initial 6 months of change, savings of 2.4 million HUF were observed. Out of 526 products transfused during these 6 months, the new guidelines recommended irradiated products only in 45 cases (8.6%) and in 43 other cases (8.2%), irradiated products were transfused in the absence of appropriate indications. The experiences suggest that the old practice can safely be rationalized, and the indications can be adjusted according to the new international guidelines resulting in direct cost savings.

Keywords: irradiated blood products, transfusion, transfusion-associated graft-versus-host disease

(Beérkezett: 2021. december 15.; elfogadva: 2021. december 28.)

@Levelezési cím: Dr. Tordai Attila, Semmelweis Egyetem, Transzfuziológiai Tanszék, 1085 Budapest, Üllői út 26.;
E-mail: tordai.attila@med.semmelweis-univ.hu

Rövidítések

AIDS – acquired immunodeficiency syndrome; ALC – abszolút lymphocytaszám; ATG – anti-thymocita globulin; BSH – British Society of Hematology; CAR – kiméra antigén receptor; CLL – krónikus lymphocytás leukémia; E – egység; FFP – friss fagyasztott plazma; gran – granulocyta; GVHD – graft-versus-host betegség; HLA – humán leukocyta antigén; KMRVK – Közép-Magyarországi Regionális Vérellátó Központ; LD – leukoreduced, csökkentett fehérvérsejt-tartalmú; MGYGYT – Magyar Gyermekonkológusok és Gyermekhematológusok Társasága; NHL – non-Hodgkin-lymphoma; OVSZ – Országos Vérellátó Szolgálat; SCT – őssejt-transzplantáció; SHOT – Serious Hazards of Transfusion; TA-GVHD – transzfúzió-asszociált graft-versus-host betegség; TBI – teljes test besugárzás; thr – thrombocyta; vvs – vörösvérsejt

Bevezetés

Az irradiáció racionalitása, módszere, története

A vérkészítmény-irradiáció elsődleges célja az esetlegesen jelen levő, magvas sejtek nukleinsav-állományának szelektív károsítása. A megfelelő dózisu (25–50 Gray/készítmény) ionizáló sugárzással (gamma-, illetve röntgenbesugárzás) végzett expozíció hatására a magvas sejtek teljes mértékben elvesztik osztódási képességüket. Ezzel gátolható meg, hogy a készítmény beadása után kialakulhasson a transzfúzió egy ritka, ugyanakkor a 10% alatti túlélési aránnyal jellemzett kiemelkedő mortalitású szövődménye, a transzfúzió-asszociált graft-versus-host betegség (TA-GVHD) [1]. Az elsőként Japánban az 1960-as évek közepén felismert TA-GVHD patomechanizmus központi eleme a donor T-lymphocyták reaktivitása az általuk idegenként felismert recipiens sejtekkel, ugyanakkor a kórfolyamat nem minden részlete tisztázott [2]. A reakciót követően a donor T-lymphocyták aktiválódnak, proliferálnak és szöveti infiltráció mellett kiterjedt szövetkárosodásokat okoznak az elsődleges célszervekben, a bőrben, a májban, a bélcsatornában és a csontvelőben jellegzetes eltérésként erythemát, diarrhoeát, hepatitiszt és pancytopeniát okozva a transzfúziót követő 1-2 héten belül [3]. A diagnózis központi eleme az érintett szervekből vett biopsziás mintákban a mononukleáris lymphocyta infiltráció kimutatása. A TA-GVHD-kialakulás előfeltétele a donorból származó jelentős, proliferációképes (életképes) magvas sejt inokulum, amely megvalósulhat vörösvérsejt (vvs), thrombocyta (thr), granulocyta (gran), illetve nem fagyasztott plazma (a fagyasztás hatására az esetlegesen jelen levő lymphocyták elvesztik osztódási képességüket) készítmények beadásakor. A kóros folyamat elindításához minimálisan szükséges sejtmennyiséget $1 \cdot 10^7$ /kg-ra becsülik, amely 70 kg-os testsúly mellett összesen $0,7 \cdot 10^8$ lymphocytát jelent [4]. Ilyen mennyiségű lymphocytatartalom jellemző a vvs és a thr készítmények többségére, a granulocyta készítményekre, ugyanakkor a friss fagyasztott plazma (FFP), $8 \cdot 10^4$ sejt/L, a frakcionált plazmakészítmények lymphocytatartalma

pedig nullának tekintendő. Szintén a veszélyt jelentő szintnél alacsonyabb a csökkentett fehérvérsejt-tartalmú (leukoreduced, LD, „szűrt”) vvs készítmény $5 \cdot 10^6$ sejt/egység értékkel [4].

A recipiens szempontjából jelentős kockázat az immundeficiens állapot (örökletes, ill. szerzett). Az egyre növekvő betegpopulációt érintő szerzett immundeficienciák között jelentős eltérések vannak, ami szükségessé teszi azok egyedi megítélését a TA-GVHD kockázat szempontjából. Szélsőséges példa a HIV-vírus által okozott AIDS, amelyben például feltehetően azért nem alakul ki TA-GVHD, mert a fertőzött környezetben a donor T-lymphocyták sem képesek hatékonyan proliferálni [5]. Normál immunstátuszú recipienséknél a TA-GVHD elsődlegesen akkor alakulhat ki, ha a donor és a recipiens legalább egy közös HLA-haplotípust hordoz, és ha a donor erre a közös haplotípusra homozigóta. Ilyen helyzetben a recipiens T-sejtek nem ismerik fel idegenként a donor T-sejteket, fordított irányban viszont megvalósul az idegen-felismerés, amelyet követően a donor T-sejtek „háborítatlanul” képesek aktiválódni és proliferálni [4, 6]. Az ilyen, magas TA-GVHD kockázatú donor-recipiens konstelláció valószínűsíthető első és másodágú vérrokonoknál, illetve az átlagosnál belteresebb populációkban. Utóbbira példa Japán, ahol más fejlett országokhoz képest jelentősebb számban jelentettek TA-GVHD eseteket [7].

A megfelelő dózisu és időtartamú készítmény-irradiációval teljes mértékben megelőzhető a TA-GVHD. A kiegészítő besugárzás kapcsán felmerülő hátrányok közül elsőként említendő a készítmény megnövekedett káliumtartalma, ami egyes recipienséknél kifejezetten hozzájárulhat a súlyos hiperkalémia kialakulásához. A káliumtartalom növekedéséért az általános sejt sérülés tehető felelőssé [4]. A sugárkezelés által kiváltott sejt károsítás további jelének tekintjük a reaktív oxigéngyökök felszaporodását, vvs-en belüli enzimek, pl. LDH felszabadulását, a redukáló, azaz antioxidáns-kapacitás csökkenését és a vvs-ek alakváltozását [8, 9]. Az említett kimutatható eltérések ugyanakkor nem csökkentik a készítmény klinikai hatásosságát [4]. Az összesített általános sejt károsodás miatt világszerte általános, hogy az irradiált vvs-készítmények lejárati idejét jelentősen lerövidítik a nem-irradiált készítményekhez képest, amely Nagy-Britanniával egyezően Magyarországon 35 napról 14 napra való csökkenést jelent. A thr-készítményeknél az irradiáció nem változtatja meg a lejárati időt. Logisztikai hátrányként említendő az irradiációval járó idővesztés. A megfelelő sugárkezelési berendezés hozzáférhetősége miatt az idővesztés esetenként a több órát is elérheti, ami sürgősségi helyzetekben jelentős tényező, így az ajánlások külön kitérnek a sürgős helyzetekre, amikor el kell engedni az irradiáció előfeltételét és a lehető legrövidebb lejárati, nem-irradiált készítménnyel kell a beteg azonnali vvs-pótlását elvégezni (lásd lejjebb). Végül nem elhanyagolható menedzsmentszempon a többletköltség,

1. táblázat. Irradiált vérkészítmény-indikációk 4 ország legújabb, aktuális ajánlásai alapján

Terület	Indikáció	UK, 2020 [13]	Kanada, 2018 [14]	USA, 2016 [15]	Németo., 2020 [16]
Általános transzfúziós gyakorlat	Rokon (1.+2. fok) és/vagy HLA-azonos donor	Igen	Igen	Igen	Igen
	Granulocytá transzfúzió	Igen	Igen	Igen	Igen
Terhesség	Intrauterin transzfúzió	Igen	Igen	Igen	Igen
Újszülöttek	Súlyos T-sejtes, ill. kombinált immundeficienciák	Igen	Igen	Igen	Igen
	Teljes vércsere	Igen	Igen	Igen	Igen
Hematológia	Hodgkin-limfoma	Igen	Igen	Igen	Igen
	Aplasztikus anémia	ATG/alemtuzumab (anti-CD52) kezeléstől			
	Purin analógok*	Igen, élethosszig		Igen	Igen
	Auto-SCT	Kondicionálás kezdetétől +3 hónapig (TBI esetén: 6 hónapig)			
	Allo-SCT	Kondicionálás kezdetétől +6 hó, vagy ha ALC >1G/l, GVHD és immunszuppr. végéig			Kondicionálás kezdetétől 6 hó, GVHD és/vagy immunszuppr. végéig
	Össejtgyűjtés (Auto-SCT-, CAR-T-hez)	7 nappal előtte			nem említi

*Purin-analógok: Fludarabin, clofarabin, cladribin, bendamustine, pentostatin.

Rövidítések: ALC – abszolút lymphocytaszám; ATG – anti-thymocytá globulin; Auto – autológ; CAR – kiméra antigén receptor; GVHD – graft-versus-host betegség; SCT – össejt-transzplantáció; TBI – teljes test besugárzás

amit Nagy-Britanniában mintegy 7%-osra becsülnek [10], Magyarországon pedig 5000 Ft/készítmény mértékű [11].

A legújabb nemzetközi ajánlások

A gyártás során végzett (pre-storage) leukoredukció (LD) általános bevezetése Nagy-Britanniában 1999. augusztusban történt, ekkortól drámai mértékben lecsökkent a jelentett TA-GVHD esetek száma. A SHOT (Serious Hazards of Transfusion) adatbázis szisztematikus működtetésének kezdete, azaz 1996 és 1999 augusztusa között 12 TA-GVHD esetet (4 eset/év) jelentettek, kivétel nélkül nem immundeficiens recipienseknél. Az LD bevezetésétől kezdve 2020-ig, az eltelt 11 év alatt viszont összesen 3 TA-GVHD jelentést regisztráltak. A szignifikáns incidenciacsökkenés egyértelműen bizonyítja a súlyos szövödmény kockázatának jelentős csökkenését az általános LD hatására [12]. Ez a kockázatcsökkenés azonban érthető módon és a klinikai gyakorlat konzervatív és kockázatkerülő jellege miatt csak igen lassan vezet az ajánlások lazítására.

A korábbi gyakorlat (beidegződés) megváltoztatásának kifejezett szándékával az irányelvek egyes betegcsoportok kapcsán külön említik az irradiáció szükségességét. Ebbe a körbe tartozik valamennyi irányelvben

a friss fagyasztott plazma (FFP), illetve a fagyasztott vvs koncentrátum [16]. A masszív transzfúzió általánosságban nem szerepel az irányelvekben, kivételként a BSH-irányelv szerzői jegyzik meg, hogy masszív transzfúzió esetén a hiperkalémia fokozott kockázata is az irradiált készítmény ellen szól, nem beszélve a sürgősségi helyzetből adódó szervezési nehézségekről [13]. Koraszülötteknél a BSH-irányelv nem javasol irradiációt, a kanadai irányelv azt csak igen kis súlyú koraszülötteknél javasolja, míg az USA-, illetve a Német-irányelv nem említi ezt a lehetőséget. Sem leukémiás, sem non-Hodgkin-lymphomában (NHL) szenvedő betegeknél alapesetben nem indokolt automatikusan az irradiált készítmény. Ugyanakkor a kezelés függvényében ez mégis szükségesé válhat, mint például CLL-ben végzett alemtuzumab-kezelést követően. A BSH irányelv szerint nem indikáltak az irradiált készítmények szolid szervtranszplantáció után, még akkor sem, ha ATG-vel vagy alemtuzumabbal végeztek kondicionálást, illetve graft-rejekció elleni kezelést [13]. Ezzel részben ellentétes a kanadai irányelv, amely ebben a betegcsoportban alemtuzumab után javasol irradiációt [14]. A BSH-irányelv kiemeli továbbá az irradiáció szükségességét rituximab (anti-CD20) terápia után [13].

A hazai ajánlások és gyakorlat

A magyar transfuziológiai gyakorlat országosan egységes, elsődleges viszonyítási pontja („kályha”) a 2016-ban keltezett, de a 2008-ban aktualizált anyag változatlan utánnomását tartalmazó Transzfúziós Szabályzat című módszertani levél [17]. A Szabályzat az irradiált vérkészítmények indikációs körét a 2. táblázatban bemutatott formában tartalmazza.

2. táblázat. Az érvényben levő Transzfúziós Szabályzat által felsorolt indikációk irradiált vérkészítmények alkalmazására

- Veleszületett/szerzett sejtes immundeficienciában szenved;
- Haemopoeticus őssejt-transzplantációt kap (autológ őssejtgyűjtés előtt egy héttel kezdődően a transzplantáció után fél évig);
- Fehérvérsejt-transzfúziót kap;
- Intrauterin transfúziót kap;
- Újszülöttkori transfúziót vagy cseretranszfúziót kap (abban az esetben, ha az anamnézisben intrauterin transfúzió szerepel);
- Első- vagy másodfokú vérokontól származó vérkészítményt kap.

Az irradiált készítmények rendelése a Szabályzatból kiindulva a hazai gyakorlatban igen széleskörűen terjedt el. Mivel a szükséges Szabályzat sem említi negatívumokat, a gyakorló orvosok is a biztonságra való maximális törekvés jegyében gyakrabban választanak irradiált készítményt, mint az feltétlenül szükséges lenne. Az indikációs felsorolás első tétele, a „szerzett sejtes immundeficiencia” szakkifejezés a körülíratlansága miatt gyakorlatilag bármely citosztatikus kezelés utáni állapotra érvényesnek tekinthető. A hazai ellátók általában nem fordítottak figyelmet arra, hogy a saját gyakorlatukon a megújuló nemzetközi példák alapján saját hatáskörben változtassanak, mivel a Szabályzat aktualizációja mindmáig nem történt meg.

A jelen közlemény célja egy kivétel bemutatása, amikor egy betegellátó szervezeti egység a nemzetközi gyakorlat változásaira tekintettel kezdeményezte az irradiált készítmények indikációs körének megújítását, majd a változásokat tartalmazó felsorolás egy releváns szakmai szervezet által szakmai ajánlás formájában elfogadásra került, ezt követően pedig a betegellátó egység azokat saját hatáskörben alkalmazni is kezdte.

Eredmények

Új hazai ajánlások bevezetése a gyakorlatban

Többéves szakmai előkészítő munka, a legújabb nemzetközi ajánlások szisztematikus, összehasonlító áttekintése és többkörös szakmai egyeztetés után a Magyar Gyermekonkológusok és Gyermekhematológusok Társasága (MGYGYT) 2021 februárjában fogadta el új ajánlását a témában (3. táblázat).

3. táblázat. Az MGYGYT által 2021-ben elfogadott ajánlás irradiált vérkészítmények alkalmazására

- HLA azonos és/vagy rokontól származó vérkészítmények
- Súlyos T-sejtes, ill. kombinált immundeficienciák, ill. azok gyanúja
- Granulocytá transfúzió
- Intrauterin transfúzió
- Teljes vércsere
- Koraszülöttek transfúziója*
- Hodgkin-lymphoma, élethosszig
- Allo-SCT előtti utolsó kezelési blokk elejétől élethosszig
- Auto-SCT előtti utolsó blokk elejétől +100 napig
- Autológ őssejt aferezis előtti utolsó blokk elejétől a ferezis lezártaig
- Súlyos aplasticus anaemia (SAA)
- Myelodysplasiás szindróma (MDS)*
- Fludarabin, clofarabin, cladribin, bendamustin (purin-analógok), ill. ATG, alemtuzumab kezelések után, élethosszig

*A nemzetközi konszenzustól eltérő, annál kiterjedtebb indikációk

Gyakorlati intézkedések és hatásuk az SE II. Gyermekgyógyászati Klinikán

Az MGYGYT ajánlás gyakorlati alkalmazása érdekében minden orvos számára könnyen hozzáférhető megosztott elektronikus regisztert hoztunk létre és szerveztük meg annak rendszeres frissítését a rendszeresen gondozott, potenciálisan transfúzióra szoruló betegekről, jelezve benne az irradiált készítmény szükségességét vagy szükségtelenségét. A besugarazott készítmény szükségességét külön feltűnő jelzéssel tesszük láthatóvá a kórlap borítóján, és ez az OVSZ KMRVK Vércsoport Szerológiai Laboratóriummal egyeztetve bekerül a transfúziós javaslatba, valamint a Klinika Informatikai Rendszerében a beteg zárójelentéseibe és az esetek közt másolás útján felújított és aktualizált anamnézisekbe is. Az irányelv hangsúlyozza, hogy életveszély esetén az időfaktor elsőbbséget élvez az irradiált készítmény szükségességénél. Ilyen helyzetben a készítményválasztásnál az „idősebb”, azaz a rövidebb lejáratú készítményeket kell előnyben részesíteni, mivel az idő előrehaladtával a TA-GVHD szempontjából veszélyt jelentő lymphocytákra rövidebb túlélés jellemző. A felkészülés után a napi gyakorlatban a Klinika Hematológiai Osztályán 2021. május 14-től került bevezetésre az új rendszer, a másik két Onkológiai Osztályon ez a közeljövőben várható. Az intézkedések hatásának mérése érdekében a Klinika saját Transzfúziós Regiszteréből adatlekérdezést végeztünk 3 egymást követő év 6 hónapos időszakában. A webes architektúrájú,

4. táblázat. Az SE II. Gyermekgyógyászati Klinika vörösvérsejt- és trombocytakészítmény felhasználása az idei és az elmúlt 2 év azonos, 6 hónapos időszakaiban május 14. és november 13. között

Év	Beadott vvs készítmény (db)			Arány (Irr/Non-irr)
	Non-irr	Irr	Össz	
2019	15	593	608	40
2020	65	428	493	7
2021	309	247	556	0,8

Év	Beadott thr készítmény (db)			Arány (Irr/Non-irr)
	Non-irr	Irr	Össz	
2019	1	389	390	389
2020	46	252	298	5
2021	195	135	330	0,7

Rövidítések: Irr – irradiált; Non-irr – nem irradiált; thr – trombocytakészítmény, poolozott és feretizált, változó rugalmassággal; vvs – vörösvérsejt-koncentrátum

kizárólag az egyetem belső hálózatából elérhető Transzfúziós Regiszter 1996 óta működik az SE II. Gyermekgyógyászati Klinikán döntéstámogató és statisztikai funkciókkal a jogszabályban előírt valamennyi dokumentáció kiegészítéseként. Az adatfeltöltést a mindenkori transzfúziós nővér, illetve helyettese végzi. A Regiszter adat tartalma jelentősen meghaladja a transzfúziós naplót, illetve az OVSZ által kiállított számlákét, és rugalmassága révén több szempontú lekérdezéseket tesz lehetővé.

Az elmúlt három évben azonos, 6 hónapos időszakok (május közepe és november közepe) összehasonlítását tekintve (4. táblázat), az összes felhasználás kifejezett csökkenést mutat 2020-ban, amely évben a legjelentősebb volt a COVID-19-pandémia általi érintettség, jelentős hatást gyakorolva a betegellátás valamennyi területére [18, 19]. Az adatok 2021-ben csak részleges visszarendeződést mutatnak, utalva a COVID-19-pandémia későbbi hullámainak csökkenő, mégis kifejezett hatásaira.

Mindkét sejt készítmény esetében kisebb mértékű emelkedő tendencia észlelhető a nem irradiált készítmé-

nyek számában 2020-ban, amennyiben az irradiált és a nem irradiált készítmények aránya a kiindulási, gyakorlatilag kizárólagos értékről 7-szeres (vvs), illetve 5-szörös (thr) mértékűre csökkent. A változás hátterében kiemelt szerepe van a besugárzó készülék tartósabb meghibásodásának az OVSZ KMRVK-ban. Kifejezett változás azonban a 2021. május 14-től életbe lépett új indikációs kör a Hematológiai Osztály működését érintő logisztikai intézkedések hatására következett be, amelyekkel az arány mindkét készítményre 1 alá (0,8 a vvs és 0,7 a thr készítményeknél) csökkent, azaz a nem irradiált készítmények száma már meghaladta az irradiált készítményekét. A Klinika további két onkológiai osztályán az új ajánlásokhoz kapcsolódó intézkedések a vizsgált időszakban még nem kerültek bevezetésre, így ezeken az osztályokon gyakorlatilag valamennyi transzfúziót irradiált készítményekkel végeztek, ami további tartalékokra enged következtetni.

A közvetlen gazdasági hatást úgy becsültük, hogy a készítményenként 5000 Ft-os többletköltséget a készítményre vetítettük. Az idei év vizsgált félévének tekintében megvizsgáltuk utólag egyenként a megrendelt vérkészítményeket, hogy azoknál az MGYGYT 2021. áprilisi ajánlása szerint indikált lett volna-e az irradiáció, és milyen készítményt rendeltek. Az eredményeket az 5. táblázatban szemléltetjük, először külön csak a hematológiai osztály tekintetében, majd az egész klinikára vonatkozóan.

A hematológiai osztályon, ahol két évvel korábban minden vérkészítményt irradiáltan rendelünk, az új indikációk bevezetése után a beadott 526 vérkészítmény közül mindössze 45-nél (8,6%) állt fenn a besugarzás indikációja (5A táblázat). A teljes vérkészítmény-igényből 438-at (83%) az irányelvnek megfelelően irradiáció nélkül rendelünk, ezzel 2,2 millió Ft irradiációs költséget takarítottunk meg (egy évre vetítve ez kb. 4,4 millió Ft). 43 esetben (8,2%) fordult elő, hogy indikáció hiányában transzfundáltunk irradiált készítménnyel, ennek kapcsán további 0,2 millió Ft-os lehetséges megtakarítás mutatható ki. Egy alkalommal egy Hodgkin-lymphomában

5. táblázat. Az SE II. Gyermekgyógyászati Klinika vérkészítmény-felhasználása 2021. május 14. és november 13. között az irradiáció-indikáció szerinti csoportosításban

(A) Hematológiai osztály		Utólag ellenőrzött indikáció szerint		
		irradiáció indikált	irradiáció nem indikált	összesen
Beadott vérkészítmény (n)	irradiált	44	43	87
	nem-irradiált	1	438	439
	összesen	45	481	526

(B) Teljes klinika (hematológiai osztállyal együtt)		Utólag ellenőrzött indikáció szerint		
		irradiáció indikált	irradiáció nem indikált	összesen
Beadott vérkészítmény (n)	irradiált	91	363	454
	nem-irradiált	1	530	531
	összesen	92	893	985

szenvedő gyermek kapott nem irradiált készítményt, akinél ez indikált lett volna. A transzfúzió óta eltelt 3 hónapban ez a beteg teljes mértékben tünet- és panaszmentes maradt.

A teljes klinika vérkészítmény-felhasználásának túlnyomó többsége, mintegy 95%-a tartozik hemato-onkológiai betegekhez. Ezeket a gyermekeket időnként más osztályokon is transzfundálják, például a sebészeti vagy az intenzív osztályon, illetve ritkábban helyhiány miatt az anyaosztálytól eltérő profilú osztályokon. A legtöbb esetben az anyaosztály transzfúziós szokásjoga érvényesült, de voltak e tekintetben kivételek. A fentiek, illetve az *SB táblázat* alapján úgy becsüljük, hogy évente a klinikán kb. 8,4 millió Ft vérkészítmény irradiációs költség lenne megtakarítható az MGYGYT indikációk szigorú betartásával a két évvel korábbi gyakorlathoz képest. Adataink azt is mutatják, hogy a vizsgált fél éves időszakban a két (nem hematológiai) onkológiai osztályon együttvéve körülbelül 320 egység vérkészítmény irradiációja történt nem-indikált többletként, ez egy évre vetítve 3,2 millió Ft költség.

Megbeszélés

A jelen közlemény arra hoz magyarországi példát, hogy egy betegellátó szervezeti egység hogyan képes saját kezdeményezésre, nemzetközi adatokkal és példákkal alátámasztott módon változtatni a transzfuziológiai indikáción, példát adva ezzel a korszerű változások szélesebb körű elterjesztéséhez. A bemutatott adatok jól illusztrálják az irradiált vérkészítmény rendelés hazai gyakorlatát, amennyiben 2019-ben a II. sz. Gyermekgyógyászati Klinikán szinte kizárólag (40-szeres, ill. 389-szeres irradiált/nem-irradiált arány) irradiált vvs és thr készítményekkel történt szubsztitúció. A nem-irradiált vérkészítmények használata a klinikán már 2020-ban kisebb emelkedést mutatott. Ennek hátterében két fő oki tényező állhat. Egyrészt 2020 őszén két alkalommal is meghibásodott az OVSZ KMRVK vérkészítmény-sugarazó készüléke. Néhány héten át az irradiált készítményeket csak közel egy napos késéssel tudták biztosítani, mivel Szegedre kellett oda-vissza szállítást szervezni a besugárzáshoz. Ez alatt az időszak alatt már a fent ismertetett MGYGYT javaslathoz hasonló, szűkített indikációkat alkalmaztunk a II. Gyermekklinikán. Másrészt 2020-ban már megbeszélések témája volt az irradiáció, és a nem malignus hematológiai betegek általában már nem sugarazott készítményekkel transzfundáltak.

A hazai transzfúziós gyakorlat szabályait a mindenki által alapvető zsinórmértéknek tekintett, jogilag mód-szertani levélként besorolt Transzfúziós Szabályzat tartalmazza. Sajnos az anyag 2016-ban csak a 2008-as kiadás változatlan utánnyomásaként került publikálásra az OVSZ honlapján [17]. A szerkesztői és szakmai konzultáns bizottságok összetétele kevéssé teszi lehetővé, hogy a transzfuziológia klinikai területei is megfelelő terjedelmű és hangsúlyú képviselőt kapjanak az anyagban.

A jelen cikk témájával a 113 oldalas szabályzat kevesebb mint fél oldalban foglalkozik. Az indikációs felsorolás (*2. táblázat*) is igen szűkszavú. A hasonló nemzetközi anyagokhoz viszonyítva nem kellően részletezett felsorolás nem tartalmazza a modern hematológiai gyakorlat számos gyakori klinikai helyzetét. A „szerzett sejtes immundeficiencia” szerkezet ugyanakkor túl általános, kevés szakmai támpontot ad az indokolatlan irradiációk elkerüléséhez. Országos szinten jelentős segítség lenne az egységes döntéshozatalhoz ennek a témakörnek a kibővítése és aktualizációja a legújabb nemzetközi ajánlásokra figyelemmel.

Az 1996 óta szisztematikusan működtetett SHOT (Serious Hazards of Transfusion) adatok részletessége és precizitása hazai szemszögből minden képzeletet felülmúlva azt is tartalmazza, hogy irradiált készítmény indikációjának fennállása ellenére mikor nem kapott a beteg ilyen készítményt. Az ilyen típusú adatok legújabb elemzése során 784 beteget és 2809 vérkészítményt azonosítottak, amikor az irradiációs indikáció ellenére nem sikerült besugarazott készítményt adni. Egyetlen esetben sem alakult ki TA-GVHD. A legnagyobb hányadot a purin analógokkal kezelt betegek (365/784, 46%) képviselték, őket a Hodgkin-lymphomában szenvedők (192/784, 24%) követték, majd az alemtuzumabbal kezelték következtek (69/784, 9%) [10]. Az eredmények alátámasztják az LD hatékonyságát a TA-GVHD megelőzésében, és megkérdőjelezzik az egész életen át tartó Hodgkin-lymphoma indikációt. A korszerű és megbízható adatok hiányára utal, hogy a nemzetközi irányelvek ellentmondásosak ebben a tekintetben, Hollandiában például már a Hodgkin-lymphoma egyetlen stádiumában sem javasolnak irradiált készítményt [10]. A SHOT-adatok is alátámasztják, hogy kritikus sürgősségi esetekben racionális a hamarabb elérhető nem-irradiált készítmények választása a megmaradt, irradiációt előíró indikációs körökben is.

Az ionizáló sugárzással történő célzott nukleinsav-károsítás hatékony alternatíváját jelentik a patogén-redukciós (patogén-inaktivációs) eljárások. Ezek lényege, hogy hozzáadott anyaggal (psoralén, ill. riboflavin) és ultraibolya megvilágítással eliminálják elsődlegesen a jelen levő fertőző ágensek nukleinsav-tartalmát. Az eljárás nem elsődlegesen tervezett „mellékhatása” a készítményben esetlegesen jelen levő magas sejtek nukleinsav-tartalmának a károsítása is, amely az életképes lymphociták 5 logaritmus nagyságrendű eliminálását teszi lehetővé. Ezzel szükségtelessé válik a patogén-inaktivált készítmény irradiációja, amely képességet tartalmazza is az Intercept rendszer 2016-ban kiadott FDA engedélye [4]. A patogén-inaktiváció a jelenlegi gyakorlatban elsősorban a magasabb infekciókockázatot hordozó thr készítményeknél terjed, teszi szükségtelessé az irradiációt, de elképzelhető, hogy a jövőben a vvs-készítményeknél is elterjedve teljes mértékben kiváltja az ionizáló sugárzás sok szempontból körülményesebb alkalmazását [20].

Összefoglalva megállapítható, hogy a nemzetközi ajánlások alapján lehetséges az irradiált készítmény-indiká-

ciós kör racionális meghatározása, amely egyúttal csökkenti az ilyen speciális készítmények iránti igényt. Az újabb alkalmazott módosítások közül az LD szignifikáns mértékben csökkenti a TA-GVHD kockázatát, ugyanakkor a TA-GVHD megelőzésének jelenlegi elfogadott módszere az irradáció. Ezzel szemben a patogén redukciós eljárással kezelt készítmény esetében már elfogadott az irradáció szükségtelensége. A Hodgkin-lymphomában élethosszig alkalmazott irradációs készítmény indikáció nem evidenciaalapú, és várható az indikáció egyre kiterjedtebb módosítása, szűkítése. Az SE II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika Hematológiai Osztály jelen cikkben bemutatott tapasztalatai arra utalnak, hogy a korábbi gyakorlat biztonságosan racionalizálható, a vérkészítmény-irradáció indikációja hozzáigazítható a fejlett országok irányelveihez és gyakorlatához, és ez jelentős közvetlen költségmegtakarítást is jelent az ellátóhely számára. A bemutatott példához hasonlóan további szakmaspecifikus hazai ajánlások kidolgozása és a megújítandó Transzfúziós Szabállyal történő összehangolása lehet indokolt.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönettel tartoznak Ráczy Sylvania transzfúziós asszisztensnek (II. Gyermekgyógyászati Klinika) a vérkészítmény-felhasználással kapcsolatos adatok előkészítéséért és dr. Zsigmond-Soós Ildikónak (OVSZ) a szakmai tanácsokért.

Nyilatkozat: A kézirat más folyóiratban korábban nem jelent meg és más folyóiratba nem került beküldésre. Dr. Tordai Attila, levelező szerző nyilatkozik, hogy a *Hematológia-Transzfuziológia* szerzői útmutatóját elolvasta. *Érdekeltségek:* A közlemény megírása, a kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült, a szerzőknek érdekeltségeik nincsenek.

Anyagi támogatás: Tordai Attila kutatási támogatásban részesült az NKFI-től a K135757 és a 2020-1.1.6-JÖVŐ-2021-00010 pályázatok keretében.

Szerzői munkamegosztás: A transzfúzióra került készítményadatok összegyűjtését Erdélyi Dániel és Szabó Sándor végezte. Az adatok elemzését, az irodalmi áttekintést és a dolgozat megírását valamennyi szerző közösen végezte. A kéziratot valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Irodalom

- [1] Ruhl H, Bein G, Sachs UJ. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *Transfus Med Rev.* 2009; 23(1): 62–71.
- [2] Schroeder ML. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *Br J Haematol.* 2002; 117: 275–287.
- [3] Dwyre DM, Holland PV. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *Vox Sang.* 2008; 95: 85–93.
- [4] Bahar B, Tormey CA. Prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease with blood product irradiation: The Past, present, and future. *Arch Pathol Lab Med.* 2018 May; 142(5): 662–667.
- [5] Levine AM, Scadden DT, Zaia JA, Krishnan A. Hematologic aspects of HIV/AIDS. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2001: 463–478.
- [6] Manduzio P. Transfusion-associated graft-versus-host disease: A concise review. *Hematol Rep.* 2018 Nov 6; 10(4): 7724.
- [7] Wagner FF, Flegel WA. Transfusion-associated graft-versus-host disease: risk due to homozygous HLA haplotypes. *Transfusion* 1995; 35(4): 284–291.
- [8] Anand AJ, Dzik WH, Imam A, Sadrzadeh SM. Radiation-induced red cell damage: role of reactive oxygen species. *Transfusion* 1997; 37(2): 160–165.
- [9] Antosik A, Czubak K, Gajek A, Marczak A, Glowacki R, Borowczyk K, Zbikowska HM. Influence of pre-storage irradiation on the oxidative stress markers, membrane integrity, size and shape of the cold stored red blood cells. *Transfus Med Hemother.* 2015 May; 42(3): 140–148.
- [10] Elliot J, Narayan S, Poles D, Tuckley V, Bolton-Maggs PHB. Missed irradiation of cellular blood components for vulnerable patients: Insights from 10 years of SHOT data. *Transfusion* 2021 Feb; 61(2): 385–392.
- [11] OVSZ térítési díjak: <https://www.ovsz.hu/kozerdeku-adat/II-5> [Letöltve 2021. 12. 06.]
- [12] Williamson LM, Stainsby D, Jones H, Love E, Chapman CE, Navarrete C, Lucas G, Beatty C, Casbard A, Cohen H. The impact of universal leukodepletion of the blood supply on hemovigilance reports of posttransfusion purpura and transfusion associated graft-versus-host disease. *Transfusion* 2007; 47: 1455–1467.
- [13] Foukanelli T, Kerr P, Bolton-Maggs PHB, Cardigan R, Coles A, Gennery A, Jane D, Kumararatne D, Manson A, New HV, Torpey N. BCSH Committee. Guidelines on the use of irradiated blood components. *Br J Haematol.* 2020 Dec; 191(5): 704–724.
- [14] Canada Guidelines, 2018: Recommendations for use of irradiated blood components in Canada: A NAC and CCNMT Collaborative Initiative. https://nacblood.ca/resources/guidelines/downloads/Recommendations_Irradiated_Blood_Components.pdf [Letöltve 2021. 12. 06.]
- [15] Robert Weinstein MD. Red Blood Cell. *Transfusion. A Pocket Guide for the Clinician.* American Society of Hematology 2016. American guidelines. <https://www.hematology.org/-/media/hematology/files/education/clinicians/guidelines-quality/documents/redcellstxpocketguideweb2016.pdf> [Letöltve 2021. 12. 06.]
- [16] Német irányelv: Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten – Gesamtnovelle 2020. <https://www.bundesaeztekammer.de/aerzte/medizin-ethik/wissenschaftlicher-beirat/veroeffentlichungen/haemotherapie-transfusionsmedizin/querschnitt-leitlinie/> [Letöltve 2021. 12. 06.]
- [17] Transzfúziológiai Szabályzat: <https://www.ovsz.hu/hu/transzfuziologiai-szabalyzat> [Letöltve 2021. 12. 06.]
- [18] Szabó BG, Bobek I, Réti M, Gopcsa L, Mathiász D, Lakatos B, Bekő G, Pető M, Sinkó J, Mikala G, Kis Z. Az új típusú koronavírus okozta megbetegedés (COVID-19): összefoglaló hematológusoknak II. – a diagnosztika, terápia és prevenció lehetőségei. *Hematológia-Transzfuziológia* 2020; 53(2): 81–95.
- [19] Tordai A, Nagy S, Baróti-Tóth K, Marton I, Lázár M, Demeter J, Masszi T, Matusovits A. A SARS-CoV2-járvány hatása a hazai vérellátásra. *Hematológia-Transzfuziológia* 2020; 53(2): 96–105.
- [20] Kleinman S, Stassinopoulos A. Transfusion-associated graft-versus-host disease reexamined: potential for improved prevention using a universally applied intervention. *Transfusion* 2018 Nov; 58(11): 2545–2563.

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)