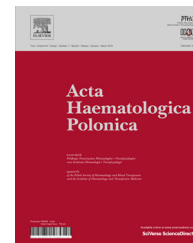




Contents lists available at ScienceDirect

Acta Haematologica Polonicajournal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem**Praca poglądowa/Review**

Koncentrat płytek krwi napromieniowany czy poddany redukcji biologicznych czynników chorobotwórczych – który składnik wybrać w celu profilaktyki przetoczeniowej choroby przeszczep-przeciw-gospodarzowi?



Irradiated platelet concentrate or platelet concentrate after pathogen reduction – what component to choose for transfusion-associated graft-versus-host disease prophylaxis?

Piotr Olbromski¹, Piotr Radziwon^{2,3,*}

¹ Oddział Ginekologiczno-Położniczy, Specjalistyczny Zakład Opieki Zdrowotnej nad Matką i Dzieckiem w Poznaniu, Kierownik: lek. med Adam Kujawa, Polska

² Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Białymstoku, Kierownik: prof. dr hab. n. med. Piotr Radziwon, Polska

³ Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Kierownik: prof. dr hab. n. med. Janusz Kłoczko, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 30.01.2016

Zaakceptowano: 13.04.2016

Dostępne online: 24.04.2016

Słowa kluczowe:

- TA-GVHD
- napromieniowanie
- redukcja biologicznych czynników chorobotwórczych
- koncentrat płytek krwi

Keywords:

- TA-GVHD
- Irradiation

A B S T R A C T

Attributable mortality due to transfusion-associated graft-versus-host disease (TA-GVHD) in contrary to the reaction occurring after transplantations has been estimated to be more than 95%. This type of reaction may occur not only in immunocompromised patients but also in patients without immune deficits. Because there is currently no available treatment for TA-GVHD and very high mortality the goal has been to reduce the likelihood of occurrence in recipients at risk of TA-GVHD. The removal of all lymphocytes from blood components is very difficult and highly impracticable. Much easier way to neutralize lymphocytes presents irreversible injury of their genetic material. It can be achieved by using ionizing irradiation (gamma- or X-ray) or pathogen reduction technologies (PRT). PRT use ultraviolet light with or without photosensitizers. Since PRT cause damage to nucleic acids, they also have potential to inactivate lymphocytes T, making them unable to proliferate, engraft and cause TA-GVHD. Transmission of infections, particularly those not routinely tested in blood components, presents still significant problem in spite of constant improvement of methods applied for donor qualification, blood testing and preparation techniques. PRT have a goal to minimize the risk of transfusion-related pathogen transmission. PRT are

* Adres do korespondencji: Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Białymstoku ul. Marii Skłodowskiej-Curie 23, 15-950 Białystok, Polska. Tel.: +48 857447002; fax: +48 857447133.

Adres email: piotr.radziwon@wp.pl (P. Radziwon).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2016.04.004>

0001-5814/© 2016 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved. All rights reserved.

- Pathogen reduction
- Platelet concentrate

equally effective in TA-GVHD prophylaxis as gamma irradiation and according to current guidelines may be applied alternatively. However PRT have advantage over gamma irradiation because they additionally decrease the risk of pathogen transmission via platelet concentrate transfusion and limit proinflammatory cytokine production as well as lymphocyte activation in blood components.

© 2016 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved. All rights reserved.

Wstęp

Poprzetoczeniowa choroba przeszczep-przeciw-biorcy (*Transfusion-Associated Graft-Versus-Host Disease*; TA-GVHD) jest rzadką, w ponad 95% śmiertelną reakcją poprzetoczeniową [1, 2]. TA-GVHD spowodowana jest wszczepieniem się leukocytów dawcy zawartych w przetaczanych składnikach krwi w organizm biorcy a następnie ich klonalnym rozrostem z następczym niszczeniem tkanek gospodarza [2, 3]. Choroba rozwija się na skutek niemożności rozwinięcia przez organizm biorcy odpowiedzi immunologicznej przeciw leukocytom dawcy obecnym w przetaczanych składnikach krwi. Tego typu reakcja może wystąpić u pacjentów zarówno z upośledzoną odpornością, jak i z całkowicie sprawnym układem immunologicznym [4]. W związku z brakiem skutecznych metod leczenia TA-GVHD i bardzo wysoką śmiertelnością niezwykle istotne jest stosowanie profilaktyki u biorców szczególnie narażonych na wystąpienie tej reakcji. Celem profilaktyki jest zapobieganie proliferacji przetoczonych limfocytów dawcy, poprzez zniszczenie ich aktywności mitotycznej.

Patogeneza TA-GVHD

Wszystkie komórkowe składniki krwi zawierają limfocyty. Po przetoczeniu układ odpornościowy biorcy krwi niszczy limfocyty dawcy. Nie następuje to jednak od razu, dlatego u pacjentów z całkowicie sprawnym układem odpornościowym nawet po kilku dniach po przetoczeniu można wykryć limfocyty dawcy w krwi obwodowej (mikrochimerizm) [5]. Kluczowe dla rozwoju choroby jest wszczepienie się limfocytów dawcy w organizmie biorcy i ich dalsza proliferacja [1].

Czynniki i grupy ryzyka wystąpienia TA-GVHD

Przetaczanie komórkowych składników krwi zawierających żywe limfocyty jest obarczone ryzykiem TA-GVHD [1, 2]. Uważa się, że liczba $1-8 \times 10^4$ limfocytów/kg masy ciała biorcy przetoczonych do organizmu gospodarza jest wystarczająca do rozwoju TA-GVHD [6, 7]. Ponadto wykazano, że przetoczenia składników krótko przechowywanych (do 3. doby) wiążą się z większym ryzykiem rozwoju TA-GVHD niż składników przechowywanych powyżej 7 dni [2]. Największym ryzykiem TA-GVHD obarczone są przetoczenia koncentratów granulocytarnych, ponieważ zawierają duże ilości limfocytów.

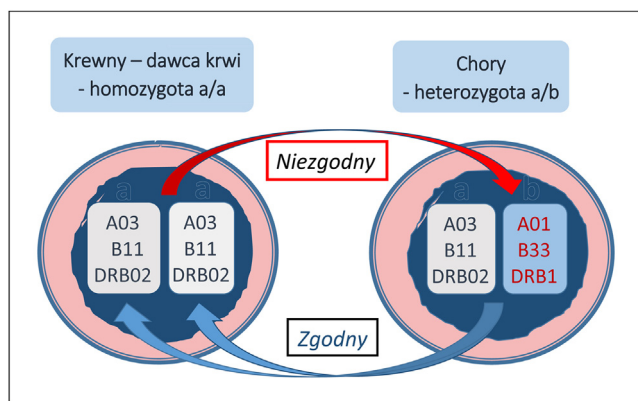
Reakcja TA-GVHD zachodzi wtedy, gdy spełnione są trzy warunki [1, 2]:

- 1) przetoczony składnik krwi zawiera żywe immunologicznie kompetentne leukocyty;
- 2) leukocyty obecne w składniku krwi i komórki biorcy różnią się pod względem antygenów HLA i antygeny gospodarza zostają rozpoznane jako obce przez leukocyty dawcy;
- 3) układ immunologiczny gospodarza jest niezdolny (niewydolność układu lub podobieństwo antygenowe biorcy i dawcy) do rozpoznania i wytworzenia reakcji przeciw przetoczonym komórkom;

Komórkowe składniki krwi, nawet te poddane leukoredukcji zawierają żywe immunokompetentne leukocyty dawcy. Decydujące znaczenie dla rozwoju TA-GvHD ma wydolność układu immunologicznego biorcy w rozpoznaniu i eliminowaniu limfocytów dawcy [8]. W przypadku istnienia zaburzeń eliminacji limfocytów dawcy z organizmu biorcy może dojść do proliferacji klonalnej komórek CD4+ i CD8+ dawcy sprzyjających rozwojowi TA-GvHD [1, 8]. Wyróżnia się pierwotne (wrodzone) oraz wtórne (w przebiegu chorób lub/i leczenia immunosupresyjnego) upośledzenie odpowiedzi układu odpornościowego. Allogeniczne limfocyty mogą uniknąć rozpoznania i eliminacji także wtedy, gdy istnieje podobieństwo antygenowe komórek dawcy i biorcy utrudniające lub umożliwiające komórkom biorcy identyfikację komórek dawcy jako „obcych” [2, 4, 9]. W szczególnych okolicznościach, kiedy dawca jest homozygotą dla układu HLA klasy I względem haplotypu biorcy, możliwe jest niewykrycie allogenicznych limfocytów przez układ odpornościowy biorcy (Ryc. 1) [1]. Prawdopodobieństwo wystąpienia takiej sytuacji jest relatywnie wysokie w społeczeństwach o małym stopniu różnicowania genów kodujących antygeny HLA, takich jak na przykład społeczeństwo japońskie [4, 9]. Ryzyko zwiększa się również w przypadku przetoczeń od osób blisko spokrewnionych (w szczególności pokrewieństwa drugiego stopnia wobec biorcy) lub KKP dobieranych pod względem zgodności antygenów HLA [10]. Grupy chorych z podwyższonym ryzykiem wystąpienia TA-GVHD przedstawia tabela I [11].

Objawy TA-GVHD

Przebieg choroby jest różny u dorosłych i noworodków. U dorosłych pierwsze objawy pojawiają się około 10. doby po przetoczeniu krwi, a zgon następuje najczęściej około 3. tygodnia po przetoczeniu. Natomiast u noworodków pierwsze objawy pojawiają się około 28. dnia po transfuzji, a zgon około 51. dnia po transfuzji [1]. TA-GVHD rozpoczyna się gorączką powyżej 38°C. Bardzo szybko występują zmiany



Ryc. 1 – Niezgodność antygenów układu HLA występująca w przypadku przetoczeń składników krwi otrzymanych od biorców spokrewnionych z dawcą lub składników krwi dobieranych w układzie HLA (np. w przypadku oporności na przetaczane płytki krwi) stwarzająca ryzyko wystąpienia TA-GVHD. Gdy komórki dawcy są homozygotą w stosunku do jednego z haplotypów biorcy, to komórki biorcy nie są w stanie rozpoznać ich jako obce i odrzucić. Komórki dawcy natomiast rozpoznają drugi haplotyp na komórkach biorcy i wywołują chorobę przeszczep-przeciw-gospodarzowi

Fig. 1 – Incompatibility of HLA antigens occurring in transfusions of blood components harvested from donors related to recipients or blood components compatible in HLA system (e.g. transfused in platelet refractoriness cases) presenting TA-GVHD risk. If donor cells are homozygotes to one of the recipients haplotypes recipient's immune cells are not able to classify donor cells as alien and neutralize them, whereas donor cells recognize the second haplotype on recipient cells and develop graft-versus-host disease

skórne. Na tułowiu pacjenta pojawia się rumień, który rozszerza się na kończyny górne i dolne. Bardzo często zmiany skórne ewoluują w wysypkę o charakterze grudkowo-plamistym. Ciężki przebieg postaci skórnej charakteryzuje się zmianami pęcherzowymi, a nawet pęcherzami krwotocznymi [2, 8]. Występujące zmiany skórne są skutkiem wakuolizacji komórek warstwy podstawnej naskórka z naciekami komórek jednojądrzastych pochodzących od dawcy składnika i degradacją komórek warstwy podstawnej skóry biorcy. Mogą się też tworzyć pęcherze i owrzodzenia skóry. Nacieki komórek jednojądrzastych występują również w innych tkankach biorcy. W ich wyniku dochodzi do zajęcia procesem chorobowym drobnych przewodów żółciowych. Skutkuje to ich obturacją i wystąpieniem cholestazy z żółtaczką [2, 8]. Do wyżej opisanych objawów dołączają objawy żołądkowo-jelitowe w postaci zaburzeń łaknienia, nudności, wymiotów oraz wodnisto-krwistej biegunki [2, 8, 12]. Powyższe objawy są bardzo podobne do objawów GVHD związanego z przeszczepieniem szpiku. Wynika to z podobieństwa w patogenie tych chorób. Istnieje jednak jedna zasadnicza różnica. Ze względu na to, że po przeszczepieniu szpik kostny biorcy zastąpiony jest szpikiem kostnym dawcy GVHD, nie obejmuje szpiku kostnego. Natomiast w TA-GVHD w szpiku stwierdza się naciekanie limfocytów dawcy podobne do reszty tkanek.

Tabela I – Grupy ryzyka, w których należy stosować profilaktykę TA-GVHD [10]
Table I – Risk groups where TA-GVHD prophylaxis has to be applied [10]

Grupa ryzyka	
1.	Biorcy składników krwi otrzymanych od dawców spokrewnionych z biorcą (I i II stopień pokrewieństwa).
2.	Biorcy składników krwi zgodnych w układzie HLA.
3.	Biorcy z niewydolnością układu immunologicznego (szczególnie z zespołem dużego niedoboru limfocytów T) (zespół Wiskotta i Aldricha, choroba Leinera).
4.	Biorcy koncentratów granulocytów.
5.	Płody poddane przetoczeniom wewnątrzmacicznym i noworodki poddane przetoczeniom wymiennym. Wcześniaki i noworodki z niską urodzeniową masą ciała (<1300 g)
6.	Biorcy allogenicznego przeszczepu komórek krwiotwórczych – od rozpoczęcia kondycjonującej chemio- i/lub radioterapii aż do chwili zakończenia profilaktyki GVHD związanej z przeszczepieniem, zwykle przez ok. 6 miesięcy po przeszczepieniu lub do uzyskania liczby limfocytów we krwi powyżej $10^9/l$.
7.	Biorcy z przewlekłą GVHD.
8.	Biorcy składników krwi w trakcie leczenia immunosupresyjnego.
9.	Biorcy składników krwi będący dawcami szpiku lub komórek krwiotwórczych pobieranych z krwi obwodowej – do siedmiu dni przed pobraniem materiału do przeszczepu oraz w dniu pobierania.
10.	Chorzy zakwalifikowani do przeszczepu autologicznego komórek krwiotwórczych - w trakcie pobierania materiału do przeszczepu, jak i do 7 dni przed pobraniem.
11.	Biorcy autologicznego przeszczepu szpiku lub komórek krwiotwórczych pobranych z krwi obwodowej – od momentu rozpoczęcia chemio-/radioterapii kondycjonującej do 3 miesięcy (do 6 miesięcy, jeżeli było wykonane napromieniowanie całego ciała) po przeszczepieniu.
12.	Chorzy na chorobę Hodgkina.
13.	Chorzy leczeni analogami puryn (np. fludarabina, kładrybina, deoxycoformicina) lub antagonistami puryn (np. bendamustyna, clofarabina).
14.	Chorzy przyjmujący alemtuzumab (anty-CD52).

Dochodzi aplazji/hipoplazji szpiku, a w efekcie pancytopenii [2]. Zajęcie szpiku kostnego decyduje o dużo cięższym przebiegu choroby i bardzo złym rokowaniu. Poważnym problemem klinicznym jest neutropenia i związana z nią podatność na infekcje, które przebiegają bardzo dynamicznie i znacząco przyczyniają się do wysokiej śmiertelności [12]. Przyczyną zgonu w przebiegu TA-GVHD może być również krwotok [2]. W obrazie mikroskopowym bioptatu szpiku obserwuje się ubogokomórkowy lub aplastyczny szpik z naciekiem limfocytarnym i oznakami hemofagocytozy [8].

Rozpoznanie TA-GVHD

W badaniach laboratoryjnych w surowicy krwi stwierdza się podwyższone stężenie bilirubiny i zwiększoną aktywność aminotransferaz, w badaniach histopatologicznych wycinków skóry stwierdza się obecność wodniczek w warstwie podstawnej naskórka i nacieki limfocytarne. Limfocyty T dawcy w organizmie biorcy (skóra, szpik, wątroba) można wykryć,

stosując typowanie HLA, analizę cytogenetyczną lub genetyczny odcisk palca [10] oraz analizę sekwencji DNA (...). W celu zdiagnozowania TA-GVHD należy potwierdzić (badaniami cytogenetycznymi) wszczępienie się limfocytów dawcy w organizm biorcy, a więc występowanie chimeryzmu komórek układu odpornościowego. Badaniami uzupełniającymi diagnostykę są: biopsja szpiku i biopsja wątroby [11]. Przekonującym dowodem obecności TA-GVHD jest wykrycie w badaniu histologicznym nacieków limfocytarnych w skórze oraz licznych zmian komórkowych, takich jak zwyrodnienie komórek warstwy skóry właściwej, dyskeratozy czy hyperkeratozy. Na podstawie biopsji nie można jednak rozpoznać TA-GVHD. Stwierdzenie wszczępienia allogenicznym limfocytów, które nie powoduje żadnych objawów klinicznych, nie uprawnia do rozpoznania TA-GVHD. Obecność limfocytów dawcy współistniejąca z określonym obrazem klinicznym jest podstawą rozpoznania TA-GVHD [1, 10, 12].

Leczenie TA-GVHD

Schematy leczenia stosowane u chorych na GVHD związanym z przeszczepem szpiku kostnego nie sprawdzają się w leczeniu TA-GVHD. Na bardzo wysoką śmiertelność nie ma wpływu ani czas rozpoznania choroby, ani rozpoczęcia terapii. Brak skutecznej metody leczenia TA-GVHD wskazuje na konieczność stosowania profilaktyki. Niezbędne jest skuteczne identyfikowanie pacjentów o podwyższonym ryzyku i przetaczanie im tylko składników krwi poddanych procedurom ograniczającym możliwość wystąpienia TA-GVHD [13].

Sposoby zapobiegania TA-GVHD

Rutynowo stosowane filtry nawet najnowszej generacji przeznaczone do usuwania leukocytów z komórkowych składników krwi nie zabezpieczają przed ryzykiem rozwinięcia TA-GVHD (w ubogoleukocytarnych składnikach krwi nadal może pozostawać do 1×10^6 leukocytów). Wystąpieniu TA-GVHD zapobiegają procedury uszkadzające materiał genetyczny limfocytów dawcy.

Naświetlanie promieniowaniem jonizującym KKP

Dawka promieniowania musi być tak dobrana, aby nie zaburzała funkcji płytek krwi i granulocytów, a jednocześnie zapobiegała proliferacji limfocytów. Rekomendowane wartości stosowanego promieniowania wahają się między 25 a 50 Gy. Najszerzej stosowaną metodą naświetlania składników krwi jest stosowanie promieniowania gamma, którego źródłem jest izotop promieniotwórczy. Alternatywą jest użycie promieniowania X emitowanego przez lampę rentgenowską.

Wpływ promieniowania jonizującego na funkcje płytek krwi

Promieniowanie jonizujące w dawce stosowanej w profilaktyce TA-GVHD (20–50 Gy) nie ma istotnego wpływu na funkcje

płytek krwi i na jakość koncentratów krwinek płytkowych krwi przechowywanych 7 dni niezależnie, czy zostały napromieniowane w 1 dobie, czy w 5 dobie przechowywania. KKP mogą być naświetlone (jednorazowo) przez cały okres przechowywania [14–16].

Promienie jonizujące a ryzyko przeniesienia zakażenia przez przetaczane KKP

KKP przechowywane są w temp 20–24°C, co może sprzyjać wzrostowi bakterii wewnątrz tych składników. Zanieczyszczenia biologiczne KKP mogą wynikać z czynnej infekcji dawcy lub nieprawidłowości technicznych podczas pobierania lub preparatyki krwi. Obecnie stosowane w profilaktyce TA-GVHD dawki promieniowania jonizującego (25–50 Gy) nie mają istotnego wpływu na rozwój bakterii w KKP i nie zmniejszają ryzyka przeniesienia zakażenia po przetoczeniu KKP [17].

Metody redukcji biologicznych czynników chorobotwórczych i mechanizm ich działania

Metody redukcji biologicznych czynników chorobotwórczych (PRT) oparte są na procesie fotoinaktywacji promieniami UV z wykorzystaniem związków fotouczulających [2, 8]. Wyróżnia się metody fotodynamiczne i fotochemiczne. Podczas procesu redukcji biologicznych czynników chorobotwórczych uszkodzeniu ulegają nie tylko drobnoustroje, takie jak wirusy bakterie i pierwotniaki, ale również dochodzi do inaktywacji limfocytów T, przez co stają się one niezdolne do proliferacji i powodowania TA-GVHD [18–20].

Metody fotodynamiczne

Metoda z zastosowaniem ryboflawiny (System Mirasol)

W obecności egzogennej ryboflawiny (witamina B₂) pod wpływem promieniowania UV-A, UV-B (265–370 nm) o mocy 6,2 J/cm² zachodzi proces utleniania guaniny i degeneracji kwasów nukleinowych. Ponadto w procesie PRT z użyciem ryboflawiny i fotoinaktywacji ograniczona zostaje produkcja cytokin IL-1, IL-2, TNF α oraz produkcja alloprzeciwciał. Procedura redukcji biologicznych czynników chorobotwórczych z użyciem ryboflawiny nie zmniejsza odzysku płytek krwi po przetoczeniu i nie ma istotnego wpływu na pH, metabolizm oraz liczbę płytek krwi podczas przechowywania [21, 22]. Pod wpływem promieniowania UV ryboflawina rozpada się na 4 różne produkty. Zarówno ryboflawina, jak i produkty jej rozpadu, naturalnie występują we krwi ludzkiej, dlatego nie ma potrzeby usuwania ich z KKP [23]. Metoda ta stosowana jest do redukcji biologicznych czynników chorobotwórczych w KKP i w osoczu.

Metoda z wykorzystaniem promieniowania UV-C

KKP naświetlane jest promieniami UV-C o długości fal 254 nm i mocy 0,2 J/cm². W naświetlonych składnikach dochodzi do dimeryzacji tyminy, co zaburza proces transkrypcji i elongacji DNA [20, 24]. Metoda ta jest obecnie w II fazie badań klinicznych.

Tabela II – Zalety i wady metod profilaktyki TA-GVHD stosowanych w koncentratkach płytek krwi [32]
Table II – Advantages and disadvantages of methods for TA-GVHD prophylaxis used in platelet concentrates [32]

	napromieniowanie promieniami jonizującymi	redukcja biologicznych czynników chorobotwórczych
Zalety		
Skuteczność w zapobieganiu TA-GVHD	+	+
Skuteczność w obniżaniu ryzyka przeniesienia zakażenia wirusowego, bakteryjnego, pierwotniakowego	-	+
Wydłużenie terminu ważności KKP	-	+
Hamowanie uwalniania cytokin	-	+
Wady		
Zmniejszenie liczby płytek krwi w składniku	-	+/-**
Aktywacja płytek krwi	-	+/-**
Koszt procedury	Niższy	Wyższy

* polskie wytyczne jeszcze nie pozwalają na wydłużenie terminu ważności
 ** w zależności od zastosowanej metody

Metody fotochemiczne

Metoda z zastosowaniem syntetycznego psoralenu – chlorowodoru amotosalenu (System Intercept)

Dodany do KKP chlorowodorek amotosalenu pod wpływem promieniowania UV-A (320–400 nm) o mocy 3 J/cm² wiąże się nieodwracalnie z kwasami nukleinowymi. Po naświetleniu w ciągu 4–16 godzin metodą adsorpcji usuwa się dodany psoralen i jego metabolity ze składnika. Metoda ta wpływa na funkcję mitochondriów płytek krwi. Na skutek tego zaburzony jest proces fosforylacji oksydacyjnej i wzrasta intensywność glikolizy beztlenowej. W wyniku tych procesów zmniejsza się pH oraz stężenie glukozy i ATP w płytkach krwi [25, 26]. Wzrasta również poziom uwolnionych cytokin zapalnych. W KKP poddanych PRT metodą Intercept dochodzi też do spadku liczby płytek krwi, które wynikają z konieczności usunięcia substancji czynnej ze składnika [26]. Ze względu na istotny spadek liczby krwinek płytkowych w składnikach poddanych PRT zaleca się, aby składniki te miały wyjściowo wyższą liczbę płytek krwi – $3,4 \times 10^{11}$, aby po redukcji osiągnąć $3,0 \times 10^{11}$. Chlorowodorek amotosalenu i jego metabolity zostają w większości usunięte ze składników poddanych redukcji biologicznych czynników chorobotwórczych. Pozostająca jego niewielka ilość nie ma jednak toksycznego ani karcynogennego wpływu na organizm ludzki [23]. System ten stosowany jest zarówno do redukcji biologicznych czynników chorobotwórczych w osoczu, jak w KKP.

Metody redukcji biologicznych czynników chorobotwórczych we krwi pełnej czy KKCz są jeszcze w fazie badań i w odniesieniu do tych składników krwi nadal jedyną metodą profilaktyki GVHD pozostaje napromieniowanie.

Podsumowanie

Pomimo udoskonalenia metod kwalifikacji dawców, badania pobranej krwi oraz metod jej preparatyki, przeniesienie zakażeń, szczególnie tych, których markery nie są rutynowo badane w składnikach krwi (min. bakterie, pierwotniaki, wirus opryszczki, wirus Zachodniego Nilu, wirus cytomegalii,

wirus Denga, parwowirus B19), podczas leczenia składnikami krwi pozostaje istotnym problemem klinicznym. Metody redukcji biologicznych czynników chorobotwórczych mają na celu zminimalizowanie ryzyka przeniesienia zakażeń podczas leczenia składnikami krwi. W trakcie procedury PRT dochodzi do degradacji materiału genetycznego biologicznych czynników chorobotwórczych obecnych w składnikach krwi, a także uszkodzenia zdolności do proliferacji leukocytów w nich obecnych. Dzięki ograniczeniu wytwarzania cytokin prozapalnych oraz zniszczeniu zdolności proliferacyjnej limfocytów T dawcy metody PRT skutecznie zapobiegają wystąpieniu TA-GVHD u biorcy KKP [20, 27, 28].

Podsumowując, niektóre z metod redukcji biologicznych czynników chorobotwórczych są również skuteczne w profilaktyce TA-GVHD, jak napromieniowanie promieniami jonizującymi, i zgodnie z obowiązującymi wytycznymi można je stosować zamiennie [29, 30]. Redukcja biologicznych czynników chorobotwórczych ma jednak przewagę nad promieniowaniem jonizującym, ponieważ dodatkowo zmniejsza ryzyko przeniesienia poprzez przetoczenie KKP zakażenia biologicznymi czynnikami chorobotwórczymi, w tym bakterii, wirusów i pierwotniaków, a także hamuje syntezę większości prozapalnych cytokin oraz aktywację limfocytów T w składnikach krwi (Tab. II). Z tych względów KKP po redukcji biologicznych czynników chorobotwórczych jest bezpieczniejszy dla biorcy niż KKP napromieniowany i jako taki powinien być wybierany do przetoczeń w pierwszej kolejności. KKP po PRT nie różnią się klinicznie od nieinaktywowanych i należy je przetaczać zgodnie ze standardową praktyką stosowania tych składników krwi w krwiolecznictwie [31]. Napromieniowanie KKP po PRT nie ma już istotnego wpływu na zmniejszenie ryzyka wystąpienia TA-GVHD i niepotrzebnie podwyższa koszt KKP, nie ma również wpływu na stan funkcjonalny płytek krwi.

Wkład autorów/Authors' contributions

PO – koncepcja pracy, przygotowanie pracy, przygotowanie literatury. PR – koncepcja pracy, przygotowanie pracy.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Rühl H, Bein G, Sachs UJ. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *Transfus Med Rev* 2009;23:62–71.
- [2] Dwyre DM, Holland PV. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *Vox Sang* 2008;95:85–93.
- [3] Nishimura M, Uchida S, Mitsunaga S, Yahagi Y, Nakajima K, Tadokoro K, et al. Characterization of T-Cell Clones Derived From Peripheral Blood Lymphocytes of a Patient With Transfusion-Associated Graft-Versus-Host Disease: Fas-Mediated Killing by CD4⁺ and CD8⁺ Cytotoxic T-Cell Clones and Tumor Necrosis Factor b Production by CD4⁺ T-Cell Clones. *Blood* 1997;89:1440–1445.
- [4] Wagner FFFW, Flegel WA. Transfusion-associated graft-versus-host disease: risk due to homozygous HLA haplotypes. *Transfusion* 1995;35:284–291.
- [5] Utter GH, Reed WF, Lee TH, Busch MP. Transfusion-associated microchimerism. *Vox Sang* 2007;93:188–195.
- [6] Crowley JP, Skrabut EM, Valeri CR. Immunocompetent lymphocytes in previously frozen washed red cells. *Vox Sang* 1974;26:513–517.
- [7] Holland PV. Transfusion Associated Graft-Versus-Host Disease. W: Prevention using irradiated blood products. Current concepts in transfusion therapy. Arlington, VA: American Association of Blood Banks; 1985.
- [8] Schroeder ML. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2002;117:275–287.
- [9] Shivdasani RA, Haluska FG, Dock NL, Dover JS, Kineke EJ, Anderson KC. Brief report: graft versus-host disease associated with transfusion of blood from unrelated HLA-homozygous donors. *N Engl J Med* 1993;328:766–770.
- [10] Poglód R. Poprzetoczeniowa choroba-przeszczep przeciw gospodarzowi. *Acta Haematol Pol* 2009;40:425–434.
- [11] Radziwon P. Potransfuzyjna choroba przeszczep przeciw gospodarzowi. *Onkologia po dyplomie* 2015;5:2–7.
- [12] Juji T, Nishimura M, Watanabe Y, Uchida S, Okazaki H, Tadokoro K. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *ISBT Science Series* 2009;4:236–240.
- [13] King KE, Ness PM. How do we prevent transfusion-associated graft-versus-host disease in children? *Transfusion* 2011;51:916–920.
- [14] Tynngård N, Studer M, Lindahl TL, Trinks M, Berlin G. The effect of gamma irradiation on the quality of apheresis platelets during storage for 7 days. *Transfusion* 2008;48:1669–1675.
- [15] Van der Meer PF, Pietersz RN. Gamma irradiation does not affect 7-day storage of platelet concentrates. *Vox Sang* 2005;89:97–99.
- [16] Zhu M, Xu W, Wang BL, Su H. Hemostatic function and transfusion efficacy of apheresis platelet concentrates treated with gamma irradiation in use for thrombocytopenic patients. *Transfus Med Hemother* 2014;41:189–196.
- [17] Huston BM, Brecher ME, Bandarenko N. Lack of efficacy for conventional gamma irradiation of platelet concentrates to abrogate bacterial growth. *Am J Clin Pathol* 1998;109:743–747.
- [18] Marschner S, Fast LD, Baldwin 3rd WM, Slichter SJ, Goodrich RP. White blood cell inactivation after treatment with riboflavin and ultraviolet light. *Transfusion* 2010;50:2489–2498.
- [19] AuBuchon JP. Update on the status of pathogen inactivation methods. *ISBT Science Series* 2011;6:181–188.
- [20] Pohler P, Müller M, Winkler C, Schaudien D, Sewald K, Müller TH, et al. Pathogen reduction by ultraviolet C light effectively inactivates human white blood cells in platelet products. *Transfusion* 2015;55:337–347.
- [21] Antic A, Stanojkovic Z, Jelic M, Stanojkovic M. Clinical efficacy of „buffy coat” platelets Treated with riboflavin and ultraviolet light (Mirasol PRT system). *Vox Sang* 2011;101(supl. 1):178.
- [22] Picker SM, Schneider V, Outianskaia L, Gathof BS. Cell viability during platelet storage in correlation to cellular metabolism after different pathogen reduction technologies. *Transfusion* 2009;49:2311–2318.
- [23] McCullough J. A new paradigm for preventing transfusion –transmitted infections. *Am J Pathol* 2007;128:945–955.
- [24] Kneuver-Hopf J, Gravemann U, Lambrecht B, Mueller TH, Seltsam A. UVC treatment of platelet concentrates in the theraflex UV-platelets system only slightly affects disulfide bonds on platelet proteins. *Vox Sang* 2011;101(supl. 1):179.
- [25] Gathof BS, Tauszig ME, Picker SM. Pathogen inactivation/reduction of platelet concentrates: turning theory into practice. *Vox Sang* 2010;5:114–119.
- [26] Castrillo Fernandez A, Arcas Otero C, Rodrigez Calvo MI. Pathogen reduction treatment using amotosalen and ultraviolet-A light: process control. *Vox Sang* 2011;101(supl. 1):178–179.
- [27] Fast LD, Nevala M, Tavares J, Reddy HL, Goodrich RP, Marschner S. Treatment of whole blood with riboflavin plus ultraviolet light, an alternative to gamma irradiation in the prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease? *Transfusion* 2013;53:373–381.
- [28] Grass JA, Wafa T, Reames A, Wages D, Corash L, Ferrara JLM, et al. Prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease by photochemical treatment. *Blood* 1999;93:3140–3147.
- [29] Korsak J, Baranowski W, Jung A, et al., eds. Wydanie II, Wytyczne w zakresie leczenia krwi i jej składnikami oraz produktami krwiopochodnymi w podmiotach leczniczych Praca zbiorowa, Warszawa: Wojskowy Instytut Medyczny; 2014.
- [30] Łętowska M, red. Wydanie III, Medyczne zasady pobierania krwi oddzielania jej składników i wydawania obowiązujące w jednostkach organizacyjnych publicznej służby krwi, Warszawa: IHiT; 2014.
- [31] Mazur A, Rabenda N, Król D, Drybańska B, Dyląg S. Fotoinaktywacja jako metoda zwiększająca bezpieczeństwo koncentratów krwinek płytkowych. *Ann Acad Med Siles* 2012;66:24–27.
- [32] Fast LD. Developments in the prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease. *BJH* 2012;158:563–568.