

**הנחייה קלינית של האיגוד הישראלי האיגוד הישראלי לניאונטולוגיה והאיגוד
להמטולוגיה ילדים**

טיפול בטסיות דם בילודים

מחברי הנייר :

ד"ר שרגא אבינר
פרופ. חנה תמרי
פרופ. גילי קנת
ד"ר שושנה רבל-וילק
פרופ. שאול דולברג
ד"ר ציפי שטראוס
ד"ר ורד יהלום

תאריך : דצמבר 2014

א. מבוא

טרומבוציטופניה היא תופעה שכיחה בפגים וחלק ניכר מהם מטופל בעירוי טסיות דם מונע, במטרה למנוע דימומים ונזק בלתי הפיך בעיקר לרקמת המוח. בעבודות רבות כולל אחת בארץ נמצאה שונות נכרת במדיניות הטיפול במחלקות שונות, הן בסוגי התכשירים הניתנים והן ברמת הסף לעירוי הטסיות במצבים קליניים שונים. שונות זו נובעת בחלקה מהעדר המלצות מבוססות עובדות בספרות, כשרוב ההמלצות מבוססות על דעות המומחים וניסיונם. מטרת ההנחיות הנוכחיות היא להתוות קווים מנחים לטיפול בטרומבוציטופניה בילודים במועד ופגים על פי הידע וההמלצות העדכניות בספרות תוך התאמה לתנאים בארץ. המלצות אלו גובשו באיגוד הנאונטולוגי במשותף עם האיגוד להמטולוגיה/אונקולוגיה ילדים.

ב. רקע מדעי

טרומבוציטופניה היא הפרעה ההמטולוגית השכיחה ביותר בתקופה הנאונטלית ושיעורה מגיע ל 20-35%. בכ-70% מהם הטרומבוציטופניה קלה עד בינונית ונעה בטווח של 50- $150 \times 10^9/L$, ובכ-25% מתוכם ספירת הטסיות נמוכה מ- $50 \times 10^9/L$. תופעה זו רווחת אף יותר בפגים, עם שיעור של כ-75% בפגים שמשקלם נמוך מ-1000 גר' ועד 85-90% בפגים שמשקלם נמוך מ-750 גרם¹. חלק גדול מהילודים מטופלים בעירוי טסיות מונע, במטרה להוריד את הסיכון לדימומים חמורים. עם זאת, עצם מניעת הדימומים עלי ידי עירוי טסיות וכן ערכי ספירת הטסיות שבהם מקובל להתחיל טיפול בעירוי טסיות במצבים השונים, שנויים במחלוקת.² בנוסף, טווח ערכי הטסיות בילודים במועד ובפגים שונה זה מזה, ושניהם שונים מזה שבמבוגרים.³ תופעות הלוואי של עירוי טסיות, לעומת זאת, אינם מוטלים בספק וכוללים זיהומים חיידקיים ולא חיידקיים, alloimmunization, עליית חום, המוליזה, תגובה אלרגית, נזק ריאתי שבעקבות עירוי (TRALI) ונזק מעי שבעקבות עירוי.⁴ מספר עבודות הראו עליה בתחלואה ובתמותה הנמצאות בתלות במספר עירוי הטסיות⁵ ואולי אף קשר סיבתי לפחות חלקי בין התמותה ומספר מנות הטסיות שנתנו.⁶ מסיבות אלה קיימת נטייה להפחית את עירוי הטסיות בפרט ומוצרי הדם ככלל. מספר גופים בעולם עסקו בגיבוש הנחיות למתן טסיות בילודים במועד ופגים במטרה להגביר מודעות הצוותים המטפלים, למנוע טיפול ביתר או תת טיפול בטסיות ולהוות סטנדרט של טפול מקובל.⁷⁻¹⁰ עקב מיעוטן של עבודות מבוקרות היטב, רב ההנחיות מבוססות על חוות

דעת מומחים ולא על ממצאיהן של נתונים מוכחים. כמו כן הסף לעירוי טסיות מונע גבוה יותר בהנחיות בארה"ב ובקנדה מאשר בהנחיות שנכתבו באירופה.¹¹

ג. סוג תכשירי הטסיות הקיימים:

1. בארץ קיימים שני סוגי תכשירים השונים זה מזה בדרך ההפקה שלהם.
 - א) תכשיר הטסיות השגרתית המתקבל משירותי הדם של מד"א מופק בשיטת platelet rich plasma (PRP) ממנת דם מלא של תורם אחד.
 - ב) הפרדת טסיות מדם תורם באמצעות apheresis מתבצעת בבתי החולים הגדולים ובשירותי הדם של מד"א. בשיטה זו ניתן להפיק מתורם יחיד (single donor platelet [SDP]) מנת טסיות שוות ערך ל-6-12 מנות טסיות המופקות מ-6-12 תורמי דם מלא שונים.כל התכשירים נבדקים לסמנים זיהומיים נגיפיים מסוג HIV, Hepatitis B, C, הבודקות לסמנים אלה הם ברמה הסרולוגית (נוגדן/ אנטיגן) וברמה המולקולרית הבודקת המצאות חומצות גרעין של הנגיפים ברמת המבחנה הבודדת (ID NAT= Individual Donation Nucleic Acid Testing).
כמו כן מתבצעת בדיקת נוגדנים ל HTLV וסריקה לעגבת (בדיקת TPHA).
סריקה של מנות דם לנוגדני CMV מתבצעת ע"פ דרישה מביה"ח.
נכון להיום בישראל לא מתבצעת בדיקה של תכשירי הטסיות לנוכחות זיהומים חידקיים.
2. תכשיר טסיות מופחת לויקוציטים.
סינון הלויקוציטים נועד להפחתת שיעורי תגובת חום בעקבות העירוי, alloimmunization, העברת זיהום ב-CMV ומחוללים תוך תאיים אחרים.
קיימות שתי שיטות להפחתת לויקוציטים בתכשיר:
 - א. Pre storage leucoreduction – הפחתת לויקוציטים המבוצעת בשירותי דם/בנק הדם סמוך להפקת התכשיר ולפני אחסונו – לא מבוצעת בארץ לצברי טסיות.
מובנה בתהליך ההפקה לתכשירים המיוצרים בשיטת האפרזיס.
 - ב. On demand leucoreduction – הפחתת לויקוציטים המתבצעת באמצעות מסנן ברמת המנה הבודדת או סינון של צבר טסיות.
הסינון יכול להתבצע בבנק הדם או תוך כדי מתן הטסיות לחולה באמצעות מסנן המחובר בין התכשיר לעירוי הניתן.
3. תכשיר טסיות מופחת נפח - מופק על ידי סרכוז הטסיות והרחפתן בנפח מוקטן של פלסמה או תוסף.
הפחתת הנפח גורמת לקיצור התפוגה של הטסיות.
4. תכשיר טסיות מוקרן- תכשיר המוקרן בקרינת גמה על מנת למנוע את מחלת השתל כנגד המאכסן (TAGVHD – transfusion associated graft versus host disease) שבעקבות העירוי.
ההקרנה פוגעת מעט ביעילות עירוי הטסיות ומגדילה את שיעור העמידות לעירוי טסיות.¹²

5. תכשיר טסיות CMV negative - תכשיר שתוצאת הבדיקה הסרולוגית שלו לנוגדני CMV IgG שלילית.
6. תכשיר טסיות מותאם ABO - תכשיר שסוג הדם של התורם שלו תואם את סוג הדם של המקבל המיועד.
יעילות עירווי מותאם ABO גבוהה מזה של עירווי שאינו מותאם ABO.
7. תכשיר טסיות Rh negative - משמש לעירווי בבנות בעלות סוג דם Rh negative - למניעת Rh sensitization על ידי כדוריות אדומות המצויות בתכשיר. מתן תכשיר זה מייתר את הצורך במתן RhIg (anti-D) בעקבות חשיפה לכדוריות Rh positive.

ד. המלצות לשימוש בסוגי הטסיות השונים בילודים במועד ופגים:

בסוף ההמלצה מופיעה בסוגריים דרוג ההמלצה על פי חוזקתה. דירוג זה מתבסס על דירוג עוצמת הראיות (Level of Evidence [LoE]) על פי הספרות העדכנית. הטבלה שלהלן מפרטת את דרגות עוצמת הראיות המקובלות בספרות, על פי ה- US Preventive Services Task Force, US Department of Health and Human Services' Agency for Healthcare Research and Quality.¹³

דרגות ההוכחה:

Ia	מטה-אנליזה או מחקרים קליניים אקראיים מבוקרים
Ib	לפחות מחקר קליני אקראי מבוקר אחד
IIa	לפחות מחקר קליני מבוקר אחד ללא אקראיות
IIb	לפחות מחקר אחד מעין ניסויי
III	מחקר תיאורי, למשל השוואתי, מחקרי קורלציה או case control
IV	דו"ח וועדת מומחים או דעות, וואו נסיון קליני או רשויות מוערכות

דירוג ההמלצה על פי חוזקתה נקבע על פי החלוקה הבאה:

עוצמת ההמלצה:

A	מבוססת ישירות על הוכחה מקטגוריה I
B	מבוססת ישירות על הוכחה מקטגוריה II או אקסטרפולציה מקטגוריה I
C	מבוססת ישירות על הוכחה מקטגוריה III או אקסטרפולציה מקטגוריות I או II
D	מבוססת ישירות על הוכחה מקטגוריה IV או אקסטרפולציה מקטגוריות I, II או III

כאמור ההמלצות מבוססות ברובן על דעות מומחים ורק חלקן מבוססות ראיות כמפורט, ולכן משמשות כהמלצות בלבד. בהתעורר צורך רפואי ניתן לסטות מהנחיות אלה על פי שיקול דעת הרופא המטפל, עם תיעוד ההנמקה בגיליון החולה.

1. ניתן להשתמש בשני סוגי התכשירים (המופק בשיטת PRP או המופק באמצעות apheresis) במידה שווה (LoE IV, D).¹⁴

2. בכל מתן טסיות יש להשתמש בפילטר לסינון לויקוציטים בעת מתן העירוי (LoE Ib, B)¹⁵.
3. הפחתת נפח רוטינית אינה מומלצת (LoE IIb, B)¹⁶. במקרים מיוחדים כמו צפי של עירוים רבים בהם קימת סכנה של מעבר פסיבי של anti-A או anti-B והמוליזה או העדר עליה במספר הטסיות בתגובה לעירוי של מנת טסיות רגילה, תבוצע הפחתת הנפח בבנק הדם על פי השיקול הקליני של מזמין העירוי.
4. רצוי להקרין את כל הטסיות הניתנות לילודים במועד ופגים שהם Immune compromised עקב מחלתם או טיפולים שמקבלים, אלה שבסיכון לפתח GVHD וכל הפגים במשקל מתחת ל-1000 גרם. ניתן להשתמש בטסיות שאינן מוקרנות אם יש צורך בעירוי דחוף וההקרנה מאריכה את זמן האספקה, או על פי השיקול הקליני של מזמין הטסיות. אין המלצה להקרין את כל הטסיות הניתנות ליונקים במועד ולפגים עקב החסרונות שהוזכרו לעיל (LoE IV, D)^{12,17}.
5. מומלץ להעדיף שימוש בטסיות CMV negative בכל העירוים לילודים במועד ופגים. בהעדר טסיות CMV negative ניתן להשתמש בטסיות שלא נבדקו ל- (LoE – IV, D) CMV
6. מומלץ להשתמש בטסיות מותאמות ABO. רצוי להימנע מעירוים חוזרים של טסיות מסוג O לילודים בעלי סוג A או B משום שכמות גדולה של anti-A או anti-B בפלסמה עלולה לגרום להמוליזה (LoE II, B)^{18,19}.
7. בבנות בעלות סוג דם Rh(D-) מומלץ להשתמש בטסיות Rh(D-) (LoE IV, D)¹². בנות בעלות סוג דם Rh(D-) צריכות לקבל RhIg במידה וקיבלו עירוי טסיות מתורם Rh + תוך 72 שעות ממתן העירוי (בשל נוכחות תאים אדומים במנה). מקובל ש 300 מיקרוגרם של RhIg מהווה כיסוי לכד"א המצויות בכ-30 מנות טסיות המופקות מדם מלא או 3 מנות אפרזיס. מנה אחת יעילה ל 2-4 שבועות.
8. במידה ולא ניתן לקבל טסיות מותאמות סוג או במידה ומצבו הקליני של החולה מחייב עירוי מידי, ומנה מותאמת לא ניתנת להשגה מיידית, ניתן להשתמש בתכשיר שאינו מותאם ABO ושאינו מותאם ל-RhD.
9. עירוי טסיות יינתן במינון של 10-20 ml/kg משקל גוף (LoE III, C)^{19,20}.
10. קצב מתן עירוי טסיות יהיה על פי מצבו הקליני של מקבל הטסיות.

ה. סף הטסיות למתן עירוי טסיות במצבים קליניים שונים:¹

- ¹ בהנחיות אלו נקבע הסף על פי הערך המספרי של הטסיות. קימות שתי שיטות נוספות למתן טסיות:
- חישוב הצורך בעירוי באמצעות Immature platelet function – משמש בעיקר לאחר השתלת מח עצם, דורש מכשור מיוחד.^{21,22}
 - חישוב הסף על פי נפח הטסיות הכולל, לא בשימוש קליני עדיין.^{23,24}

ערכי הסף המומלצים על פי מספר הטסיות במצבים הקליניים השונים מבוססת על קטגוריות הוכחה III-IV (LoE – III-IV, C-D).^{10,12,23,25,26}

1. בילודים בשבוע הראשון לחיים :

א) פגים במשקל פחות מ-1000 גרם - $50 \times 10^9/L$

ב) פגים מעל 1000 גרם - $30 \times 10^9/L$

ג) בכל הילודים - $20-30 \times 10^9/L$

2. בילודים שגילם מעל שבוע נקבעו 3 רמות סף לעירוי טסיות :

א) ילוד על ECMO או לפני ניתוח - $50-100 \times 10^9/L$

ב) ילוד לא יציב המודינמית - $50 \times 10^9/L$

ג) ילוד או פג יציב המודינמית - $20-30 \times 10^9/L$

3. במצבים בהם קיימים גורמים נוספים הפוגעים במספר או תפקוד הטסיות כגון :

$50 \times 10^9/L$ - indomethacin, ampicillin, , therapeutic hypothermia

הנחיות כלליות:

1. עירוי הטסיות יינתן בסמוך ככל האפשר לזמן קבלת הטסיות מבנק הדם במחלקה.
2. אין לאחסן טסיות במקרר.
3. עירוי הטסיות יינתן במידת האפשר בעירוי נפרד. במקרים בהם יש אילוץ למתן הטסיות בעירוי משותף יש לוודא שמרכיבי העירוי מתאימים למתן טסיות במקביל.
4. יש לנטר סימני חיים לפני ובמהלך עירוי הטסיות.
5. אין צורך במתן שגרתי של תרופות מקדימות למתן טסיות.
6. בחשד להרס טסיות מוגבר עקב ייצור נוגדנים יש לבדוק ספירת הטסיות שעה לאחר המתן. ערכים נמוכים בבדיקה זו יעידו על נוכחות נוגדנים הגורמים להרס מהיר של הטסיות.

1. Christensen RD, Henry E, Wiedmeier SE, et al. Thrombocytopenia among extremely low birth weight neonates: data from a multihospital healthcare system. *J Perinatol* 2006;26:348-53.
2. Josephson CD, Su LL, Christensen RD, et al. Platelet transfusion practices among neonatologists in the United States and Canada: results of a survey. *Pediatrics* 2009;123:278-85.
3. Wiedmeier SE, Henry E, Sola-Visner MC, Christensen RD. Platelet reference ranges for neonates, defined using data from over 47,000 patients in a multihospital healthcare system. *J Perinatol* 2009;29:130-6.
4. La Gamma EF, Blau J. Transfusion-related acute gut injury: feeding, flora, flow, and barrier defense. *Semin Perinatol* 2012;36:294-305.
5. Baer VL, Lambert DK, Henry E, Snow GL, Sola-Visner MC, Christensen RD. Do platelet transfusions in the NICU adversely affect survival? Analysis of 1600 thrombocytopenic neonates in a multihospital healthcare system. *J Perinatol* 2007;27:790-6.
6. Baer VL, Lambert DK, Schmutz N, et al. Adherence to NICU transfusion guidelines: data from a multihospital healthcare system. *J Perinatol* 2008;28:492-7.
7. Gibson BE, Todd A, Roberts I, et al. Transfusion guidelines for neonates and older children. *Br J Haematol* 2004;124:433-53.
8. Slichter SJ. Evidence-based platelet transfusion guidelines. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007;:172-8.
9. Del Vecchio A, Motta M. Evidence-based platelet transfusion recommendations in neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24 Suppl 1:38-40.
10. Carr R, Kelly AM, Williamson LM. Neonatal Thrombocytopenia and Platelet Transfusion - A UK Perspective. *Neonatology* 2014;107:1-7.
11. Cremer M, Sola-Visner M, Roll S, et al. Platelet transfusions in neonates: practices in the United States vary significantly from those in Austria, Germany, and Switzerland. *Transfusion* 2011;51:2634-41.
12. Del Vecchio A, Motta M, Radicioni M, Christensen RD. A consistent approach to platelet transfusion in the NICU. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:93-6.

13. Sawaya GF, Guirguis-Blake J, LeFevre M, Harris R, Petitti D, U.S. Preventive Services Task Force. Update on the methods of the U.S. Preventive Services Task Force: estimating certainty and magnitude of net benefit. *Ann Intern Med* 2007;147:871-5.
14. Chambers LA, Herman JH. Considerations in the selection of a platelet component: apheresis versus whole blood-derived. *Transfus Med Rev* 1999;13:311-22.
15. Heddle NM, Blajchman MA, Meyer RM, et al. A randomized controlled trial comparing the frequency of acute reactions to plasma-removed platelets and prestorage WBC-reduced platelets. *Transfusion* 2002;42:556-66.
16. Schoenfeld H, Muhm M, Doepfmer UR, Kox WJ, Spies C, Radtke H. The functional integrity of platelets in volume-reduced platelet concentrates. *Anesth Analg* 2005;100:78-81.
17. Slichter SJ. Platelet transfusion therapy. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007;21:697,729, vii.
18. Carr R, Hutton JL, Jenkins JA, Lucas GF, Amphlett NW. Transfusion of ABO-mismatched platelets leads to early platelet refractoriness. *Br J Haematol* 1990;75:408-13.
19. Strauss RG. Platelet transfusions in neonates: questions and answers. *Expert Rev Hematol* 2010;3:7-9.
20. Kline A, Mackley A, Taylor SM, McKenzie SE, Paul DA. Thrombopoietin following transfusion of platelets in preterm neonates. *Platelets* 2008;19:428-31.
21. Saigo K, Sakota Y, Masuda Y, et al. Automatic detection of immature platelets for decision making regarding platelet transfusion indications for pediatric patients. *Transfus Apher Sci* 2008;38:127-32.
22. Parco S, Vascotto F. Application of reticulated platelets to transfusion management during autologous stem cell transplantation. *Onco Targets Ther* 2012;5:1-5.
23. Christensen RD, Carroll PD, Josephson CD. Evidence-based advances in transfusion practice in neonatal intensive care units. *Neonatology* 2014;106:245-53.
24. Gerday E, Baer VL, Lambert DK, et al. Testing platelet mass versus platelet count to guide platelet transfusions in the neonatal intensive care unit. *Transfusion* 2009;49:2034-9.

25. Venkatesh V, Khan R, Curley A, New H, Stanworth S. How we decide when a neonate needs a transfusion. *Br J Haematol* 2013;160:421-33.

26. Christensen RD, Paul DA, Sola-Visner MC, Baer VL. Improving platelet transfusion practices in the neonatal intensive care unit. *Transfusion* 2008;48:2281-4.