

TRANSFUZNÍ PŘÍPRAVKY A KREVNÍ DERIVÁTY

Hana Lejdarová

Definice

Transfuzní přípravek

- IVLP
- Maximálně 10 dárců
- Není ošetřen metodou inaktivace patogenů
- Vyšší riziko přenosu „krví přenosných chorob“
- Zařízení transfuzní služby

Krevní derivát

- HVLP
- Tisíce dárců
- Povinně ošetřeny metodou inaktivace patogenů
- Minimální riziko přenosu „krví přenosných chorob“
- Frakcionační centra

TU x TD

- **Transfuzní jednotka (TU, Transfusion Unit)**
 - Množství TP z jednoho standardního odběru plné krve
 - V případě aferetického odběru je množství TP přepočítáno na ekvivalentní množství transfuzních jednotek
- **Terapeutická dávka (TD, Therapeutic Dose)**
 - Množství TP, které má u dospělého příjemce očekávaný terapeutický efekt

1. TRANSFUZNÍ PŘÍPRAVKY

- Erytrocytové
- Plazmové
- Trombocytové
- Granulocytové

Dodatečné úpravy TP

- **Deleukotizace**
 - pod 1×10^6 reziduálních leukocytů
 - prevence FNHTR a aloimunizace
- **Ozařování**
 - prevence TA-GVHD
 - γ záření 25 – 50 Gy ničí viabilní T lymfocyty
- **Promytí**
 - těžké alergické reakce na plazmatické bílkoviny, selektivní IgA deficit
- **Patogenní inaktivace**

Plná krev

- Surovina pro výrobu TP
- Přetrvává použití v případě autotransfuzí

Erytrocytové TP

- Exspirace 21 – 49 dní
- Uchovávání od +2°C do +6°C
- Během transportu nepřekročit +1°C - +10°C
- Hemolýza na konci doby skladování nesmí překročit 0,8%
- Shoda ABO i Rh(D)
- Předtransfuzní vyšetření

Výdej z vitální indikace

Bez provedení testu kompatibility - vždy rizikový postup

- !!!Odběr vzorku krve pacienta před zahájením transfuze k provedení imunohematologických vyšetření:
 - vyšetření KS v systémech AB0 a RhD
 - vyšetření screeningu antierytrocytárních protilátek
 - dodatečný test kompatibility s již podanými erytrocyty

Základní typy

- Ery bez BC resuspendované (EBR)
- Ery resuspendované, deleukotizované (ERD)
- Ery promyté (EP)
 - 2x promyté izotonickým roztokem NaCl + resuspenzní roztok
- Ery deleukotizované, ozářené pro IUT (ERD)
 - Úprava objemu s cílem docílit vyššího HTK

Indikace

- Úprava anemie
- Náhrada krevní ztráty

Hb nad 100 g/l indikace neexistuje

Hb pod 70 g/l indikace vždy

1TU zvýší koncentraci Hb o 10 g/l

Novorozenci 15 ml/kg

Trombocytové TP

- Exspirace 4 – 5 dní (lze prodloužit na 7 za předpokladu kontroly sterility)
- Uchovávání od **+20°C do +24°C** v klimatizované místnosti na agitátoru
- **Test compatibility se neprovádí**
- **Shoda AB0, Rh(D)**
- Swirling – orientační test viability trombocytů

Podání jinoskupinových trombocytů

U urgentního krvácení je účinnost jinoskupinových transfuzí srovnatelná:

- rychlá konzumpce trombocytů při tvorbě primární zátky
- vliv anti-A/-B se při krvácení nestihne uplatnit
- dodržení RhD shody je rovněž méně významné

Hlediska kompatibility trombocytů

Shoda v ABO protilátkách – zkrácené přežití trombocytů v cirkulaci - interakce ABO protilátek příjemce s antigeny na trombocytech.

Př.: trombocyty A+, příjemce O+

Shoda v ABO antigenech – riziko hemolýzy zejména u trombocytů v plazmě, u trombocytů v PAS snížený titr ABO protilátek (bezpečný titr anti-A/-B < 32).

Př.: trombocyty O+, příjemce A+

Typy

- aferetické x směsné
- v plazmě x v náhradním roztoku
- deleukotizované x nedeleukotizované

- Aferetické vs. směsné trombocyty – srovnatelná kvalita i bezpečnost, rozdíl v objemu
- 100% produkce trombocytů ve FN Brno: *deleukotizované v náhradním roztoku* (70% SSP+ a 30% plazmy)

Indikace

- Trombocytopenie či trombocytopatie
 - Substituce při krvácení
 - Petechie pod $30 \times 10^9/l$
 - Závažné $30 - 75 \times 10^9/l$
 - Život ohrožující pod $75 \times 10^9/l$
 - Profylaxe
 - Pod $20 \times 10^9/l$
 - před invazivními a chirurgickými zákroky obvykle pod $50 \times 10^9/l$, operace srdce a CNS $80 - 100 \times 10^9/l$

1TD zvýší počet tro o $20 - 40 \times 10^9/l$
Novorozenci $\frac{1}{2}$ TD

Plazmatické TP - typy

- Plazma čerstvá zmrazená pro klinické použití
- Plazma zmrazená pro frakcionaci
- Kryoprotein
 - Kryoglobulinová frakce plazmy
 - Obsahuje definované množství fibrinogenu, F VIII a F XIII
 - Alternativa podání koncentráту fibrinogenu
- K plazma
 - plazma bez kryoproteinu, výrazně snížena hladina F V a VIII, vWf a fibrinogenu
 - Indikace: TTP

Čerstvá zmražená plazma

- Obsahuje proporcionální množství koagulačních faktorů i přirozených inhibitorů krevního srážení
- ABO shoda
- Test kompatibility se neprovádí
- Skladování 36 M při -25°C , 3 M při -18°C
- Šokově zmrazená během 1 hodiny v jádře na teplotu -30°C

Indikace

- Masivní krvácení
- Krvácení při DIC
- Krvácení při získaném nedostatku koagulačních faktorů (V,XI,XIII)
- TTP
- Krvácení při deficitu vit. K

Obvyklá dávka 10 – 15 ml/kg

SD plazma (Octaplas)

- obsahuje koagulační faktory a přirozené inhibitory krevního srážení
- inaktivace patogenů metodou solvent – detergent
- kompatibilní v systému ABO
- objem 200 ml ve zmrazeném stavu
- Indikace shodné s ČZP (s výhodou u výměnných PLF a pacientů s těžkou alergickou reakcí v anam.)

Kryoprotein

- Kryoglobulinová frakce plazmy (plazmatický TP)
- FN Brno k dispozici **patogenně inaktivovaný**
- 3T.U.: 0,8 g fibrinogenu, 200 IU FXIII, 70 IU VIII:C
- Obsah ostatních koagulačních faktorů není definován
- Kompatibilní v systému AB0
- Indikace: hypofibrinogémie vrozená i získaná v souvislosti se získanou koagulopatií a/nebo DIC s hyperfibrinolýzou
- Obvyklá počáteční dávka 15 T.U. kryoproteinu (5 vaků po 3 T.U.) – odpovídá 4g fibrinogenu

Granulocyty

- Omezené indikace: neutropenie $< 0,5 \times 10^9/l$ se současnými projevy sepse neodpovídající na léčbu ATB a antimykotiky
- Shoda ABO, RhD
- Test compatibility (velká příměs erytrocytů)
- VŽDY ozářit!
- Z aferézy po stimulaci dárce filgrastimem (G-CSF) v dávce 5-10 ug/kg nebo z plné krve

2. KREVNÍ DERIVÁTY

- FVIII
- FVIII + vWf
- FIX
- Fibrinogen
- Faktory protrombinového komplexu
- Faktory aktivovaného protrombinového komplexu
- Rekombinantní aktivovaný FVII
- F XIII
- Antitrombin
- Protein C
- Albumin
- Imunoglobuliny
- Tkáňová lepidla

KD s obsahem FVIII

- Hemofilie A
- Von Willebrandova choroba
- plazmatické x rekombinantní
- 1 IU na 1 kg těl.hmotnosti zvýší aktivitu plazmatického F VII o 2 % koag.aktivity
- Cílové hladiny:
 - Velké operace 100%
 - Krvácení do GIT 80 – 100%
 - Krvácení do svalů a kloubů 20 – 40%
- Komplikace - tvorba inhibitoru

Důvody pro nárůst spotřeby rekombinantních přípravků

- Produkce rekombinantních preparátů se kontinuálně zvyšuje
- Nezávislost na dárcích krve
- Celosvětovou spotřebu FVIII pouze plazmatické přípravky nepokryjí
- Roste počet výrobců
- Ceny klesají (nabídka převyšuje poptávku)

Vyšší bezpečnost rekombinantních přípravků

- **100% eliminace přenosu patogenů (známých i neznámých)**
- Plazmatické KD jsou bezpečné pouze s ohledem na aktuálně známé patogeny (nové viry se objevují v intervalu 3-5 let)
- Existují krví přenosné patogeny rezistentní k technikám PI (PARV4)

Sharp CP et al (2011) Virologic and clinical features of primary infection with human parvovirus 4 in subjects with hemophilia: frequent transmission by virally inactivated clotting factor concentrates. Transfusion 2011. Epub ahead of print.

- 3. generace již zcela bez použití lidských nebo zvířecích bílkovin (human plasma free products)
- **Riziko vzniku inhibitoru srovnatelné s plazmatickými přípravky**

Franchini, M., Tagliaferri, A., Mengoli, C., et al. Cumulative inhibitor incidence in previously untreated patients with severe hemophilia A treated with plasma-derived versus recombinant factor VIII concentrates: A critical systematic review. Crit Rev Oncol Hematol, 2011, 81, p. 82–93.

Shirahata, A., Fukutake, K., Higasa, S., et al. An analysis of factors affecting the incidence of inhibitor formation in patients with congenital haemophilia in Japan. Haemophilia, 2011, 17, p. 771–776.

KD s obsahem FVIII + vWF

- Von Willebrandova choroba
- Hemofilie A
- V plazmě je F VIII vázán na vWF
- **Willfact** – vysoký obsah vWF + nízký obsah F VIII – neměl by být užíván k léčbě hemofilie A

KD s obsahem FIX

- Hemofilie B
- Cílové hladiny:
 - Velké operace 100 %
 - Krvácení do GIT a urogenitálního traktu 80 %
 - Krvácení do svalů a kloubů 30 – 40 %
- Komplikace - tvorba inhibitoru
- plazmatické x rekombinantní

Fibrinogen

- Hypofibrinogenémie, dysfibrinogenémie, sekundární deficit (DIC, jaterní onemocnění, léčba L- asparginázou, poporodní komplikace, polytrauma...)
- ! trombembolické komplikace
- Indikace:
 - < 1,5-2 g/l při masivním krvácení
 - < 1,0 g/l při krvácivých projevech a invaziv. výkonech
 - < 0,5 g/l při nepřítomnosti krvácení

KD s obsahem faktorů protrombinového komplexu (PCC)

- obsahují definované množství vitamin K-dependent. faktorů (F II, VII, IX, X) a podle preparátu i K-dependentních inhibitorů (protein C a S)
- přednost před ČZP zejména při nutnosti rychlé úpravy PT
- trombogenní riziko

Indikace PCC

Profylaxe a léčba krvácení u následujících stavů:

- antikoagulační léčba kumariny
- hypovitaminóza K
- vrozené deficiency FII, X (pro FIX a FVII jednosložkové přípravky)
- získaná koagulopatie u masivního krvácení
- DIC
- onemocnění jater

Aktivované f. protrombinového komplexu

- F II, IX, X v neaktivní formě a aktivovaný F VII
- F VIIa \longrightarrow F Xa \longrightarrow trombin
- Obchází deficit F VIII a IX (hemofilie A a B s inhibítorem, získaná hemofilie A a B)
- Nelze navýšit dávku při neadekvátní odpovědi, riziko rozvoje DIC!

Aktivovaný rekombinantní FVII

- Život ohrožující krvácení jakékoli etiologie při selhání standardních postupů
- Léčba pacientů s hemofilií A a B s inhibítorem, získaná hemofilie A a B
- Vrozený deficit f VII
- Glanzmannova trombastenie s anti-GP IIb-IIIa nebo anti-HLA refrakterní na trombocyty
- F VIIa \longrightarrow F Xa \longrightarrow trombin

KD s obsahem FXIII

- Není v ČR registrován, podání podléhá povinnému hlášení
- Alternativou je podání kryoproteinu (3 T.U. obsahuje 200 IU FXIII)
- Dostupná i rekombinantní forma FXIII
- Indikace
 - Krvácení u pacientů s vrozeným těžkým deficitem FXIII (pod 5%), ale i méně význ. defektů
 - DIC
 - hepatopatie

Antitrombin

- Fyziologický inhibitor koagulace
- Při nedostatku antitrombinu III
 - Sepse
 - DIC
 - Trombembolické stavy
 - Hepatopatie
 - Nefrot.sy

Protein C

- Omezuje tvorbu trombinu inaktivací Va a VIIIa
= zpětná vazba v regulaci koagulace
- Těžký vrožený nedostatek proteinu C
- Těžká sepse provázená multiorgánovým selháním
- i.v. injekce max. rychlostí 2 ml/min.
- Dostupná i rekombinantní forma proteinu C

Albumin

- Úprava onkotického tlaku plazmy
- Popáleniny, jaterní selhání, nefrotický syndrom, výměnná plazmaferéza

Imunoglobuliny

- 90% monomerů podtříd IgG₁– IgG₄, malé množství IgM a IgA, žádné IgE a IgD
- Sepse, meningitidy – IVIG obohacené o IgM (12%)
- IgA deficit s průkazem protilátek – velmi nízký obsah IgA (< 0,1 mg/ml)
- Substituce: primární a sekundární imunodeficience, těžké akutní a chronické infekce, sepse, orgánové transplantace, onkologická onemocnění...
- Imunomodulace: ITP, Guillain-Barrého sy, Kawasakiho ch.
- Dávkování: 0,2 – 2,0 g/kg

Tkáňová lepidla

- Deriváty tkáňových adheziv k lokálnímu zajištění hemostázy
- Složení: kryoprecipitát + trombin
- Kryoprecipitát obsahuje fibrinogen, který se účinkem trombinu mění na fibrin (elastický)
- Zástava difuzního krvácení u výkonů na skeletu a parenchymatózních orgánech

Rizika

- Alergické reakce
- Tvorba inhibitorů
- Trombembolické komplikace
- Příměs sodíku – zohlednit u pacientů s dietou, některé deriváty se proto neřadí ve FR!