

TRANSFUZNÍ PŘÍPRAVKY A KREVNÍ DERIVÁTY

Hana Lejdarová

Katedra laboratorních metod LF MU

TTO FN Brno

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

- **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

- Erytrocyty
- Trombocyty
- Plazma
- Granulocyty

TP lze získat:

- **Z odběru plné krve dalším zpracováním**
 - centrifugace
 - následné oddělení jednotlivých komponent
- **Z aferézy**
 - odběrem vzniká finální produkt, který obvykle nevyžaduje další zpracování

Plná krev

- surovina pro výrobu TP
- snaha hradit pacientovi cíleně složku krve, které má nedostatek
- přetrvává použití v případě autotransfuzí v nemocnicích, kde není dostupná možnost zpracování plné krve
- čerstvá plná krev se používá na některých pracovištích v urgentní medicíně (masivní krvácení, aplikace transfuze v přednemocniční péči)

Erytrocyty

- Doba použitelnosti: 42-49 dní
- Teplota skladování: 2-6°C
- Shoda ABO i Rh(D) dárce a příjemce
- Předtransfuzní vyšetření
 - Vyšetření krevní skupiny
 - Vyšetření protilátek proti erytrocytům
 - Zkouška kompatibility

Výdej erytrocytů z vitální indikace

- Bez provedení testu kompatibility se vždy jedná o rizikový postup!
- Musí být proveden odběr vzorku krve pacienta před zahájením transfuze k dodatečnému provedení kompletního předtransfuzního vyšetření

Indikace

- Úprava anémie
- Náhrada krevní ztrát

- Hb > 100 g/l: indikace neexistuje
- Hb 70-100 g/l: individuální posouzení
- Hb < 60 - 70 g/l: indikace vždy

1 TU erytrocytů zvýší koncentraci Hb o 10 g/l

Trombocyty

- Doba použitelnosti: 4-5 dní
 - lze prodloužit na 7 dní za předpokladu kontroly sterility nebo u TP ošetřených PRT
- Teplota skladování: 20-24°C v klimatizované místnosti za nepřetržitého třepání na agitátoru
- Shoda ABO, Rh(D) doporučena
- Předtransfuzní vyšetření se neprovádí

Srovnání trombocytů z aferézy a z plné krve

	Aferetické trombocyty	Směsné trombocyty z BC
Nežádoucí reakce u dárce	↑	↓
Obsah trombocytů	bez rozdílu	bez rozdílu
Obsah leukocytů	bez rozdílu	bez rozdílu
Obsah plazmy od 1 dárce	↑	↓
Obsah erytrocytů	↓	↑
FNHTR	bez rozdílu	bez rozdílu
Alergická reakce	bez rozdílu	bez rozdílu
Bakteriální kontaminace	bez rozdílu	bez rozdílu
Aloimunizace/refrakterita	bez rozdílu	bez rozdílu
Vzestup trombocytů u příjemce	bez rozdílu	bez rozdílu
Cena	↑	↓

Trend ve výrobě trombocytů

- Maximální využití buffy-coatů z plné krve
- Deleukotizace
- Resuspenze v náhradním roztoku (PAS)
 - 70 % PAS + 30 % plazma
 - 100 % PAS = trombocyty promyté!

Indikace

- Trombocytopenie či trombocytopatie
 - Léčebné podání při krvácení
 - Petechie $< 30 \times 10^9/l$
 - Závažné $30-75 \times 10^9/l$
 - Život ohrožující $< 75 \times 10^9/l$
 - Profylaktické podání
 - $< 20 \times 10^9/l$
 - 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 trombocytů o $20-40 \times 10^9/l$

Plazma

- Skladování: 36 M při -25°C , 3 M při -18°C
- Obsahuje proporcionální množství koagulačních faktorů i přirozených inhibitorů krevního srážení
- ABO shoda
- Předtransfuzní vyšetření se neprovádí
- Šokové mražení: 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

Granulocyty

- omezené indikace: neutropenie $< 0,5 \times 10^9/l$ se současnými projevy sepse neodpovídající na léčbu ATB a antimykotiky
- ABO shoda
- Test kompatibility (velká příměs erytrocytů)
- vždy nutno ozářit
- aferetický odběr po stimulaci dárce růstovými faktory (G-CSF) v dávce 5-10 ug/kg
- lze připravit i z plné krve

TP pro intrauterinní – intraumbilikální transfuzi

- Erytrocyty deleukotizované pro IUT
 - Stáří max. 5 dnů
 - Htk 0,70 – 0,85
 - Ozáření
 - KS kompatibilní s matkou i plodem
 - Exspirace 24 hodin
- Trombocyty deleukotizované pro IUT
 - ozáření

TP pro výměnnou transfuzi

- Erytrocyty deleukotizované resuspendované pro výměnnou transfuzi
 - stáří max. 5 dnů
 - snížený objem pro dosažení vyššího HTK
 - ozáření
 - expirace 24 hodin

TP s malým objemem pro transfuzi novorozencům a dětem

- ***Erytrocyty***: pediatrickou dávku lze připravit rozdělením 1 TU do satelitních vaků v množství odpovídajícím váze dítěte
- ***Trombocyty***: pediatrická dávka vzniká standardním rozdělením 1 TD na dvě rovnocenné poloviny o objemu cca 100 ml

2. Úpravy TP

- Deleukotizace
- Ozáření
- Promytí
- Dělení
- Patogen redukční technologie (PRT)

Deleukotizace

- bez indikačních omezení
- snížení obsahu leukocytů v TP na 1×10^6
- nejčastěji *in-line* (nedoporučuje se *bed-side*)
- prevence aloimunizace a potransfuzních reakcí
- snížení imunosupresivního účinku hemoterapie
- prevence přenosu intralukocytárních virů (EBV, CMV) - alternativa CMV negativních TP

Ozáření

- indikace: pacienti s nezralým nebo alterovaným imunitním systémem
- γ záření o intenzitě 25-50 Gy ničí T lymfocyty
- prevence TA-GvHD
- ozařování nenahrazuje deleukotizaci, ani není přítomná infekční agens

Ozařovač Gammacell 1000 Elite+



Gammacell 1000 Elite+

- Ozařovaný materiál obdrží dávku ionizujícího záření, nestává se ale radiokativním.
- Poškození membrány u erytrocytů je vedlejším projevem, děje se v akceptovatelné míře - náchylnější jsou membrány starších erytrocytů.
- Exspirace ozářených erytrocytů se zkracuje na 14 dní od ozáření a současně na max. 28 dní od odběru.
- U ozářených trombocytových TP se exspirace nezkracuje.
- Zdroj ionizačního záření obsahující 3 uzavřené radionuklidové zdroje s obsahem radioizotopu: Cesium-137
- Při rozpadu radioizotopu je emitováno záření β a γ
- Šíření paprsků β je zamezeno zapouzdřením

Promytí

- indikace: opakované těžké alergické reakce na plazmatické bílkoviny a selektivní IgA deficit
- zkrácená doba použitelnosti
- prevence anafylaktické reakce
- rovádí se náhradním roztokem nebo fyziologickým roztokem
- cíl: snížit obsah celkové bílkoviny pod 0,5 g/TU

Dělení

- v případě potřeby menšího množství TP
- nutnost zachování uzavřeného systému
- provádí se pomocí sterilních svářeček
- *erythrocyty* – podle hmotnosti dítěte
- *trombocyty* – standardizovaná pediatrická dávka = $1/2$ TD pro dospělé
- *plazma* – lze vyrobit pediatrickou dávkou, výroba se obvykle ekonomicky nevyplatí

Patogen redukční technologie

- slouží k redukci patogenů v TP nebo KD
- povinná vyšetření známek infekce u TP nemohou přenos patogenů z dárce na příjemce nikdy vyloučit
 - imunologické okno u vyšetřovaných infekcí
 - další infekce, které se standardně nevyšetřují
- KD: povinně PRT
- TP: dostupné jsou technologie pro ošetření trombocytů a plazmy

Přehled metod PRT u TP

- **Solvent - detergent metody**
 - kombinovaný účinek rozpouštědla a detergentu
 - Octaplas
- **Fotodynamické metody**
 - UV záření
- **Metody modifikace bází nukleových kyselin**
 - využívají schopností různých chemikálií modifikovat DNA/RNA, obvykle v kombinaci s UV zářením
 - metylenová modř, psoraleny, riboflavin
 - v ČR používány při PRT trombocytů

2. Krevní deriváty

- SD plazma
- FVIII
- FVIII + vWf
- FIX
- Faktory protrombinového komplexu (PCC)
- Faktory aktivovaného protrombinového komplexu
- Rekombinantní aktivovaný F VII
- Fibrinogen
- Antitrombin
- Protein C
- Albumin
- Imunoglobuliny
- Tkáňová lepidla

Frakcionace plazmy

- metoda výroby KD ve frakcionačních centrech
- v ČR se frakcionační centrum nenachází, proto je česká plazma zpracovávána v zahraničí
- postupným oddělováním jednotlivých frakcí jsou získávány jednotlivé bílkoviny plazmy
- PRT: využívá se kombinace metod fyzikálních, chemických a fotochemických

Plazmové x rekombinantní KD

PLAZMOVÉ

- Vyrobeny z lidské plazmy
- Jedná se o krevní deriváty v užším smyslu

REKOMBINANTNÍ

- Vyrobeny synteticky
- V pravém smyslu slova se nejedná tedy o krevní deriváty, ale uměle vyrobené léky s využitím modifikovaných savčích buněčných linií

Důvody pro použití rekombinantních přípravků

- Vyšší bezpečnost
- Nezávislost na dárcích krve
- Celosvětovou spotřebu FVIII pouze plazmatické přípravky nepokryjí
- Roste počet výrobců
- Ceny klesají (nabídka převyšuje poptávku)

Směsná SD plazma (Octaplas)

- nejedná se o TP, ale KD
 - směsná plazma od tisíců dárců připravená ve frakcionačním centru
 - inaktivace patogenů metodou solvent – detergent
- obsahuje koagulační faktory a přirozené inhibitory krevního srážení **v definovaném množství** (na rozdíl od FFP)
- prevence přenosu infekce, alergické reakce a TRALI
- ABO shoda
- objem 200 ml ve zmrazeném stavu
- indikace shodné s FFP (s výhodou u výměnných PLF a alergických reakcí v anamnéze)
- limitem širšího použití je cena

FVIII

- Vrozený či získaný deficit F VIII – hemofilie A
- Von Willebrandova choroba
- Výpočet dávky:
 - hmotnost (kg) x požadovaný vzestup (%) x 0,5
- 1 IU na 1 kg těl. hmotnosti zvýší aktivitu plazmatického F VIII o 2 % koag. aktivity
- Cílové hladiny:
 - Velké operace 100%
 - Krvácení do GIT 80 – 100%
 - Krvácení do svalů a kloubů 20 – 40%
- Komplikace - tvorba inhibitoru, infekce

FVIII + vWF

- Von Willebrandova choroba
- Hemofilie A
- V plazmě je F VIII vázán na vWF

FIX

- Hemofilie B
- Výpočet dávky:
 - hmotnost (kg) x požadovaný vzestup (%) x 1,1
- 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

KD s obsahem faktorů protrombinového komplexu (PCC)

- obsahují vitamin K-dependentní faktory (FII, FVII, FIX, FX) a podle preparátu i K-dependentní inhibitory (protein C a S)
- přednost před FFP zejména při nutnosti rychlé úpravy PT
- trombogenní riziko
- jednotlivá dávka by neměla přesáhnout 30 IU/kg, rychlost 1ml/min.
- nekombinovat s antifibrinolytiky

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

Fibrinogen

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

Aktivovaný rekombinantní F VII

NovoSeven

- Život ohrožující krvácení jakékoli etiologie při selhání standardních postupů
- Chirurgické výkony u pacientů s hemofilií A a B s inhibítorem
- Vrozený deficit FVII
- Glanzmannova trombastenie s anti-GP IIb-IIIa nebo anti-HLA refrakterní na trombocyty
- FVIIa  FXa  trombin

Aktivované faktory protrombinového komplexu

Feiba

- FII, FIX, FX v neaktivní formě a aktivovaný F VII
- FVIIa \implies FXa \implies trombin
- Obchází deficit F VIII a IX (hemofilie A a B s inhibítorem, pacienti se získaným inhibítorem FVIII, FXI, FXII)

KD s obsahem FXIII

- Plazmatický i rekombinantní FXIII
- Rekombinantní forma se využívá zejména u vrozených deficitů FXIII
- Indikace
 - Krvácení u pacientů s vrozeným těžkým deficitem FXIII (pod 5%), ale i méně významných defektů
 - DIC
 - hepatopatie

Antitrombin

- Fyziologický inhibitor koagulace
- Při nedostatku antitrombinu
 - 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.
- Plazmatický i rekombinantní

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, sepsy, orgánové transplantace, onkologická onemocnění...
- Imunomodulace: ITP, Guillain-Barrého sy, Kawasakiho ch.
- i.v., s.c.

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 KD

- Alergické reakce
- Tvorba inhibitorů
- Trombembolické komplikace
- Riziko přenosu infekcí minimalizováno patogen-redukčními technikami a eliminováno u rekombinantních preparátů