

Humán allogén vérkészítmények

Friss fagyasztott plazma

Babik Barna

Szegedi Tudományegyetem

Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet

Hemosztázis Tanfolyam

Budapest, 2015



Friss fagyasztott plazmának (FFP), mint alvadás-aktív humán allogén
vérkészítménynek az **előnye**,

- hogy plazma majdnem minden fontos procoagulans (I-, II-, V,- VII-
XIII-, és vWF)
- és anticoagulans (protein S, protein C, ATIII)
- tényezőjét természetes egyensúlyban tartalmazza

O'Shaughnessy DF Br J Haematol 2004; 126:11-28.

Spence RK: Best Pract Res Clin Haematol 2006; 19:83-96.

Friss fagyasztott plazmának (FFP), mint alvadás-aktív humán allogén vérkészítménynek a **hátránya**

1.) A donorok biológiai variabilitásától függően

- a faktorok koncentrációja 60-140 % között változik

Grottke O. Anaesthesist 2007; 56:95-106.

- és a vírus-inaktiválási eljárástól függően általában 10 %-l alacsonyabb a donorénál

Fries D, Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2010; 45:552-561.

2.) Citrát-tartalma a recipiens

- plazma-ionizált kalcium szintjét csökkenti,
- később a bikarbonáttá metabolizálódva metabolikus alkalózist okozhat

3.) Viszonylag nagy mennyiséget (15-30 ml/kg) kell adni a kellő plazma alvadási faktor szint eléréséhez,

- mely bal kamra és veseelégtelen betegeken transfusion associated circulatory overload-t (TACO) okozhat.
- Két éves, prospektív, konszekutív kohorsz tanulmányban, n=901,
 - TACO incidenciája intenzív osztályon 5,6%
 - TACO-betegek több plazmát kaptak (400 vs. 700 ml, p=0,007),
 - TACO-betegek transfusio előtti LV diszfunkciója szerepet játszott kialakulásában (OR 8,23, 95%CI 3,36–21,97)

4.) Melegítése vízfürdővel 20-30 percet vesz igénybe, ezért

- sokszor későn,
- profilaktikusan kapják a masszívan vérző betegek.
- Az FDA által engedélyezett mikrohullámú melegítőkkal ez 2 percre csökkenthető

New **ARK BIO** MICROWAVE PLASMA DEFROSTER



O'Shaughnessy DF. Br J Haematol 2004; 126:11-28.

<http://www.arkbio.ca/>

ARK BIO-MEDICAL CANADA CORP. The advantages include...

- **decreasing** the potential for microbial contamination
- **decreasing** plasma wastage
- **reducing** the time plasma takes to thaw
- **reducing** shock value during transfusion
- **only** one of its kind in the **world** that monitors the temperature of plasma during the thawing

Contact **Wendell E. Dawson**, President & CEO of **ARK BIO-MEDICAL** For Info: **Phone** 1-800-661-0044 (North American) or (902) 892-5244 **Fax** (902) 892-5644 or **Mail** BOX 220 Winsloe, PE CANADA C1E 1Z2.

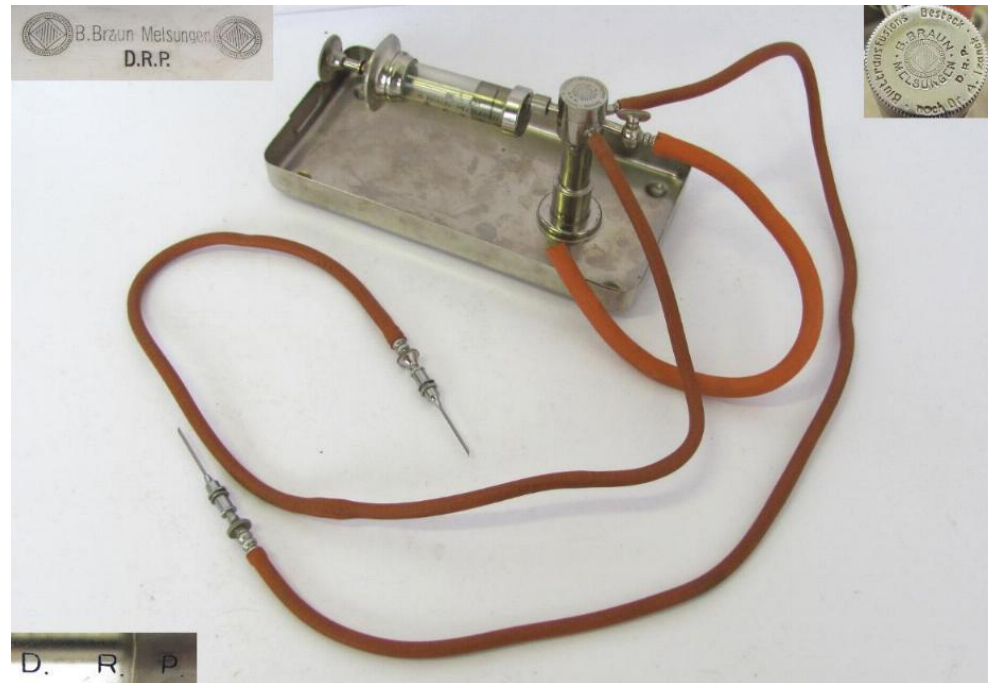
5.) Fertőzéses szövődményeket okozhat, bár ezek aránya ma alacsony

O'Brien SF. Transfusion 2007; 47:316-325.

Carson JL. Ann Intern Med 2012; 157:49-58.

6.) TRIM-t is okozhat, mert az immunmodulációt az FFP-ben lévő HLA-fehérjék is elindíthatják

Vamvakas EC. Blood Rev 2007; 21:327-348.



7.) Immunológiai szövődményként TRALI-t okozhat

Marik PE. Crit Care Med 2008; 36:3080-3084.

Jawa RS. J Intensive Care Med 2008; 23:109-121.

Sarani B. Crit Care Med 2008; 36:1114-1118.

Bede A: Hematológiai betegségek. Budapest: Medicina; 2009.

Mechanizmus:

- donor-ellenanyagokkal complement aktiváció
- vagy biológiailag aktív mediátorokkal

Gyakoriság:

- transzfúziós beavatkozások halálos szövődményei közül egyik leggyakoribb

Renaudier P,. Transfus Clin Biol 2009; 16:218-232.

- előfordulási gyakorisága 8,1/100 000 transzfúziós komponens (volt),
- TRALI gyakoribb női donortól (multipara !) FFT-t kapott recipiensek körében

Jawa RS. J Intensive Care Med 2008; 23:109-121.

- női donoroktól származó plazmák arányának csökkentése:

2,57/100 000-re szorult vissza

Toy P,. Blood 2012; 119:1757-1767.

6.3.2.2. Az FFP adása az alábbi esetekben indokolt:

- klinikai tünetekkel járó, nem izolált alvadásifaktor-hiány, amennyiben megfelelő véralvadásifaktor-koncentrátum nem áll rendelkezésre (pl. májbetegség szerzett, szekunder haemostasiszavara);
- komplex haemostasiszavar, DIC;
- ritka alvadásifaktor-hiány (pl. C1-észteráz inhibitor, protein S, protein C, AT-III, fibrinogén);
- plazmacsere TTP (HUS) esetén;
- orális antikoaguláns túladagolása miatti vérzés;
- K-vitamin-hiányos beteg súlyos vérzése, illetve akut műtéti beavatkozás esetén, K-vitamin-pótlással együtt;
- masszív transzfúziónál a pótoló vérvolumen nagyságától és a dilúciós coagulopathia súlyosságától függően általában trombocytapótlással együtt.

Súlyos sérüléseket szenvedett betegeknél az életet közvetlenül veszélyeztető kivérzés, masszív transzfúzió reális esélye esetén az FFP korai, a vörösvérsejt-koncentrátummal egy időben történő adása javasolható.



I. Tradicionális coagulációs tesztek által vezérelt masszív transzfúziós és haemostasis stratégia

Koncepció: korábbi nemzetközi irányelvek masszív transzfúzióra
vonatkozó ellátási stratégiája szerint:



I. Tradicionális coagulációs tesztek által vezérelt masszív transzfúziós és haemostasis stratégia

Koncepció: korábbi nemzetközi irányelvek masszív transzfúzióra vonatkozó ellátási stratégiája szerint:

- krisztalloid, kolloid, vörösvérsejt transzfúzió után,
- ha PT, és aPTT értéke $> 1,5$, akkor FFP adása javasolt
- Stratégiából fakadóan sokszor már csak a coagulopathia kialakulása után, későn került rá sor
- Mivel a VVS-K 30 ml plazmát tartalmaz egységenként, ez 1:6 rögzített aránynak felel meg

Practice Guidelines for blood component therapy. Anesthesiology 1996; 84:732-747.

Guidelines for red blood cell and plasma transfusion for adults and children. J Emerg Med 1998; 16:239-241.

Stainsby D. Management of massive blood loss: a template guideline. Br J Anaesth 2000; 85:487-491.

ASoBTA. NHaMRCN: Clinical Practice Guidelines on the Use of Blood Components. Available at:

<http://www.nhmrc.health.gov.au2002>; 2002.



II. VVS-K, mellett, korán, rögzített arányban adott FFP (és thrombocyta) által vezérelt (formula-driven) masszív transzfúziós és haemostasis stratégia

Koncepció

- intézeti masszív transzfúziós protokollok alapján (MTP)
- vörösvérsejtek transzfúziójával párhuzamosan
- korán
- rögzített, magas arányban (VVS-K:FFP = 1:1, de <1:3) infundáltak FFP-t.
- 2007-2009: 12 közlemény US, traumatológiai, azon belül katonai, harctéri eseményekhez kapcsolódóan:



Holcomb JB. *Ann Surg* 2008; 248:447-458.
Borgman MA. *J Trauma* 2007; 63:805-813.
Cotton BA. *J Trauma* 2008; 64:1177-1182.
Cotton BA. *J Trauma* 2009; 67:389-402.
Gunter OL. *J Trauma* 2008; 65:527-534.
Kashuk JL. *J Trauma* 2008; 65:261-270.
Maegele M. *Vox Sang* 2008; 95:112-119.
Scalea TM. *Ann Surg* 2008; 248:578-584.
Dente CJ. *J Trauma* 2009; 66:1616-1624.
Snyder CW. *J Trauma* 2009; 66:358-362.
Teixeira PG. *J Trauma* 2009; 66:693-697.
Duchesne JC. *J Trauma* 2008; 65:272-276.

Eredmények

A különféle (akut, 6-, 24 órás, 30 napon belüli) **mortalitás**i adatok szignifikánsan csökkentek a FFP korai, és magas arányú transzfúziójával

Holcomb JB. Ann Surg 2008; 248:447-458.

Borgman MA. J Trauma 2007; 63:805-813.

Cotton BA. J Trauma 2008; 64:1177-1182.

Gunter OL. J Trauma 2008; 65:527-534.

Dente CJ. J Trauma 2009; 66:1616-1624.

Teixeira PG. J Trauma 2009; 66:693-697.

Duchesne JC J Trauma 2008; 65:272-276.

De!

- Study design
 - 1 prospektív
 - 10 retrospektív leíró vizsgálat kontrollcsoport nélkül
 - egyben egy retrospektív derivációs betegcsoportot hasonlítottak össze egy intézeti protokollhoz kapcsolódó prospektív, konszekutív validációs betegcsoporttal

- A prospektív vizsgálatban nem volt különbség a két csoport között
- Az egyik retrospektív vizsgálat: a magas FFP arányú csoport alacsonyabb mortalitás (RR:0,39 CI95% 0,22-0,64), de a vizsgált időablak és a mortalitás, mint egymástól nem független változó kovariancia analízise után a különbség a két csoport között eltűnt (RR:0,84 CI95% 0,47-1,5). Az elhunyt betegek nem azért haltak meg, mert kevés FFP-t kaptak, hanem azért kaptak kevés FFP-t, mert meghaltak (survivor bias)

Scalea TM. Ann Surg 2008; 248:578-584.

- Ezek a vizsgálatok leíró jellegűek, eredményeiket befolyásolhatta a ráfordított gyógyszerek, vérkészítmények mennyisége is (selection bias)
- A tanulmányok heterogének voltak a vizsgált időablak vonatkozásában, esetleg ezt nem közölték

Ezeket a publikációkat három meta-analízis is vizsgálta és megállapította,

- hogy az összes beteget tekintve (n=2697)
- a halálozás (OR:0,38 CI95% 0,24-0,6),
- a többszerv-elégtelenség esélyhányadosa csökkent (OR:0,40 CI95% 0,26-0,6)

Murad MH. Transfusion 2010; 50:1370-1383.

de a másodlagos változók,

- mint az össz-transzfundált vérkészítmény mennyiség,
- a lélegeztetési idők változó képet mutattak

Rajasekhar A. Crit Care Med 2011; 39:1507-1513.

- és jelenleg több a kérdés, mint a válasz

Phan HH. Vox Sang 2010; 98:395-402.

Összefoglalva,

A korai, VVS-K-FFP magas, kötött arány koncepció mögötti fontos megfontolások

- A korán, nagy mennyiségben adott FFP-vel a
 - coagulopathiát megelőzni/minél hamarabb rendezni,
 - és ezzel az össz-transzfúziómennyiséget csökkenteni,
 - és ezek szövődményeit megelőzni.
- A coagulopathia monitorozására használatos tradicionális vizsgálatok
 - hiányos fiziológiás mozaikképet adnak
 - jelentős időbeli késéssel,
 - ezért ebben a klinikai helyzetben nem adekvátak

Kashuk JL. Ann Surg 2010; 251:604-614.

Johansson PI. Scand J Trauma Resusc Emerg Med 2009; 17:45.

Gonzalez E. Semin Thromb Hemost 2010; 36:723-737.

Martini WZ. J Trauma 2008; 65:535-543.

Steiner ME. Hematol Oncol Clin North Am 2007; 21:177-184.



III. Viszkoelasztikus POC tesztek és algoritmusok által vezérelt masszív transzfúziós és haemostasis stratégia

Koncepció

A coagulopathiára irányuló viszkoelasztikus POC tesztek

- teljes vérből képezik le
- a teljes alvadási folyamatot, és
- gyorsan elérhető eredményt adnak (lásd ott)
- melyek algoritmusokhoz kapcsolva

Fries D. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2010; 45:552-561.

Gonzalez E. *Semin Thromb Hemost* 2010; 36:723-737.

Fries D. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009; 22:267-274.

Schochl H. *Crit Care* 2010; 14:R55.

Waydhas C. *Unfallchirurg* 2009; 112:942-950.

Gerlach R. *Acta Neurochir (Wien)* 2009; 151:873-900.

Gorlinger K. *Hamostaseologie* 2006; 26:S64-76.

Gorlinger K. *Anesthesiology* 2011; 115:1179-1191.

- lehetővé teszik a korai, célorientált haemostasis kezelést.

III. Viszkoelasztikus POC tesztek és algoritmusok által vezérelt masszív transzfúziós és haemostasis stratégia

Koncepció

A coagulopathiára irányuló viszkoelasztikus POC tesztek

- teljes vérből képezik le
- a majdnem teljes alvadási folyamatot, és
- gyorsan elérhető eredményt adnak
- melyek algoritmusokhoz kapcsolva

Fries D. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2010; 45:552-561.

Gonzalez E. *Semin Thromb Hemost* 2010; 36:723-737.

Fries D. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009; 22:267-274.

Schochl H. *Crit Care* 2010; 14:R55.

Waydhas C. *Unfallchirurg* 2009; 112:942-950.

Gerlach R. *Acta Neurochir (Wien)* 2009; 151:873-900.

Gorlinger K. *Hamostaseologie* 2006; 26:S64-76.

Gorlinger K. *Anesthesiology* 2011; 115:1179-1191.

- **lehetővé teszik a korai, célorientált haemostasis kezelést.**

2009-2012

- között öt PRCT

Ak K. *J Card Surg* 2009; 24:404-410.

Wang SC. *Transplant Proc* 2010; 42:2590-2593.

Girdauskas E. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140:1117-1124.

Cui Y. *Artif Organs* 2010; 34:955-960.

Westbrook AJ. *Heart Lung Circ* 2009; 18:277-288.

- egy prospektív-,

Gorlinger K. *Transfus Med Hemother* 2012; 39:104-113.

- egy retrospektív követéses kohorszvizsgálat

Gorlinger K. *Anesthesiology* 2011; 115:1179-1191.

- és egy meta-analízis jelent meg

Afshari A. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD007871.

melyek az algoritmusokkal alkalmazott viszkoelasztikus POCT szerepét

vizsgálták masszív transzfúzió mellett

- mély hypothermiás keringés megállítással járó, vagy egyéb szívsebészeti
- és májtranszplantációs műtéti beteganyagon

Az összes PRCT-ben

- csökkent az FFT és egyben az **allogén transzfúzió** mennyisége,
- a **thombocyta** felhasználás (három PRCT-ben)
- a retrospektív követéses tanulmány vegyes beteganyagában is, kivéve a szívsebészet, de itt a preoperatív kettős thrombocytagátlással műtétre kerülő betegek száma a vizsgált periódusban ötszörösére nőtt.
- a **posztoperatív vérzés**

Nuttall GA. Anesthesiology 2001; 94:773-781.

Afshari A. Cochrane Database Syst Rev 2011;CD007871.

Gorlinger K. Transfus Med Hemother 2012; 39:104-113.

- vagy nem változott szignifikánsan

Nuttall GA. Anesthesiology 2001; 94:773-781.

Girdauskas E. J Thorac Cardiovasc Surg 2010; 140:1117-1124.

Két vizsgálat a **masszív transzfúzió** incidenciájának csökkenését mutatja

Gorlinger K. Anesthesiology 2011; 115:1179-1191.

Gorlinger K. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2012; 26:179-198.

egy a költségek csökkenését

Shore-Lesserson L. Anesth Analg 1999; 88:312-319.

A meta-analízis adatai szerint

- a **masszív transzfúzió** során adott vér mennyisége a POCT és algoritmusok együtt-alkalmazásával 26 %-l szignifikánsan csökkent (MD -85 ml 95%CI -140,7-29,4),
- de a mortalitás-csökkenés nem volt szignifikáns,
- bár a vizsgált 9 tanulmányból csak 5 közölt ilyen eredményeket

Afshari A. Cochrane Database Syst Rev 2011:CD007871.

Összefoglalva

A viszkoelasztikus POC tesztek és algoritmusok által vezérelt masszív transzfúziós és haemostasis stratégia a jelenleg rendelkezésre álló vizsgálatok szerint

- csökkenti a FFP
- és ezzel az allogén transzfúzió mennyiségét,
- csökkentheti a posztoperatív vérzés mennyiségét,
- de a MV/MT-ra kerülő betegek mortalitásáról,
- az ellátás költségeiről még további adatok szükségesek.





