

Vérkészítmények ismertetése és indikációik IV.

Plazmakészítmények (FFP, fibrinragasztó)

Gyári plazmakészítmények

(albumin, immunglobulin, IVIG, alvadási faktor koncentrátumok, vérzékeny betegek, inhibitor)

Plazma készítmények

TV

Plazma

< 6-24 óra

FFP → terápiás
(V.VIII.)
továbbfeldolg.

buffy coat

trombocita cc. (sz, f)

bc ∅ R **vvs cc.**

mosott vvs cc.

szűrt/mosott vvs cc.

fagy/olv/ mosott vvs cc.

Alv-i f. cc.:

VIII.

IX.

II. VII. X.

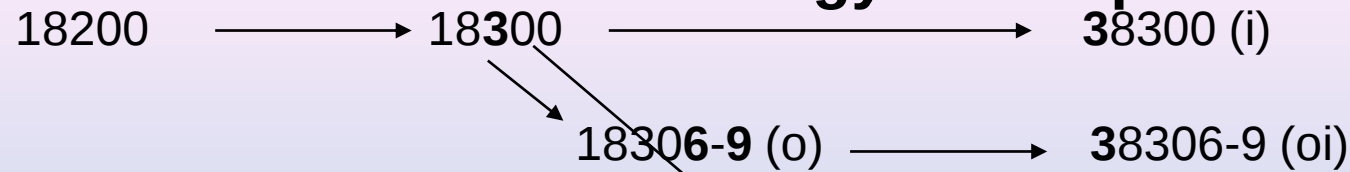
I.

Ig

Alb.



Friss fagyasztott plazma



Előállítás: teljes vérből vagy plazmaferézissel
6-24 órán belül
gyorsfagyasztással

Inline r-ből: fvs-mentesített FFP (18300)

Gyermekek-ellátáshoz, vércseréhez: 18305 (irreg. at. vizsg.)

Sejtszegényített: kétszer centrifugált – hatásosabb, olcsóbb fvs ↓ !
(AB Rh D neg, Kell neg, ff) (18300) + sze. irr-t
+ sze. osztott (max. 3 recipiens!) + irr-t

Egyedi, aferezises

Terápiás: csak férfi donor (nő TRALI kockázat)
ea-s, poz. tr. anamn, nő: csak ipari plazma lehet

Térfogata: 180 - 290 ml (véralvadásgátlóval együtt)

Tárolás: < -25 °C → **Li: 2 év** (2009. febr-tól)

ABO azonosan adandó

Liu F. et al: Transfus. Clin. Biol. 2009.16.400-403.:

1800 ml afer. FFP után 15 napra a-D → jav-t lenne:

szülőképeskorú nőnél D figyelembe vétele



Friss fagyasztott plazma

D: 10-15-20-30 ml/tskg 12-24 óránként (alvadási értékek, faktorszint ismeretében)
nincs pontos adagolás - empirikus
pontos alvadási faktor tartalma nem ismert (nagy térf. - kis hatóanyag tart.)
1-2 E nem tartalmaz elég hatóanyagot, de a készítménnyel járó veszélyeknek
kiteszi a beteget
15 ml/kg (70 kg-snak 4 E-t)

Osztott (TCH-19): 10-20 ml/kg 10-20 ml/kg/óra
~ 50 ml (P4159)
Li: < -25 °C → Li: 2 év



Felolvasztása: 15-20 perc alatt + 37 °C-os vízfürdőben vagy elektromos vérkészítmény melegítőben

Beadás előtt zsák épségét, a készítményt ellenőrizni kell (makrosz-kópos ell.), a biológiai próba után azonnal transfundálandó, visszafagyasztani tilos, gyógyszer hozzáadása tilos!

Beadási sebesség: 5-10 ml/perc vagy a beteg toleranciája szerint

Friss Fagyasztott Plazma



FFP alkotórészei

1. Alvadási faktorok:

labilis (V., VII., VIII., vW.F., faktor aktivitás $\geq 70\%$), +
+ stabil (I., II., IX., X., XI., XIII.)

2. véralvadás inhibitorai (fibrinolitikus enzimek, AT-III., PC, PS stb.)

3. fehérjék (50-60 g/l) **albumin**, globulinok, antitestek, transzport proteinek:
coeruloplasmin, transferrin, haptoglobin, D-vit. kötő protein stb.

4. immunglobulin

5. komplement rendszer komponensei (C1-észteráz inhibitor)

6. citrát (**CPD**)

+**szennyező sejtek** (fvs $< 0,1 \times 10^9/l$,
vvs $< 6 \times 10^9/l$,
tromb. $< 25 \times 10^9/l$)

7. kininogén

8. fibronectin

9. proteáz inhibitorok

10. lipoprotein

Alvadási faktor koncentrátumok, immunglobulinok, albumin alapanyaga

Friss fagyasztott plazma

Plazmakészítmények (FFP) minőségi mutatói:

VIII.F.C ($> 0,7$ NE/ml)

sejtszennyezettség (fvs - imm., vírus, vvs - imm. thr - imm., alvadás aktiválás)

Nem vírusmentesített készítmény!

Nagymértékben csökkenti a fertőzés átvitelének a veszélyét

az önkéntes és térítésmentes véradás ,
a donorok orvosi vizsgálata (önkizáró nyilatkozat),
a levett vérek szűrővizsgálata (HBV, HCV, HIV, lues),



de kockázatát minden nem vírusmentesítési eljárással készült vérkészítmény (FFP esetén is!) terápiás felhasználásakor mérlegelni kell (indikációk számának csökkentése!).

Mo.: nincs FFP karantén!

Eu : mb-UVA, psoralen (S59)-UVA-val kezelt FFP - S/D májtrpl-nak?!

univ. inakt: FFP + S/D - Norvégia, Svédország,

Octaplas S/D plazma (PS, plazmininhibitor kevésbé $\downarrow \rightarrow$ nincs trombózis $\uparrow$)

USA: S/D (burkos vírusokra /HIV,HCV,HBV/ hat) kezelt FFP

Gyári plazmakészítmény vírusinaktiválási módszerei:

fizikai (pl. hő - nem burkos vírusokra /HAV, parvov./ hat)

+

kémiai (pl. S/D - burkos vírusokra /l. előbb/ hat)

FFP indikációi 1.

Csak laboratóriumi alvadási vizsgálatok: PI, APTI, TI, faktoraktivitás, AT-III. szint ismeretében adjuk!

PI, APTI ↑ esetén: FFP profilaxis helyett a kórok tisztázandó!

Izolált alvadási faktorhiány: klinikai tünetekkel járó szerzett vagy veleszületett V-ös ill. XI-es faktor hiányos beteg, vagy más szerzett vérzékenységben szenvedő beteg (II., VII., vW., VIII, IX., X., XII.), ha alvadási faktor koncentrátum nem áll rendelkezésre - vérzés, műtét esetén

D: 15-20 ml/tskg/24 óra

(F.V. hiányban: 20 ml/tskg/12 óra,

F.XI. hiányban: 10 ml/tskg/24 óra)

komplex véralvadási zavar + vérzés

Hemodilúciós alvadási faktor csökkenés

thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP)

plazmacsere: FFP-vel vagy VIII. faktorszegény plazmával

FFP dózisa: acut TTP - 30ml/tskg (indukció)

chr., intermittáló TTP - 10-20 ml/tskg

haemolyticus uraemiás syndroma (HUS)

K-vitamin hiány + aktív vérzés

3-5 E FFP + K-vitamin (helyette: Prothromplex Total, Beriplex)

(parent. K-vit. csak órák múlva hat)

Syncumar hatás azonnali gátlása (vérzés vagy sürgős op. esetén)

3 E FFP - faktor konc. (Prothromplex Total, Beriplex) hiányában



FFP indikációi 2.



AT-III. hiánya (műtét vagy heparin igény esetén)

(helyette: AT-III. koncentrátum)

PC, PS súlyos hiánya (szerzett, veleszületett)

C1-észteráz inhibitor hiánya: örökletes angioneuroticus oedema (HAE) esetén (néha lymphoproliferatív betegségben is)

2 E FFP 1-4 napig elegendő hatású

az FFP komplement tartalma miatt kezdetben átmeneti romlás!

helyette: C1 Inactivator (Behring)

DIC

kiváltó ok megszüntetése,

thrombosis: Na-heparin iv. 2500 E, inf. 500-1000 E/óra

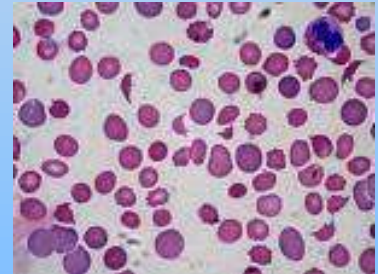
substitutio: FFP, krioprecipitátum,

tromb. konc.,

ha vérzik - vvs konc.

AT-III. konc.,

ha fibrinolysis ↑↑↑ - antifibrinolyticum



plazmacsere

1,5 x volumenű plazmacsere:

50-70 %-os alvadási faktor csökkenést és fehérje csökkenést okoz, de ha a plazmacsere előtt a haemostasis rendszer normális, nem lesz vérzés (minden alv. f. a plazmacsere után 12-24 óra múlva normalizálódik /kivéve I.f./)

2x volumenű plazmacsere:

15 ml/kg FFP + I.f. pótlására krioprecipitátum

korszerűbb: 5 %-os HA + IVIG + gyári alv. f. konc.

antifoszfolipid antitest jelenléte

Az FFP feltételes indikációi



1. vérzéssel járó hígulósos coagulopathia

ha "egy vérvolumennél" többet kell pótolni,

PI > 1,5-1,8x norm - 18 ms felett,

APTI > 1,5-1,8x norm - 55-60 ms felett,

I.f. < 1 g/l, egyéb alv. faktor szint < 25 %

normalisan nagy haemostaticus tartalék:

a térfogat- vagy vérvesztés kezdeti terápiája:

fiz. só v. kolloid oldat + vvs konc. FFP nélkül

(nincs hígulás miatti véralvadás zavar,

a normális haemostasis fenntartásához 20-40 %

alvadási faktorszint elegendő)

a májbetegek fiziológiás alvadási faktortartaléka kisebb, emiatt a ,
hígulósos coagulopathiára érzékenyebbek!

2. masszív transzfúzió

3-4 E vvs konc/ 1 E FFP (I. haemostasis controlált resust: vvs ~ FFP)

az FFP profilaktikusan nem indokolt (alv. faktor szint

csökkenés túlbecsült, laborvizsgálat jelentősége!!!)

3. cardiopulmonalis bypass

inkább trombocita diszfunkció + heparin hatás, mint alv. faktorhiány

FFP terápia hatásosságának ellenőrzése: APTI (PI kevésbé jó, a rövid F.VII.
T1/2 miatt)

Az FFP kontraindikációi



a hemofilia kataszterben szereplő, veleszületett vérzékenységekben szenvedő (pl. hemofilia A, B, vWillebrand-betegség, egyéb izolált faktorhiány) esetén

plazmafehérje-allergia

cardialis decompensatio, pulmonalis oedema, keringés túlterhelés kockázata

bizonyított IgA hiány

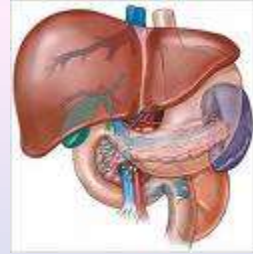
K-vitaminnal korrigálható, jelentősebb vérzéssel nem járó coagulopathia

volumenpótlás

immunglobulin-terápia helyett

fehérjepótlásként

Májbetegek vérzékenységének okai



Alvadási fiziológiás tartalékuk kisebb

faktorszint $\downarrow$ (főleg F.VII., PC),

PI $\uparrow$ > PTI $\uparrow$

csak FFP-vel nem kezelhető, az FFP a PI-t csak rövid időre

normalizálja: F.VII. T_{1/2}: 5-6 óra

vézéskor Ddg: faktor hiány ?, helyi érruptura ?

májbiopsia nem igényel profilaktikus FFP adást

(a kóros PT nem egyenlő a vérzéssel)

trombocita szám $\downarrow$

fibrinolysis inhibitorai $\downarrow$

fibrinolysis $\uparrow$ $\Rightarrow$ primer ill. szekunder DIC

K-vitamin kezelés hatástalan



Vérző májbeteg esetén az alvadás segítésének módjai:

DDAVP: endotheliumból F.VIII-at mobilizál, trombocita működést is fokozza

Krioprecipitátum: I. faktor szerepe (vW.F., VIII.F., XIII.F, fibronectin)

FFP csak vérzés, invazív beavatkozás esetén

Gyári alvadási készítmény (Prothromplex Total, Beriplex)

FFP okozta szövődmények

Fertőzésátvitel (vírus/HBV,HCV,HEV,CMV/, baktérium, protozoon)

Immunizáció (sejtszennyezettség - fvs, vvs, tromb.)

Hypervolaemia (különösen cardio-vascularis betegségben)

Citrát intoxikáció (rövid idő alatt nagy mennyiségű FFP beadása, tü: kalcium csökkenéséből eredő neuromuscularis tünetek)

pH csökkenés - sok és gyors FFP adáskor

TRALI (oka: donor eredetű granulocyta antitestek, 10-20 ml!, tü < 2^h, női donor: 18600, Ø CF)
Williamson et al.: Transfusion 47. 1455-1467. 2007.

RDS: a recipiens antitestjei az FFP-ben levő donor fvs-ekkel kapcsolódva, azokat elpusztítják, sequestrált termékeik lázas reakciót, a tüdő légzőfelület csökkenését eredményezik

Allergia: (bőrviszketés, urticaria, hőemelkedés, láz)

donor - recipiens közötti fehérje inkompatibilitás

recipiens valamilyen fehérje vagy gyógyszer iránt érzékeny, és a donor plazmájában megtalálható

donor IgA fehérje + recipiens anti-IgA

Anaphylaxia

Alvadási faktorok elleni inhibitor kialakulás kockázata nő (gyári kész-k!!!)

Pyrogen reakció (endotoxinok, citokinek hatására)

Ddg: imm. reakció

Recipiens autoimmun betegsége aktiválódhat az FFP-vel bevitt komplement hatására
heparin neutralizáció



FFP okozta szövődmények elkerülése

krisztalloidok: Ringer, Salsol oldatok

szintetikus kolloid oldatok:

Dextrán 70 - D40-nél tartósabb hatás - izoonk. (vol.pót.)

Dextrán 40 - hosszú hatású -hiperonk. (vol. exp.)

all. reakció megelőzése : Promit inj.

Gelatina - intraop. - gyors hatás /2-3óra/ - izoonk.

HES 6% - hatás 3-4 óra - izoonk.

HES 10 % - tartósabb hatás - hiperonk.

előnyük: a MVT, PE megelőzés is



FFP okozta szövődmények elkerülése

gyógyszerkészítmény:

DDAVP - F.VIII. csökkenésekor

hatás: endotheliumból VIII. f-t mobilizál az érpályába

feltétel: legyen VIII. f. termelő képesség

kontraindikáció: anamnesisben convulsiv -, coronaria -, súlyos hypertonia -,
előrehaladott arteriosclerosis betegség,

3 életév alatti életkor

várandósság

készítmény:

- Minirin inj. - 1-2 x 0,3-0,4 $\mu\text{g}/\text{tskg}$ (4-6 amp)
50-100 ml fiz. sóban 30 perc alatt
(előtte próba infúzió)

mh: fejfájás, bőrpír, vízretenció, hyponatraemia, convulsio, átmeneti
hypertonia, thromboticus szövődmény

- **Octostim** inj/orrspray: 2-3 x 300 $\mu\text{g}/\text{nap}$
(gyermek: 2-3 x 150 $\mu\text{g}/\text{nap}$)

- Emosin sc. inj. - 40 $\mu\text{g}/\text{ml}$



FFP okozta szövődmények elkerülése

gyári plazmakészítmények (VÍRUSNEUTRALIZÁLT, biztonságos készítmények)

A. alvadási faktorok:

F.VIII. - Humaclo/ Kedrion (Humafaktor 8) /magyar/

F.VIII. + nagy ms-ú vWF - Haemate P /Centeon/

F.IX. - Aimafix / Kedrion (Humafaktor 9) /magyar/

F.II.,VII.,(IX.),X. - Prothromplex Total/STIM /IMMUNO/, Beriplex

F.II.,(IX.),X. - Prothromplex TIM /IMMUNO/

F.I. - Haemocomplettan /Centeon/



B. immunglobulinok:

IgG - Humaglobin /magyar/

C. albumin

Human albumin /magyar/

5 % -os (100, 250, 500 ml)

20 % - os (50, 100 ml)



D. egyéb:

AT-III. koncentrátum /IMMUNO/

C1-észteráz inhibitor - C1 Inactivator, HS /Behring/

Összefoglalva

FFP alkalmazása

az alvadási laboratóriumi eredmények
(APTI, PI, TI, alv.faktor szintek, AT-III.,
stb.) birtokában,

a klinikai tünetek figyelembevételével,
indikációk (kockázat/előny) mérlegelésével
(költségelemzések után)

Fibrinragasztó

Fibrinragasztó

18200, 18600 → 18291 → 90706
90707
90708
90709

Autológ:

48200 → 48291 → 40706
40707
40708
40709

Autológ: preoperatív előállítás!
virális és prionfert. átvitel nincs!

Biztonság: donortesztek + HIV, HBV, HCV **NAT**

Fukusima, Asahi

USA: Tachosil (1x vírusinakt)



Fibrinragasztó a Cryoseal® FS System készülékkel előállítva



450 ml (1-2 E) AB-s, human plazmából krioprecipitátum előállításának megfelelő (fagy / olv/ ülepítés / szeparálás)

16 ml (cc-t I.f. + XIII. f. + VIII.f. + vW. f., fibronectin, párhuzamosan trombin + Ca, párhuzamos fecskendőpárok)

Átlag: 20 % fibrinogén, 4 % XIII. f., 36 % fibronectin

A trombingyártó készülék a II. f-t Ca jelenlétében trombinná alakítja (10 ml plazma elhasználásával)

Gyártási idő: 60-80 perc

Tárolás: < -30 °C 1 év, felhasználás előtt: 34-37 °C-on felolvasztani, speciális applikátorokkal

Hatás: az alvadási kaszkád utolsó szakaszát „utánozza”:

trombin, fibronectin + Ca → I. f. → fibrin, stabil koagulum

(nagyobb I. f. tart. → termék mech-i ereje nő, magasabb trombin → nagyobb polimerizációs seb.)

Előnye: gyors véralvadás

gyorsult sebgyógyulás, angiogenesis elősegítés

vérveszteség ↓ → kevesebb a vvs tr. igény

bakteriális fertőzések elleni védelem

patogén átviteli kockázat ↓

állati eredetű anyagokkal szembeni all. megszűnik

felszívódás: biológiai úton



Alkalmazási területek:

szív-, ér-, mellkas-, ideg-, szem-, fej-nyaki, plasztikai, helyreállító, baleseti sebészet, szövetillesztés, máj, lép parenchyma sérülés

kanülálás, éranasztomózis

Fábián I: Focus Medicinae 8.4.2326.2006., (TCH-20.)

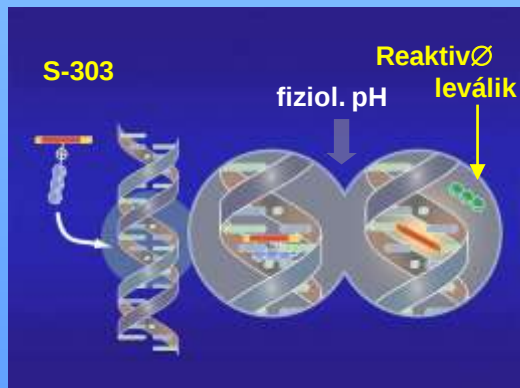
Cryoprecipitátum:

I., VIII., vWill., XIII. f., fibronektin

Patogén inaktiválás

	Plazma, plazma derivátum	Thr	vvs
mb	I	N	N
Psoralen /amoto-salen	I	I	N
riboflavin	I	I	?
FRALE (S303)	?	?	I
Inactine	?	?	I

Vvs: FRALE, Inactine – fény nélkül (vvs a fényt elnyeli)



Inactine-nal (PEN110) vagy FRALE-val kezelt vvs in vivo recovery ~ kezeletlen vvs recovery (28 napos tárolás esetén)

vvs túlélés: 6. tr-t naptól ↓↓ a kontrollhoz képest
 AuBuchon JP et al: Transfusion 42.2.146-52.2002

Vírusinaktivált gyári készítmények



Albumin

Albumin



elektrosztatikus tulajdonsága révén az endothelium glyco-calyxához kötődik, mintegy tömörítve azt,
s így csökkentve a vascularis permeabilitást
neutrofil sejtek oxidatív szétrobbanását gátolva, a gyulladásos mediátorokat, szabadgyököket megkötve a gyulladásos válaszokat is csökkenti
anti-apoptotikus hatású
a legjelentősebb extracelluláris antioxidáns, thiol-csoportjai révén fenntartja a plazma redox státuszát
haemorrhagiás shockban javítja a mesenterialis mikrocirkulációt, és a globális haemodinamikát
enyhén anti-thromboticus és anticoaguláns hatású
Nagy volumenű paracentézisben csökkenti a veseelégtelenség rizikóját
az albumin koncentráció 10 g/dl-es csökkenése a halálozás esélyét 1,5-szeresére, a morbiditást 2-szeresére növeli.

Human albumin

Májban termelődő transzport feh.

Zsírsavak, a bilirubin, a hormonok és számos gyógyszer transzport
fehérjéje

az albumin szint ↓: trauma, sepsis, égésbetegség, fertőzés, sugárkezelés,
acidosis, alkohol, elégtelen táplálkozás hatására

T1/2: 18-20 nap

Plazma albumin 5 %-a óránként transcapillaris áramlással jut az interstitiumba,
majd lymphaticus keringéssel vissza az intravascularis térbe.

Agyszövet: a fehérjékre nézve a capillaris impermeabilis

Máj: az albumin szabadon átjut a capillaris falon

Normális capillaris permeabilitás esetén

az albumin lassan hagyja el az érpályát (2 óra múlva 90 %-a még intravascularisan)

Capillaris endothel károsodásakor: jelentős mennyiségű folyadék és albumin
kerülhet az interstitialis térbe

Nagy műtét, trauma, égés, tumor, sepsis, distribúciós shock (anaphylaxia,
septicus shock): capill. permeabilitas ↑ → nagy albumin (folyadék) vesztes →
generalizált oedema, terápia: további folyadék bevitel, de interstitialis folyadék is ↑
(permeabilitási zavarban kolloid oldatok is ue-t kiváltják), oka: albumin folyadékot
von el az intracellularis térből ! → **szövetközi tér expansiója ↑ /cell. exsiccosis!**



Human albumin

a készítményben levő összfehérje 95 %-a albumin

Vírusmentesített (fizikai /ultraszűrés, pasztörizálás/
+
kémiai módszerrel /etanolos frakcionálás/)



5 % (100, 250, 500 ml) - izoonkotikus
(100 ml a keringő vértérfogatot 100 ml-rel ↑-i)

20 % (50, 100 ml) – hiperonkotikus
(100 ml $\Rightarrow$ keringő vértérfogat 400 ml lesz)

Tárolás: + 2 - + 8 °C (száraz, fénytől védett helyen)

Lt.: 3 év

Beadás módja: iv.

Nagy a vízkötő kapacitása (1 g albumin 18 ml vizet köt) és relatíve hosszú (4 óra, ha a capillaris permeabilitas nem emelkedett) az intravasc. tartózkodási ideje $\Rightarrow$ **megbízható volumen expander** (de túladagolás esetén interstitialis oedema veszélye!)

Az intravasc. kolloid osmoticus nyomás 80 %-át biztosítja.

Víz-, Ca-, Na- és nyomelem-kötő kapacitása kiváló

Albumin indikációi

SAFE: Saline versus Albumin Fluid Evaluation

2004-es ausztráliai és új-zélandi, nagyszámú (7000 beteg, 16 kórház), kettős-vak, randomizált, prospektív vizsgálat

célja: az alb valóban növeli-e a 28 napos mortalitás kockázatát? (Chochrane!)

nagyon súlyos állapotú betegek egy részének sóoldat + 4%-os albumin,
másik részüknek csak sóoldat

eredmények:

albumin adás **biztonságos, súlyos szepszisben csökkentette (bár nem szignifikánsan) a halál kockázatát,**

első két nap szignifikánsan **nagyobb a vvs-cc igény** (alb mérsékelt alvadási zavart okoz)
koponya-agysérülés esetén az alb-nak **szerepe lehet az agyoedema kialakulásában,**
fenntartásában (sérült vér-agy gáton átjut)

cirrhosis, súlyos hypalbuminaemia, égésbetegség esetén elismert az indikációja.

ascites miatt végzett nagy volumenű paracentesisben (legalább 4 liter) a fehérjepótlás egyértelműen elfogadott (spontán bakteriális peritonitis esetén is), bár a paracentezis okozta (vasodilatatio, következményes keringő volumen csökkenés) keringési instabilitás más, szintetikus kolloiddal ill. vasoconstrictor adásával is kezelhető

bakteriális peritonitis kezelésében is hasznosnak tűnik az albumin alkalmazása (csökkenteni képes a veseelégtelenség kialakulását).

a **hepatorenalis syndroma** (súlyos hypovolaemiával, renalis vasoconstrictióval járó) kezelésében is jelentős szerepe lehet az albuminnak (a vasoconstrictorok mellett).

Albumin indikációi

ALBIOS: Albumin Italian Outcome Sepsis, 2014.

100, olasz ITO, randomizált, nyílt, kontrollált vizsg.

súlyos szepszis,

egyik csoport csak sóoldat,

a másik sóoldat + 20 %-os albumin

(első nap 300 ml, majd napi annyit, hogy Se alb elérje a legalább 30 g/l-t)

eredmények:

alb csoport cardiovasc állapota jobb, coag rosszabb,

vazopresszor v inotrop szer alkalmazása hamarabb leállítható

alb biztonságos, de nem jelentett túlélési előnyt, bár kisfokú,

szignifikáns hasznos haemodinamikai hatású

nagyon súlyos állapotú betegekben célszerű az albuminszintet 30 g/l felett tartani

Human albumin terápiás javallatai 1.



A 25 g/l alatti albumin koncentráció a mortalitás független prediktora.

intravasculáris kolloid osmotikus nyomás emelésére,

cél: az albumin koncentrációja legalább 30 g/l legyen

(20 %-os alb-t + diureticum - oedema csökkentés /nephrogen,

hepatogen oedema, cirrh., nagy vol. ascites lebocsátás, hepatorenalis sy/)

sec. hypalbuminaemiában (májkárosodás → szintézis Ø v. capill. károsodás)

acut volumen pótlás, vértérfogat fenntartás

**(5%-os albumin, cél: az albumin koncentrációja legalább 30 g/l legyen
volumennövelő hatás kb. 48 óráig tart**

**ha a krisztalloid v. a szintetikus vol. exp. beadott dózisa elérte a felső
határt, v. a szintetikus kolloid kontraind-t**

**várandósoknál és a szoptatás alatt, valamint gyermekeknél a szintetikus
kolloidok helyett az 5 %-os albumin infúzió alkalmazandó**

kritikus esetben az alb. oldat alkalmazásának nincs mennyiségi

**korlátja, ha ezzel egyidejűleg a vvs. és tromb. pótlás, ill. az alv. f.
pótlása szakszerűen biztosított**

a beteg folyadék és elektrolit anyagcseréje rendszeresen ellenőrizendő

gyors vagy nagy nyomású alb. inf. alkalmazása a beteg cardiovasc.

állapotától függően lehetséges



Human albumin terápiás javallatai 2.



acut vérvesztés terápiájának részeként (5 %-os HA-t):

vérvesztés ~ 20 %: krisztalloid (elsődlegesen!!!)

~ 25 %: krisztalloid v. szintetikus kolloidális oldat (HES, Gelatina, dextran)

~30 %: a beadott HES és dextran mennyisége > 1,5 g/tskg (felnőttnél ez kb. 1500 ml): Gelatina v. 5 %-os human albumin

~35 %: RL + vol. exp. + alb. + vvs

50 % (masszív transzfúzió mellett a teljes keringő volumen pótlása 1 órán belül): 3 E vvs cc./ 1 E FFP

(haemostasis controlált resust: vvs ~ FFP)

terápiás aferezis (intenzív) - 5 %-os human albumin

Égésbetegség (testfelület 50 %-át meghaladó égés):

főbb jellemzői: protein ↓

Na ↓

volumen ↓

neuro-endokrin rendszer zavara

mélyreható metabolikus károsodás



első 4 napban a plazma össz-alb. tartalmának kb. 2-szerese vész el a sebeken keresztül

20 %-os albumin, pótlása mielőbb: csecsemőknél < 12 óra

kisgyermeknél (2 éves korig) < 18 óra

gyermekkorban < 24 óra

első 24 órában krisztalloid >> albumin

utána krisztalloid << albumin

Human albumin terápiás javallatai 3.



tüdő-, agyoedema (20 %-os albumin + diureticum)

de: RDS (a shock tüdőt súlyosbítja, mivel a bevitt albumin 2/3-a extravasalódik, pulmonalis oedema mobilizáció ↓, nem javul) krisztalloid jobb, mint az albumin
klin tapasztalat: agyoedemát fokozza



HUS (5 %-os albumin)

Májelégtelenség (cél: albumin szint legalább 30 g/l legyen), hypotonia esetén az onkotikus deficit megszüntetése, bilirubin megkötése, májtranszplantáció (oedema, hypalbuminaemia kialakulása miatt)

Súlyos nephrosis syndroma (20 %-os albumin):

diuretikus th-ra nem reagáló, súlyos oedemával járó esetekben



Fehérjevesztés (szérum albumin < 20 g/l): ileus, peritonitis, malnutritio, máj cirrhosis, exfoliativ dermatitis (5 %-os albumin)



Haemodialysis

Human albumin oldat specifikus terápiás javallatai



újszülött- és gyermekellátás

UHB okozta hydrops foetalis esetén intrauterin tr-ban

Hypoproteinaemia - parenteralis táplálás része

Icterus gravis miatti teljes vércsere előtt a szabad (indirekt) bilirubin megkötése, ill. súlyos haemolysis esetén a bilirubin kimosás növelésére

Polycitaemia, hyperviscositas - részleges vércsere mellett

szívsebészet

praeop. szakban cardialis cachexia kezelése (20 %-os alb.)

extracorporalis szívműtét - pumparendszer feltöltése, de elsősorban krisztalloid használható, csak másodsorban kolloid

intraop. szakban az oxygenator feltöltése (5 %-os alb. - az onkotikus nyomás és tromb. funkció megőrzéséhez)

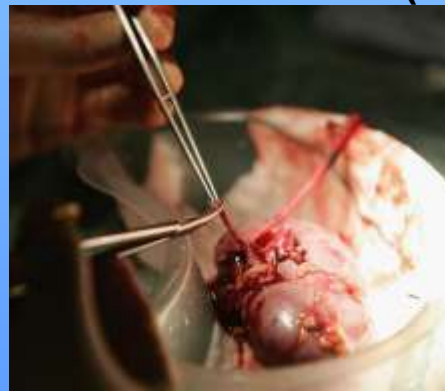
postop. szakban a haemodilutiohoz, ill. a hypalbuminaemia (szérum albumin < 25 g/l), sepsis, súlyos jobb kamra elégtelenség miatti folyadékgyülem, nem szív eredetű pulm. oedema kezelése (20 %-os alb.)

terápiás aferézis

a rendszer feltöltése

szervkonzerváló tartósító oldat része

necrotizáló pancreatitis



Albumin kontraindikációja

**hypertonia
hypervolaemia
acut veseelégtelenség**

**20 %-os albumint nem adunk:
dehidrációban
nagyfokú vérvesztésben
traumás shockban**



Albumin adásakor észlelt reakciók



Keringési reakciók

A/ Vérnyomás csökkenés

B/ Pulzusszám változás

oka: kallikrein-kininogen-kinin rendszer aktiválása

alapbetegség is hajlamosíthat rá!

(pl. GBS vegetatív instabilitás)

az új előállítási technológia ezen reakciók számát jelentősen csökkentette

Szérum kalcium szint csökkenés

th: Calcimusc

Pyrogen reakciók

az új előállítási technológia ezen reakciókat kiküszöbölte

1g/tskg feletti dózis esetén (20 %-os albuminból 300 ml felett)

A/ légzési elégtelenség (az albumin a tüdőbe jut, ozmotikus hatására ott az interstitialis nyomás nő, oxigenizáció zavart, RDS)

B/ pH csökkenése

(főleg gyermeknél)

C/ Szérum nátrium szint növekedése

Albumin adagolása

Infúzióban

5 %-os:

≤ 60-80 csepp/perc (16-18 ml/perc)
maximum napi 1000-1500 ml
(gyereknél arányosan kevesebb)

20 %-os:

≤ 1 ml (20 csepp)/perc
maximum napi 200-300 ml
(gyereknél arányosan kevesebb)

Beadása csak, ha tiszta az oldat

Beadásra alkalmatlan:

ha megtört, zavaros, üledékes, lepedékes az oldat !!!





Az albumin alkalmazásának indikációi

EU Tanács ajánlásai



kolloid ozmotikus nyomás létrehozása, fenntartása (20 %-os albumin)

hemodinamikai reguláció (5 %-os albumin)

intra- és extravaszkuláris folyadékkegyensúly biztosítása a perifériás és tüdő-ödémák kialakulásának megelőzése érdekében (20 %-os albumin)

égési sérülések (20 %-os albumin)



Ezek egyben az EU Tanács ajánlásai is az albumin alkalmazására.

(Blood safety in the European Community: An initiative for optimal use. Kiadó: Friedger von Auer BMG Bonn. 1999.)

A magyar ajánlás (a módszertani levél: Transzfúzió, 2000. 33. 4. különszám 45-49.) ennek az európai gyakorlatnak megfelelő.

Cochrane-csoport elemzése az albumin alkalmazásáról I.



(Transzfúzió, 2000. 33. 4. különszám. 51-72.)

Golub R. és mtsai: Efficacy of albumin supplementation in the surgical intensive care unit: a prospective, randomised study. Crit.Care Med.22(4): 613-619 (1994):

**sebészeti betegeknél (n=116) az albumint kapó betegeknél a komplikációk kialakulásának aránya 44 %, a kontroll csoporté (n=103) 36,9 % volt, a mortalitás aránya 10,3 % volt, szemben a kontroll csoport 5,8 %-os értékével
az albumin koncentrációt 3,0 g/dl felett tartották napi 37,5 g albumin adásával**

Foley EF. és mtsai: Albumin supplementation in the critically ill. A prospective, randomised trial. Arch. Surg. 125 (6): 739-742. (1990):

**albuminnal kezelt (n=40) betegek mortalitása 39% volt, a kontroll csoporté 27 %
komplikációk az albuminnal kezelt csoportban 89 %-ban, a kontroll csoportban 77 %-ban fordultak elő
az albumin szintet 2,5 g/dl felett tartották**

Cochrane-csoport elemzése az albumin alkalmazásáról II.



Tollosfrud S. és mtsai: Fluid balance and pulmonary functions during and after coronary artery bypass surgery: Ringer's lactate compared with dextran, polygele or albumin. Acta Anaesth. Scand. 39 (5): 671-677. (1995.):

Az albuminnál a költségek 230 USD-ral magasabbak, mint a Ringer acetátnál

Rubin H. és mtsai: Randomised, double-blind study of intravenous human albumin in hypoalbuminic patients receiving total parenteral nutrition. Crit. Care Med. 25 (2): 249-252. (1997.):

n = 31, albumin dózis 25 g/nap

	Placebo csop.	albumin csop.
haláleset (30 napon belül)	1	2
Szepszis/bakteriémia	1	3
Pneumónia	4	7

A Cochrane-csoport 1419 esetre terjedő metaanalízis alapján feltételezi, hogy a kritikus állapotban lévő betegek kezelésében az albumin alkalmazása a mortalitást növeli. (Bár több esetben az irodalom át sem tekinthető!)

A Cochrane-csoport statisztikai elemzésének ellentmondásai

(Transzfúzió, 2000. 33. 4. különszám. 51-72.)



1. Inhomogén betegcsoportok

elv: csak a vizsgálat tárgyát képező tényező szempontjából lehet különbség a csoportok között (albuminnal kezelt és albuminnal nem kezelt)
a különbség érzékeltetésére a mortalitás-paramétert választották

2. Mortalitás

Számos tényezőtől függ: alapbetegség, kísérő betegségek, kórállapotot kiváltó ok/okok, szövődmények (acut, chr.), reaktivitás, anyagcsere betegségek, kezelés módja, ápolás és körülményei, beteg kora, neme, stb.
Ezek közül nem egy erősebben determinálja a mortalitást, mint az albumin terápia vagy annak hiánya.

3. Randomizálás

Akkor hatásos, ha nagyszámú a beteganyag, így a "háttérben levő egyéb mortalitási okok" feltehetően egyenlő arányban oszlanak meg és a különbségek csak a vizsgált paraméterre (albuminra) vezethetők vissza

4. Kisszámú betegcsoportok

1419 esetet elemez 32 közleményből (22-ben a betegszám kisebb, mint 50 és csak 3 cikkben több, mint 100)

Az időben egymás után következő, vagy egymás mellett levő tényezők között nem feltétlenül van oki összefüggés, az csak az összes körülmény elemzése alapján igazolható.

A SAFE és ALBIOS tanulmányok megerősítették, hogy az albumin használata a megfelelő indikációs területeken szakmai létjogosultságát visszanyerje

Immunglobulin készítmények

Immunglobulinok

I. **Polivalens Ig**: nagy számú véradó pl-jából (az adott népességben
gyakori kórokozók, ag-k – vírus, bakt. ag-k – elleni
minimalis titerű at, IgG+IgA+IgM)

beadás: im.,
tisztított változatok - iv.
(**ue-ek az IVIG th-ban**)

ind: Hepatitis A
morbilli profilaxis

II. **Monovalens (hyperimmun) Ig**:

Reconvalescens betegek v. imm-t donorok, plph.

Beadás: im.,
iv. (egyre több)

Immunglobulin készítmények

Monovalens Ig-ok (passzív immunizáció)

Anti-D IgG

Hatás: Rh /D/ pozitív vvs-re kötődve elfedi (DAT poz. lesz) azt az imm. r. elől, mivel a DAT poz. vvs a lépben hemolizálódik

300 µg anti-D IgG 15 ml Rh /D/ poz. vvs immunizáló hatását védi ki (10 ml vvs-re 200 µg)

Rh /D/ imm. mech-a:

Rh /D/ neg. egyénbe Rh /D/ poz. vvs jut → idegen ag. → imm. r. akt. →
eredmény: anti-D at.

(1. stimulus: immunizál, at-választ vált ki,

2. stimulus: antigén + antitest reakció = szövődmény!)

imm-hoz 0,1 ml magzati vér elegendő!

(ép placentán csak az IgG jut át – **IgG1,IgG3**:hemolizál)

/ABO inkomp Rh D neg anya RhD poz magzat: anyai a-A v a-B a magzati vvs-eket még az Rh D imm kialakulása előtt **elpusztítja**, imm. esélye 2 % alatt,

ABO komp: Rh imm kialakulhat: 7-8% az esély/

előállítás: Rh/D/-re immunizált donorok vagy betegek pl-jából

beadás: im. az Rh /D/ izoimmunizálódásra potenciálisan veszélyeztetett egyénnek a kontaminációt követő 72 órán belül

tárolás: + 4 °C (+ 2 - + 8 °C)

Li: az ampullán

Az ampulla tartalma nem osztható!

Immunglobulin készítmények

Monovalens Ig-ok (passzív immunizáció)

Anti-D IgG

szülészet: Rh /D/ izoimm. megelőzése

(az Rh/D/ izoimm-ra veszélyeztetett egyén: az Rh /D/ neg. nő)

imm: foetomaternalis irányban a szülésnél a
kitolási szakban

az 1. várandósság/stimulus immunizál,

a 2. várandósság/stimulus lehet problémás (UHB!),
ha nincs anti-D IgG prevenció

Rh /D/ neg. anya, ha a magzat Rh /D/ nem ismert
ha a magzat Rh /D/ pozitív
ha a magzat Dvariáns

(ha a magzat nem Rh /D/ negatív)

akkor is lehet adni, ha már van anti-D imm.

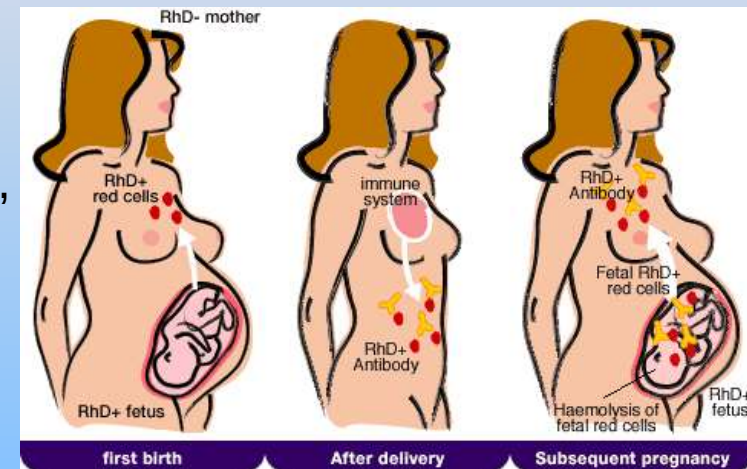
(van at-je az anyának), cél: a további imm. ↓-e

Rh Dvariáns anya: weak: anti-D IgG nem szükséges (↔ AABB)

partialis D: kell anti-D IgG

(de Szer-08:a-D-vel 4+ -nél gyengébb reakció: Rh D neg → a-D IgG kell)

(Rh/D/ pozitív anya: anti-D IgG nem kell!)



Immunglobulin készítmények

Monovalens Ig-ok (passzív immunizáció)

Anti-D IgG



Dózis: 13. hét utáni vérzéskockázattal járó események: – 300 μ g
amniocentézis – 300 μ g
hasi trauma – 300 μ g
szülés után Rh /D/ poz. magzat – 300 μ g,
iker várandósság 600 μ g

12. hét előtt – 50 μ g

72 órán belül im.

(< 12. hét: $\emptyset$)

12-20. hét: 50 μ g

> 20. hét: 300 μ g

Magzati vvs titrálás!)

Immunglobulin készítmények

Monovalens Ig-ok (passzív immunizáció)

Anti-D IgG

transzfuziológiai események kapcsán:

téves transzfúzió: 40-50 ml-ig

A/ véletlen: kis menny.-ű Rh /D/ poz. vvs adása Rh /D/ neg. rec-nek, időbeni észrevétel → anti-D IgG megfelelő dózisban adandó

B/ véletlen, nagy mennyiségű vvs, késői észlelés

vagy szándékos (készlet gondok, kockázat/előny mérlegelés):

nagy menny.-ű Rh /D/ poz. vvs bevitele Rh /D/ neg. rec-nek → nem adunk anti-D IgG-t (okai: óriási a dózis, másnak nem jut, ill. ag-hez azonnal adjuk at at-t → DAT poz.-vá válik → haemolysis /tr-ós szöv./)
imm. tolerancia lehet!

Vércsoport (Rh/D/) váltás (készlethiány):

tromb. tr. :

Rh /D/ neg. betegnek Rh /D/poz. tromb. konc.:

< 10 E → 250 µg anti-D IgG

> 10 E → 500 µg anti-D IgG

im. (trombocitopeniás!), de 72 órán belül

(Ortho: RhoGAM = 300 µg, MicRhoGAM = 50 µg)

Rhophylac (2 ml / 300 µg / 1500 NE)

Rhesonatív (1ml / 2 ml, 625 NE/ml)

Monovalens immunglobulinok

Tetanusz-IgG (TETIG):

Ind: aktív tetanusz immunizáció nem volt, tetanusz th.
(**Humaglobin** megfelelő titerben tartalmazza)



Hepatitis B elleni IgG (Aunativ – im., Hepatect /Biotest/ - iv. is) (hep fert kockázata: cirrh. hep, hepatocell.cc.)

Vertikális transzmisszió (anya/csecsemő) megelőzése

A/ a várandósság alatt HBV szűrés

B/ HBV poz. anya csecsemője szülés után:

azonnal hep. elleni IgG

(+ aktív – HEVAC, Engerix B –oltás) –t kap

1 hónap múlva ismét hep. elleni IgG

(+ aktív –HEVAC, Engerix B –oltás) –t kap

6 hónap múlva ism. (ha nincs védettség)

Horizontalis transzmissziós (pl. eü.) megelőzése:

aktív vaccinatió szerepe!!!

Kontamináció után a veszélyeztetett egyénnek 72 órán belül, 4hét
múlva ismét

Dózis: 0,1 ml/tskg (im.)



Monovalens immunglobulinok

Varicella/zooster elleni IgG (Varitect /Biotest)

Immunsupprimált egyén (gyermek haemat. oszt.!) + kontaktus a vírussal

Dózis : profilaxisra 1 ml/tskg 72 órán belül
övsömörben 2 ml/tskg az 1. és 3. napon



CMV elleni IgG (Cytotect /Biotest/, Humaglobin /HUMAN/)

Immunsupprimált beteg (szerv-, csv-trpl. osztály!) + CMV kontaktus

Dózis: CMV poz. donor, CMV neg. rec., ill. CMV poz. rec.:
1-2 ml/kg 2 hetente 5 alkalommal

Profilaxis: 1ml/kg 3 hetente

Terápiásan: 2 ml/kg másnaponta a tü-k fennállásáig
24-72 órán belül iv.

a CMV fert. a vese rejekcióját okozhatja!



Kullancs encephalitis elleni IgG – FSME-bulin (Immuno)

Dózis: 0,1 ml/tskg (im.)

olcsóbb az aktív védőoltás!

További IgG-k: pertussis (Perbulin)

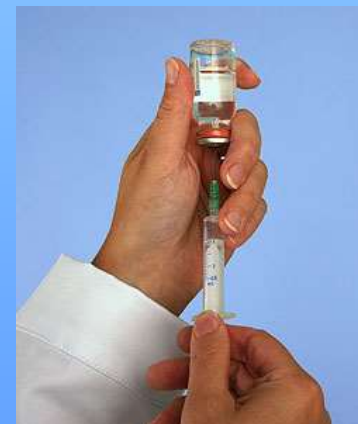
vaccinia,

mumpsz,

rubeola,

rabies (RIG),

herpes simplex elleni IgG-k



IVIG =iv-ás immun γ -globulin

Ind: IgG < 500 mg%

Hatásos, ha IgG > 500 mg%

IgG alosztály hiányban ne!?

IgA hiányában IVIG kontraindikált!

IVGG alkalmazásának lehetőségei 1.

1. Primer vagy secunder antitesthiányos syndroma

agammaglobulinaemia

IgG1 szelektív hiánya

IgG2 szelektív hiánya

IgG3 deficiencia syndroma

IgG4 deficiencia syndroma

Ataxia teleangiectasia

Elhúzódó átmenetei hypogammaglobulinaemia - újszülötteknél

Immunsuppressív kezelés hatása

Symptomatikus AIDS

Monoclonalis gammopathiák

immunglobulinok elvesztése: égés, politraumatizáció

2. Passzív immunizáció

bakteriális

vírusos betegség eseteiben

3. Szepszis (antibiotikumokkal együtt! a sepsis első 8 órájában kezdve)

4. Autoimmun megbetegedések gyógykezelésében

SLE

Haemophagocytosis-syndroma

RA

Bechterew-kór

Still-betegség

Polyarteritis nodosa

AIHA

ITP

Myasthenia gravis (+plph!)

Epilepsia (IgG2)

West és Lennox-Gastaut-syndroma



IVGG alkalmazásának lehetőségei 2.

Autoimmun megbetegedések gyógykezelésében

Chauffard-Ramon-syndroma

Guillain-Barre-szindróma (+plph)

Autoantitestek patogenitásának igazolásakor: anti-thyreogloblin

anti-acethylcholin

krónikus demyelinisatiós polyradiculoneuropathiás

(CIDP) gyulladás

ANCA

VIII. faktor ellenes antitest

anti-DNS

anti-intrinsic faktor

szerzett von Willebrand-kór

primer antifoszfolipid syndroma (lupus anticoagulans)



5. Pure red cell aplasia

6. Sarlósejtes aplasztikus krízis esetén

7. Cytopeniák: leukaemiák

neutropenia

heparin asszociált thrombocytopenia (HAT)

8. Akut myocarditis

9. **Kawasaki-kór** (mucocutan lymph node syndrome)

10. Felnőttkori Kawasaki-syndroma

11. Pyoderma gangrenosum

12. Pneumonia

13. Crohn, colitis ulcerosa

14. IgA nephropathia

15. Henoch-Schönlein-syndroma

16. Basedow ophthalmopathia

17. Szerzett autoimmun polyendocrinopathia syndroma

18. Amyloidosis



Immunglobulin terápia szepszisben 1.

(Molnár Zs., Nierhaus A., Esen F.: Immunglobulinok szepszisben – milyen betegeknek használ leginkább. Foc. Med. 2014. XVI.1.3-7. alapján):

A **súlyos fertőzésekben** a beteg immunglobulin szintje jelentősen csökkent, mely a szeptikus sokkos betegek halálozási arányát növeli. Ezen **mortalitás csökkenthető IgM dúsított IVIG** készítményekkel. Ilyen értelemben az IgM-készítmények felsőbbrendűek az IgG-készítményekhez képest (az IgG féléletideje 4x hosszabb, mint az IgM-é).

Az IgM fagocitózist, a neutrofilek baktericid aktivitását, a komplement aktivációt /1000x erősebben kötődik a C1q-hoz (klasszikus C' aktiváció, bakt-lysis beindítja), mint az IgG/ és a toxinok neutralizációját sokkal jobban serkenti, mint az IgG, védő szerepe van az endotoxin-terheléssel szemben (a sikeres antibiotikum th után) polireaktív, elősegíti az apoptotikus sejtek eltávolítását

Német szepszis ajánlás „C” fokozatú javaslat:

IgM-készítmény mérlegelendő **súlyos szepszisben és szeptikus sokkban** (antibiotikumokkal együtt, szepszis első 8 órájában kezdve), az IgG-készítmények viszont nem

Immunglobulin terápia szepszisben 2.

(Molnár Zs., Nierhaus A., Esen F.: Immunglobulinok szepszisben – milyen betegeknek használ leginkább. Foc. Med. 2014. XVI.1.3-7. alapján):

Célcsoportok ill. a várhatóan legtöbbet profitáló alcsoportok (mivel a szepszis nem egy homogén betegség):

sebészeti betegek hasüregi fertőzései (peritonitis), valószínűleg Gram-negatív baktériumfertőzések,

fulmináns szepsisek:

meningococcus-szepszis,

toxikus sokk-szindróma (Streptococcus, Staphylococcus esetén),

lépeltávolítás utáni elhatalmasodó fertőzés,

necrotizáló fascitis

Adagolás 80 kg-os betegre:

50ml/óra az első 6 órában (15 g), utána 15 ml/óra 72 órán át (54 g),
naponkénti értékelés

Javasolt: ha a korai resuscitáció véget ért,

antibiotikum th megkezdődött, de a beteg klin-i állapota nem javul,
a vasopressor igény még mindig nő, v nem csökkenthető
és még mindig legalább két szerv elégtelensége áll fenn

IVIG készítmények kiszerezése és árai

Ig típus	készítmény	kiszerezés	ár
IgG	Endobulin	0,25 g	2.384
		0,5 g	4.638
		1,0 g	8.995
		2,5 g	17.525
		5,0 g	31.224
	Intraglobulin-F Biotest	0,25 g	2.126
		0,5 g	4.194
		1,0 g	8.155
		2,5 g	14.271
		5,0 g	28.542
	Sandoglobulin Sandoz	1,0 g	12.285
		3,0 g	25.776
		6,0 g	45.413
	Humaglobin	1 g	5.500 (2004.)
IgM	Pentaglobin Biotest	10 ml	8.388
		20 ml	15.611
		50 ml szereléssel	37.716
		100 ml szereléssel	68.966

(1996-os árak, kivétel Humaglobin)

Elvárások az IVIG-től

Komplement aktiválódás nélküli jó tolerancia

Gyors bejutás az endovascularis térbe

Magas Ig koncentráció a fertőzés illetve a gyulladás helyén

Gyors kötődés vírusokhoz, baktériumokhoz, toxinokhoz

Gyors kiürülés, fiziológiás felezési idő

IgM-mel dúsított polivalens IG-k (**Pentaglobin**):

szepszis korai szakában megfelelő antibiotikummal együtt hatásosak:

1. bakt. falához tapadva → bakt. sejthártya tul. változik → bakt-ba az antibiotikum behatolás könnyebbedik
2. az Ig megköti és neutralizálja endotoxinokat (elpusztuló bakt-ból), exotoxinokat
3. IgM hatékonyabban fokozza a bakt-k fagocitózist, lízist (mint az IgG)



Immunglobulinok hatásmechanizmusa



Fertőzés gátló hatások:

Bakteriosztatikus: baktérium fehérjékkel (epitop) specifikus reakció – proliferációgátlás

Antitoxikus: baktérium toxinepitopokkal kapcsolódás – közömbösítés, ea az infekatív ágenssel szemben

Baktérium eltávolítás: **opszonizáció és fagocita-funkció fokozás**

Gyulladásgátló hatások:

FcR expresszió és funkció csökkentése: IgG Fc fragmentumának receptorhoz kötődése, a monociták és granulociták funkció gátlása

Immunkomplex eltávolítás: aspecifikus kapcsolódás IC-hez, complement cascade gátlás, **RES blokkolás**

Komplement-target sejt: C3 és C4 komponens megkötés, kapcsolatgátlás, **komplement aktiváció mérséklés**, IC szolubilitás változtatás

Anti-citokin és leukotrien hatás: receptor és szintézis blokkolás (IL-1, TNF, TxA₂, PGI₂, PGF)

Keresztreakáló antigének megkötése, **autoantitest szintézis ↓-e**

Immunregulációs hatások:

Anti-idiotípus reguláció: patogén autoantitest megkötés és termelés csökkentés, TCR idiotípus reaktivitás, variábilis régió génkészlet módosítás? B-sejt funkció és IL-6 termelés gátlás

T limfocita populáció és funkció módosítás: CD4 sejtszám csökkenés, proliferáció gátlás mitogénre és alloantigénekre, killer-funkció csökkenés

Szupresszor funkció indukálás: **CD8 sejtszám növekedés, allerg-aktivitás gátlás**

NK sejt működés reguláció: FcRIII kötődésen keresztüli aktivitás ↑

Antigén/Receptor expresszió: indirekt FcR-en keresztüli hatás

IVIG terápia

Az IVIG előkészítése és beadása

adminisztratív és makroszkópos ellenőrzés

felmelegítés + 37 °C-ra (!)

oldás, higítás, eredeti konc-ban

fecskendő, cseppinfúzió, motoros fecskendő

cseppinfúzió 30-45 perc alatt

beteg megfigyelése (**ne hagyjuk magára**)



Az IVIG kezelés tartama és ismételhetősége

IgG felezési ideje 21 nap

Profilaxis hónapokig, évekig

Terápia 1-3-5 napig

21-30 nap múlva ismételhető

készítmény adása előtt virológiai vizsgálatok (HBV, HCV, HIV)

utána ½ év múlva

szerokonvertált recipiens bejelentendő

gyár értesítendő

Az IVIG adagolása (egyszeri és összadag)

profilaxis: 200 mg/kg/dosi 2 hetenként

400 mg/kg/dosi 4 hetenként

terápia: 1. és 2. napon 800 mg/kg/nap, 3-5 napig 200-400 mg/kg/nap,

Az immunglobulin terápia mellékhatásai



korai anafilaxiás reakció: azonnali reakció, már néhány ml után

tünetek: arcpír, verejtékezés, légszomj, tachycardia, mellkasi nyomás, shock

oka: ismeretlen, elsősorban antitesthiányos betegeknél

késői anafilaxiás reakció (ritkán pl. konzerválószerrel szemben): nagyobb mennyiségű IgG után

általános tünetek, shock

oka: keringő IC képződés az felesleg esetén,
komplement-aktiválódás,
IgE-at?

anafilaxiás reakció IgA-hiány esetén:

általános tünetek, shock

oka: IgG és IgE antitest képződés az IgA ellen

vago-vasalis reakció:

tünetek: fejfájás, hányás, hasmenés, láz

oka: túl gyors infúzió

kísérő fehérjével szennyezett készítmény

immunhaemolysis (ritka):

tünet: immun haemolyticus anaemia magas dózisú IVIG adásakor

oka: vvs ellenes antitestek az IVIG készítményben

hyperosmolaritas:

tünet: osmoticus nephrosis

oka: stabilizáló sucrose tartalom

hyperviscositas:

tünet: keringési zavar

tromboembolia (MVT, PE, stroke)



IVIG terápia

Újabb IVIG th előtt fontos az Ig szintek meghatározása, **egyenre szabott alkalmazás**

Törzskönyvezett indikációk:

Primer ID-k: SCID, CVID, hyper-IgM sy

0,4-0,8 g/kg 3-4 hetente, majd 0,4-0,5 g/kg fenntartó kezelés

Szerzett ID-k: gyermekkori veleszületett AIDS visszatérő fert-kel

0,2-0,4 g/kg 3-4 hetente

AI bet-k:

Kawasaki sy: gyermekgyógyászatban akut fázisban+acétilszalicilsav
2,0 g/kg 1 napig

SLE, PTP, Lyell sy (toxikus epidermális nekrolízis), **gátlótestes hemofilia:** egyedi elbírálás

GBS: + plph + 0,4 g/kg 5 napig

multifokális mononeuropathia: off-label th

ITP: thr < 20 G/l + IC vérzés, üvegtesti vérzés, splenectomia előkészítés

akut: kp. III. súlyos vérzés + hatástalan steroid → IVIG 2 g/kg összdózis 2-5 nap alatt

életveszély esetén: IVIG az első választandó th

kr: + súlyos vérzés, ha thr < 5-10 G/l

gyermekkori akut: ha thr < 20 G/l ill. vérzés esetén

vérzés: ha thr < 30 G/l

kr. refrakter: IVIG + immunszuppresszió

Onkohematológia:

CLL (MM): súlyos, visszatérő fert-k (Str. pneumoniae) esetén 10-20 g/3 hét
vagy 250 mg/kg/4 hét völgykoncentráció: > 6,4 g/l legyen!

Szepszis: IgM dúsított készítménnyel!

helyesen megválasztott IVIG jelenti az indokolt és hatásos th-t

Dombi J. P.: Focus Medicinae 10.3.27-32. 2008.



IVIG indikációja a várandós ITP-jében

IVIG hatékony és gyorsan emeli a thr számot

Webert KE et al: Blood 102.4306-4311.2003.

American Society of Hematology (ASH) irányelvei:

thr < $10 \times 10^9/l$

thr: $10-30 \times 10^9/l$ a 2. és 3. trimeszterben

vérzés

elsőként választandó: 3. trimeszter, thr < $10 \times 10^9/l$

thr $10-30 \times 10^9/l$ + vérzés

szteroid sikertelensége esetén: thr < $10 \times 10^9/l$

thr $10-30 \times 10^9/l$ + vérzés

3. trimeszter, thr $10-30 \times 10^9/l$, tünetmentes

/Újszülött IC vérzésekor/

Gensheimer T et al: Curr. Op. In Hematology 6.4.7-12.2007.



Humaglobin/Humaglobin liquid



jellemzői:

színe: fehér v. enyhén sárga liofilizátum, ill. a liquid = oldat

vírusmentesített kész.

(donorok a-HCV, HBsAg, a-HIV 1/2, lues negatívak,

a beérkező plazmákat ismételten vizsgálják: HCV-at, HBsAg, HIV 1/2-at
HCV PCR

kiegészítő vizsgálatok: HAV, Parvo B19

(minipoolból, teljes gyártási tételből vett mintából)

fizikai /pasztörizálás, nanofiltráció, steril szűrés/ és kémiai /hideg etanolos frakcionálás,
alacsony pH, PEG-precipitáció/ vírusinaktiválás, magyar donorok plazmájából)

összetétele: összfehérje tartalom – 50 mg/ml

glicin - 15 mg/ml

glükóz - 15 mg/ml

az összfehérje $\geq$ **95 %-a Ig (ennek $\geq$ 99 %-a IgG)** – széles ea. spektrum (polivalens, bakt. +
vírus ellenes hatás)

valamennyi IgG alosztályt tartalmazza, IgA $\leq$ 50 μ g/ml (IgM, IgE tartalom: nincs)

konzerválószer nem tartalmaz (segédanyag: maltóz, Na)

nem tartalmaz IgG aggregátumokat $\rightarrow$ nem aktiválja a C' r-t és a coag. f-kat

pH: 6,4-7,2

Tárolás: + 4 °C

Li.: a dobozon

Típusai: **HG:**

HG liquid infúziós oldat:

5 %/10 ml: 500 mg HG + 10 ml oldószer

5 %/20 ml: 1000 mg HG + 20 ml oldószer

5 %/50 ml: 2500 mg HG + 50 ml oldószer

5 %/100 ml: 5000 mg HG + 100 ml oldószer

5%/20 ml = 1 g

5%/100 ml = 5 g,

5%/200 ml = 10 g

általában 100 mg/tskg IgG a Se IgG szintjét 200-250 mg/dl-rel $\uparrow$ -i

Humaglobin indikációi 1.

Primer antitesthiányos állapotok:

Agamma-, hypogammaglobulinaemia
Nemhez kötött agammaglobulinaemia
Súlyos kombinált immunhiány
Változó immundeficiencia (ID)
IgG-alosztály hiányok
Wiskott-Aldrich sy
Ataxia teleangiectasia
Súlyos fert-ekkel társult átmeneti ID

D: 200-400 mg/tskg 2-4 hetente

(adagolás gyakorisága függ a Se IgG szinttől és a fert-ek gyakoriságától, súlyosságától)
acut fert-ben: 400 mg/tskg (+antibiot., stb.)

Echovírus encephalitisben: Ig intratecalisan

HIV fertőzött betegek kezelése:

Adjuváns th-ként (javíthatja az életminőséget)

D: 200-400 mg/tskg 2-4 hetente

Secunder antitesthiányos állapotok:

ALL, AML
Hodgkin-kór, nHL
Plasmocytoma, MM
Intenzív kemoth.

D: 200-300 mg/tskg egyszeri adag,

az intenzív kezelés alatt hetente ism-ve



Humaglobin indikációi 2.

Allogen csv-trpllt követő immunhiányos állapot

D: kondicionáló kezelést követően öt naponként 200 mg/tskg

Kora-, újszülöttkori szepszis

D: 300-500 mg/tskg egyszeri adag, sz.e. 5 nap múlva ism.

Fehérjevesztéses állapotok:

kiterjedt égés, műtét, th-ás plph. kapcsán kialakuló immunhiány

D: se-ban mért IgG értékével arányosan 200-400 mg/tskg egyszeri adag

IC és AI betegségek:

A/ ITP

Gyermekkorban első választandó th: Ig

Felnőttkorban: Ig csak átmeneti hatású

Várandósság: szülés előtt 3-4 nappal Ig → tromb. ↑

D: acut ITP 800-1000 mg/tskg két egymást követő napon (+steroid)

chr. esetben a tromb. szám legyen > 30.000/ μ l

splenectomy v. más op. előtt a tromb. legyen > 100.000/ μ l

B/ Guillain Barré sy (**GBS**) (plph-t váltja ki a HD-IVIG?)

AI neutropénia

AIHA

NAIT (neonat. alloimm. trombocitopénia)

PTP (posztranszfúziós purpura)

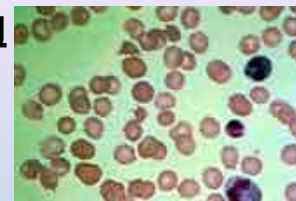
Polymyositis

Gyermekkori szisztémás RA

D: 400-500 mg/tskg hetente egyszer a bet. aktivitásának megszűnéséig v. ↓ -ig

C/ **Kawasaki bet.**

D: 400 mg/tskg 5 egymást követő napon v. 200 mg/tskg 1x-i D → coronaria laesio gyak ↓



Humaglobin indikációi 3.



IC és AI betegségek:

D/ Myasthaenia gravis (**MG**)

D: **400 mg/tskg/nap** 5 napig v. 400 mg/tskg heti 3x kéthetenként

E/ Multifocalis motoros neutropathia (**MMN**)

D: **400 mg/tskg/nap** 5 napig → Na-csatornák blokkolását megszünteti

Vírusfert-ek megelőzése:

kontamináció után 24 órán belül

D: hep. A – 20 mg/tskg

kanyaró, bárányhimlő –50 mg/tskg

CMV- 50-100 mg/tskg



Tetanusz megelőzése, kezelése

Antiepileptikus th:

rezisztens gyermekkori epilepszia (Lennox-gastout és West sy)

D: **300-400 mg/tskg** heti 3x, majd 3 hetente ½ évig

Habituális abortus (auto-, alloat. is okozhatja)

D: a várható fogantatást megelőzően 1 hónappal ill.
a 32. gestációs hétig

400 mg/tskg 4 hetente

(első 12 héten 2 x 3000 E/hét hCG im. is)



Humaglobin mellékhatásai

Láz, hidegrázás, hypotonia

(jelentősen csökkenthető az Ig infúzió sebességének ↓-ével)

átmeneti fejfájás, rossz közérzet, gyengeség, hányinger, mellkasi szorító érzés, szívdobogás érzés (norm. pulzus mellett), nehézlégzés - ritka

oka: gyors beadás **(a panaszok a cseppszám ↓-ével elmúlnak)**

Allergia, anafilaxia – IgA hiányban

(infúzió megszüntetendő)

Hyperosmolaritas okozta vesekárosodás (osmoticus nephrosis) – vesebetegeken

oka: a stabilizáló sucrose

Hyperviscositas okozta akut keringési zavar - idős szívbetegekben

Tromboembolia (MVT, PE, stroke)

oka: vér viszkozitás ↑-e

Contraind:

Human Ig-re túlérz.

Aktív védőoltás (imm.) a Humaglobin th. után csak 12 héttel!

Alkalmazás: infúzióban iv.

liofilizátum oldása a mellékelt oldószerrel (oldódás néhány perc, enyhe rázással,

forgatással gyorsítható, az oldat habosodásának elkerülésével)

beadás előtt az oldatot testhőmérsékletre célszerű felmelegíteni

fiz. sóval sz. e. 4-5x-re higítható

csak az átlátszó vagy enyhén opálos, aggregátumot nem tartalmazó oldat adható be!

Adagolási sebesség: 0,01-0,02 ml/perc/tskg

(1ml/percről fokozatosan növelve 2-3 ml/percre mh-ok elkerülhetők)



Alvadási faktor-készítmények

AT-III koncentrátum

Hatóanyag tartalom: 250, 500, 1000, 1500 E

Oldószer: 5 , 10, 20, 30 ml deszt. víz

Tárolás: + 4 °C

Ind: szerzett AT-III hiány (DIC, sepsis, cirrh. hep., nephroticus sy, vastagbél gyull.)
congen. AT-III hiány (+ műtét, várandósság, szülés)
heparinra nem megfelelő reakció

AT-III hiány tü-e: tromboembóliák (MVT, PE, stroke)

Norm. szint: 80-120 % (**< 70 % → trombózis veszély ↑**), T1/2: 2,5 nap

Adagolás DIC-ben: 4-6 óránként AT-III meghat.

Dózis = kívánt ↑ x tskg

(AT-III akut felhasználódásakor: 1 E AT-III/tskg a plazma AT-III szintjét 1 %-kal ↑-i)
elvárt AT-III érték: 80-100 %, ha < 70 %: további adagok szükségesek

Adagolás egyéb AT-III hiányban:

Kezdő adag: 1500 E

Fenntartó adag: a kezdő adag fele 8-24 óránként

(D= kívánt ↑ x tskg/2)

(ha akut AT-III felhasználódás nem áll fenn: 1 E AT-III/tskg a plazma AT-III szintjét 2 %-kal ↑-i)

Beadási sebesség: 5 ml/perc

Mellékhatásai:

láz,
urticaria-szerű kiütés,
hányinger,
öklendezés,
dyspnoe,
anafilaxia

AT-III hatását heparin ↑-a → vérzésveszély!

Alvadási faktor-koncentrátumok

intravénásan alkalmazható speciális vérzéscsillapító, erősen tisztított, liofilizált szerek
(konzerválószer, albumint nem tartalmaznak)

koncentrátum előnye: **magas és pontos faktoraktivitás**
biztonságos
mh-ok: ritkák (allergia)

Előállítás: több ezer literes plazmapoolból (10-12.000 véradás),
a plazma az illetékes nemzeti hatóságok engedélyével működő véradó állomásokról származik

Vírusbiztonság: Donorok: HBsAg - neg.

anti-HBs - neg.

anti-HBc-neg

anti-HCV - neg.

anti-HIV 1/2 - neg.

p24 HIV - ag.

HCV, HBV - PCR

ALT < norm 2 x-e

Végtermék: előbbi vírus vizsgálatok ism. (PCR)

Vírus eltávolítási / inaktiválási lépések:

fizikai módszerek: hőkezelés (nem burkos vírusok- HAV): pasztörizálás 10 óra 60 °C
nanofiltráció

+

kémiai módszerek: Chon-f. etanolos frakcionálás

S/D kezelés (burkos vírusok- HIV, HBV, HCV)

β -propiolakton kezelés (burkos vírusok)

affinitás-kromatográfia

PEG-kicsapás, glicines kicsapás



Alvadási faktor-koncentrátumok

Vírusátvitel rizikójának veszélye csaknem teljes valószínűséggel kizárható (de eddig ismeretlen ágensek ?!)

tárolás: + 4 (2 - 8) °C

(Li: általában a gyártástól számított 2 év)

+ 22 °C

(Li: a szobahőmérsékletre való helyezéstől számított 6 hónap, a kivét kezdetét jelezni kell a dobozon, de ha a 6 hó gyári lejáratidőn túli, akkor a gyári lejáratidő érvényes)

Feloldott készítményt három órán belül fel kell használni!

Alvadási faktor-koncentrátum beadása 1

Előkészítő felület (asztallap) és kéz lemosása és fertőtlenítése

Az injekciós oldat előkészítése:

az oldószer 20 - 37 °C-ra melegítése

a liofilizált anyagot ill. az oldószert tartalmazó ampullákról a védősapka eltávolítása

mindkét ampulla dezinficiálása

transzfer-szettel a deszt. víz bejuttatása a liof. anyagot tartalmazó ampullába (vákuum), oldószer fejjel lefelé, az oldószer az üveg falára folyjon

a liof. anyagot tartalmazó amp. lassú, gyengéd, körkörös forgatásával teljes feloldás (10 perc), liof. anyag ne tapadjon az üveg falára!

erős rázás, habképződés nélkül

(átlátszó vagy enyhén opálos oldat, ha nem oldódik fel teljesen, vagy csomós - nem használható fel!)

Alvadási faktor-koncentrátum beadása 2

Injekció:

egyszerhasználatos szűrőre (filter) az egyszerhasználatos fecskendő felerősítése (1 filter / 1 ampulla)

oldott hatóanyag felszívása

a fecskendőről a szűrő eltávolítása

lassú iv. beadása: 2 - 4 ml/perc (vér ne kerüljön a fecskendőbe!)

előtte és közben a pulzus ellenőrzése (ha emelkedik a beadási sebesség csökkentendő, vagy a beadás befejezendő)

valamennyi felhasznált eszköz veszélyes hulladékgyűjtőbe történő kidobása

a beadott koncentrátum azonosítószámának rögzítése a **gondozási naplóban**

az igénybevett felület (asztallap) fertőtlenítése

Infúzió: szűrőbetétes infúziós szerelék segítségével lassú infundálás

más gyógyszerrel nem vegyíthető (fehérje precipitációt, vagy denaturációt okozhat)

Alvadási faktor-koncentrátumok mellékhatásai

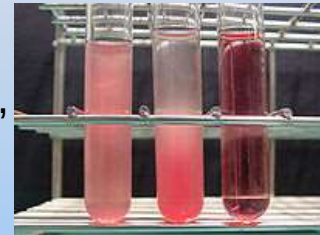
Azonnali:

nem hemolitikus lázas reakció, borzongás, hidegrázás,
fejfájás, bőrpír, hányinger, hányás - ritka
beadás megszakítandó (szteroid, antihisztamin)

immun hemolízis (kis menny-ben tart. vcs at-ket – enyhe, kp. vérzéseknél nincs
jelentősége)

allergia (viszketés, csalánkiütés) - ritka (azonnali megszakítás, szteroid,
antihisztamin, fiz.só inf., sze. adrenalin, vol. pótlás, oxigén)

anafilaxia - ritka (tudatvesztés, nehézlégzés) (azonnal megszakítandó,
im. adrenalin, sze. ism.)

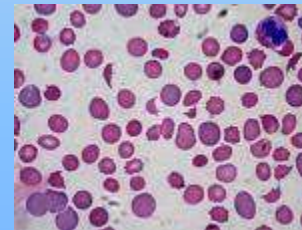


Korai: (néhány órán belül)

DIC (F.IX., heparin) - ritka

embólia (F.IX., heparin) - ritka

tromb. szám csökkenés (heparin túlérz.)



Késői:

vírusátvitel

gátlóteszt hemofilia (inhibitor): a faktorpótlás ellenére sem szűnik meg a vérzés
vvs, fvs, tromb. antitestek



(OHK-ba jelentendők, 1/4 évente inhibitor ellenőrzés,
f. váltáskor: inhibitor ell. szerokonverzió ell., szérumbank)

Vérzékeny betegek műtéti előkészítése

Fogextrakció:

- antifibrinolitikum:

EAC: az 1. adag: 200 mg/tskg (max. 10 g) per os

fenntartó: 3 x 100 mg/tskg/nap (max. 30 g/nap)

Tranexamsav (Cyklokapron):

1. nap: 2 x 1 amp. (400 ml NaCl-ban)

fenntartó: 3 – 4 x 25 mg/tskg/nap per os

- **faktorszubsztitúció:**

50 E/tskg/nap 2 - 3 napig

1. nap: 2 x 20 E/tskg

2-6. nap: 1 x 20 E/tskg

fibrinragasztó (Tissucol)



Szülésvezetés vWD-ben:

1. DDAVP



lehetséges mellékhatások: az újszülött hyponatraemiája

oxytocin hatás

vasopressor hatás



2. faktorszubsztitúció

1. adag a tolófájások megindulásakor: 30 E/tskg

1-3. postpartum nap: 2 x 20 E/tskg

3-7. postpartum nap: 1 x 20 E/tskg



Vérzékeny betegek kezelésére alkalmazható alvadási faktor-koncentrátumok

Hemofilia A

Humaclo(H 8)(250 NE, 500 NE, 1000 NE, 2,5 - 5 - 10 ml deszt. víz) - Gödöllő

Haemoctin SDH (250 NE, 500 NE, 1000 NE, 5-10-10 ml deszt. v.) – Biot. (D)

Hemofil M (250 NE, 500 NE, 1000 NE - 10 ml deszt. víz) - Baxter

Immunate (250 NE, 500 NE, 1000 NE - 10 ml deszt. víz) -Baxter



/Koate DVI – Bayer, **Octanate** –Octapharma (CH), **Beriate** - Behring

rekomb.: Kogenate FS (250, 500, 1000, 2000, 3000 NE) – Bayer, **Advate**, **Helixate**, **Recombinate**

M. Willebrand

Refacto, NovoEight

Haemate P (500 NE, 20 ml deszt. víz) - Centeon (osztrák)

Immunate (250 NE, 500 NE, 1000 NE - 10 ml deszt. víz) -Baxter

Wilate - Octapharma

/Koate DVI - Bayer



Hemofilia B

Aimafix (H 9) (250 NE, 500 NE, 1000 NE FIX:C – Kedrion)

2,5 -12,5 NE, 5 -25 NE, 10 - 50 NE heparin, 0,25 - 0,75 NE, 0,5 1,5 NE,

1 -3 NE AT-III. 2,5 - 5 - 10 ml deszt. víz) - Gödöllő

Immunine (Bayer)

Ritka vérzékenységek

Prothromplex Total/STIM: II.VII.(IX.)X.(200, 600, 1200 NE FIX:C,+heparin,AT-III.)-Immuno (Ausztria)

aPCC

Prothromplex TIM: II.(IX.)X.(200 NE, 600 NE, 1200 NE FIX:C, + heparin, AT-III.) - Immuno (Ausztria)

Beriplex (Behring)

Haemocomplettan – I. f.

Fibrogammin – XIII.f., rekomb: Novothirteen

Novoseven – r. VII.f.



VIII. f. inhibitor

	Szerzett hemofilia	Inhibitoros hemofilia
Ellenanyag típusa	IgG1, IgG4 autoantitest	Progresszív típusú alloat
előfordulás	Idősebb életkor	Fiatal férfiak
alapbetegség	Autoimmun, posztpartum	Súlyos hemofilia A
Anamnesztikus válasz VIII. f-ra	Általában nincs	Általában jelentős
Klinikai kép	Súlyos vérzések, nagy haematomák	Haemarthros, haematoma
Spontán remisszió	± (+peripartum, drog indukálta)	
Terápiás válasz szteroid é/v citosztatikumra	± (+autoimmun)	

Összefoglalás

A teljes vérből optimálisan és a donor adományával etikusan bántva, terápiás céllal:
vörösvérsejt,
trombocita és
FFP állítható elő.



Csak a buffy coat üledék nem kerül hasznosításra, a fehérvérsejt okozta kockázatok miatt.

Ezen alapkészítmények tovább feldolgozhatók,
tisztíthatók (közegcserélés/mosás, leukodepláció),
oszthatók,
irradiálhatók.



Ezen lépésekkel a beteg transzfúziós rizikója csökkenthető.

A recipiensek vérkészítmények okozta veszélyeztetettségét azonban leghatásosabban:

a készítmények patogén-inaktivációja (amelyiknél lehetséges) illetve a vírusbiztonságos gyári plazmakészítmények alkalmazása védi ki (minden vérkészítményre nézve az indikációk pontos betartása előny/hátrány mérlegelése mellett)



Irodalom



- Anderson D. et al: Guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic conditions. Transfus. Med. Rev. 21.S9-56.2007.
- Barótiné Dr. Tóth Klára: Vérvkészítmény előállítás standradjai. SE-OVSZ Kötelező szinten-tartó tanfolyam transzfuziológusoknak. Budapest 2013.04.12.
- Dumont LJ. et al: Maintance of pH in Routinely Collected Apheresis Platelets Stored 7 Days. Transfusion 47.(S): 82A.2007.
- Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. Recommendation No. R (95) 15. 17th edition. Council of Europe, Strassbourg, 2011.
- Ho J. et al: Effects of storage on efficacy of red cell transfusion: when is it not safe? Crit. Care Med. 31.12.687-97.2003.
- Humaglobin. Elméleti és gyakorlati ismeretek az immunglobulin terápiáról., Klinikai közlemények Szerk: Dr. Melicher Ferenc Human Rt kiadványa
- Illés B. et al: Frakcionált készítmények pro és kontra. Hematológia-Transzfuziológia. 39.4.154-9.2006.
- Kadar J.G.: Leukocyte-reduced blood products. Curr. Opinion in Hematology 5.381-5.1998.
- Lozano M. et al: Consensus and controversies in platelet transfusion: trigger for indication, and platelet dose. Transfus. Clin. Biol. 14.6.504-8.2007.
- Mc Cullough J.: Transfusion Medicine 3th edition, Oxford, Wiley-Blackwell, 2012
- Mynster T. et al: Prestorage leucofiltration of red blood cell suspensions modulates storage time-dependent suppression of in vitro cytokine release. Infusion Therapy and Transfusion Medicine 27.244-249.2000.
- Petrányi Gy. és mtsai: Az intravénás immunglobulin (IVIG) vérvkészítmény immunmodulációs hatása. Focus Medicinae. 8.4.8-12.2006.
- Standards for Blood Banks and Transfusion Services. 27th edition, Bethesda (Maryland), American Association of Blood Banks. 2011.
- Tápai K: Vér-, vérvkészítmények. Preparatív és klinikai transzfuziológia. 2. jav kiadás 2005. szerk: Dr. Vezendi Klára
- Transzfúziós Szabályzat 2008. Az OVSZ módszertani levele 2. kiadás OVSZ könyvtár 4.
- Usman Shah et al: A vérlemezke-funkció vizsgálómódszerei.Curr.Op.In Hematology 6.4.13-18.2007.