

Trombocita készítmények

(előállítás, tárolás, tisztítás, indikációk, dózis,
minőség-ellenőrzés, refrakteritás,
mellékhatások)

Fehérvérsejt készítmények

(előállítás, indikáció, mellékhatások)

Transzfúzió alternatívái

(hgb-oldatok, epo, G-CSF, GM-CSF, TPO,
rekombináns plazmakészítmények, jövő)

Trombocita készítmények

Primer hemosztázis

(adhézió /koll., vWill.f, GP IIb-IIIa/,
alakváltozás /korong → gömb/, release,
viszkózus metamorfózis, prokoaguláns felszínek
megjelenése, reverz. majd irreverz. aggr.)
biztosítása



Trombocita készítmények

Előállítás módja:

PRP módszer (ACD-vel savanyítva)

Bc módszer (30 ml pl + 30 ml bc: fvs/thr réteg + 30 ml vvs):

fvs szennyezettség kisebb

TV centrif. erőteljes, bc centrif. gyengébb

Kiadásra: a lejáráthoz közeli „öreg” kész. kerül → $T1/2 \downarrow$ → heti 2-3x (5-6 donor/alkalom, közel 18 kül. donor kontam./hét)

A/ TV-ből

B/ **Aferezissel:**

gépi: hatékonyabb, **megfelelő tromb. szám és funkció,**

ritkábban kell adni (heti 1x, $T1/2$: 5-7 nap),

friss, 1-2 napos (sz. e. tárolható),

vírusátvitel veszély $\downarrow$ (csak egy donor kontaminál)

HLA-kompat. biztosítható (előre kivizsg-t)

sz.e. szűrhető, fiz. sóban vagy más oldatban reszuszpendálható

tromb. tart-a: $2-5 \times 10^{11}$ /készítmény

vvs-szennyezettség: max. 5×10^9 /kész.

fvs-szennyezettség:

standard: $< 5 \times 10^8$ /kész.

3. gen. afer. (=szűrt min.): $< 1-(5) \times 10^6$ /kész.

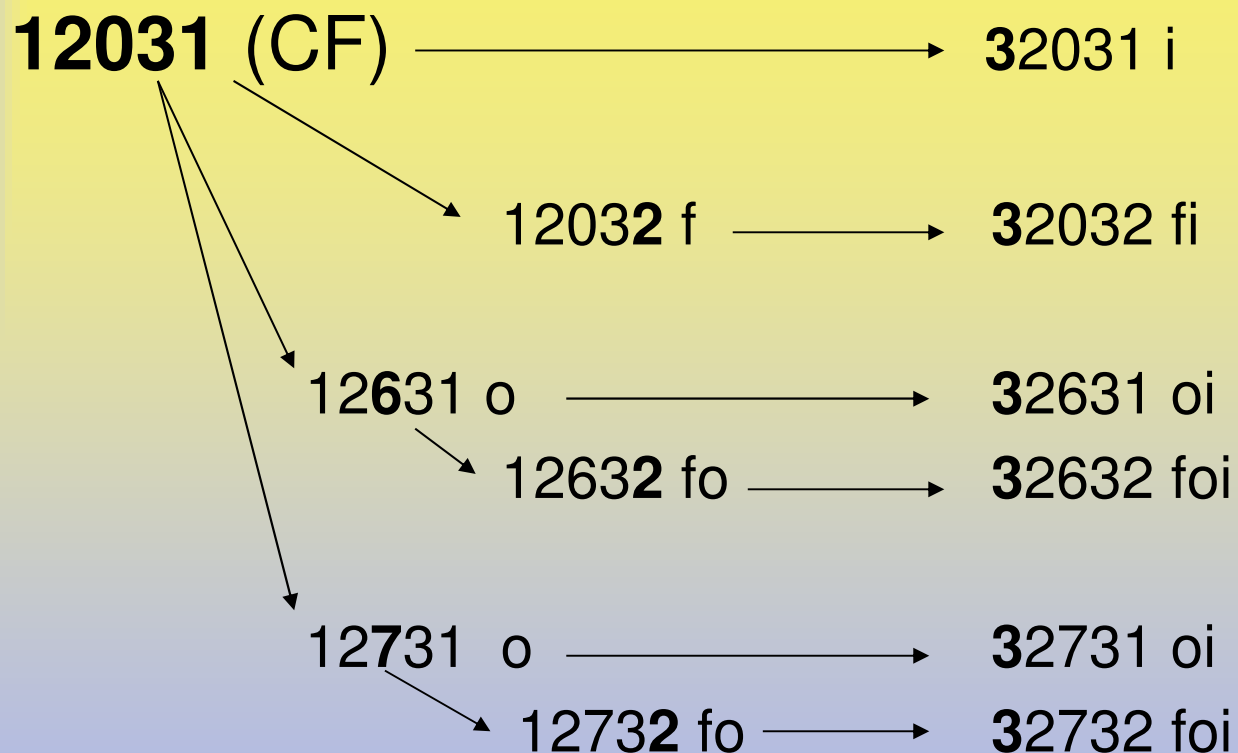
térf: 200-400 ml pl v. fiz. só/kész.

tárolás: + 22 °C, rázva

Li: gázáteresztőzsákban 5 nap (zárt rendszer)



Trombocita készítmények/citaferézis

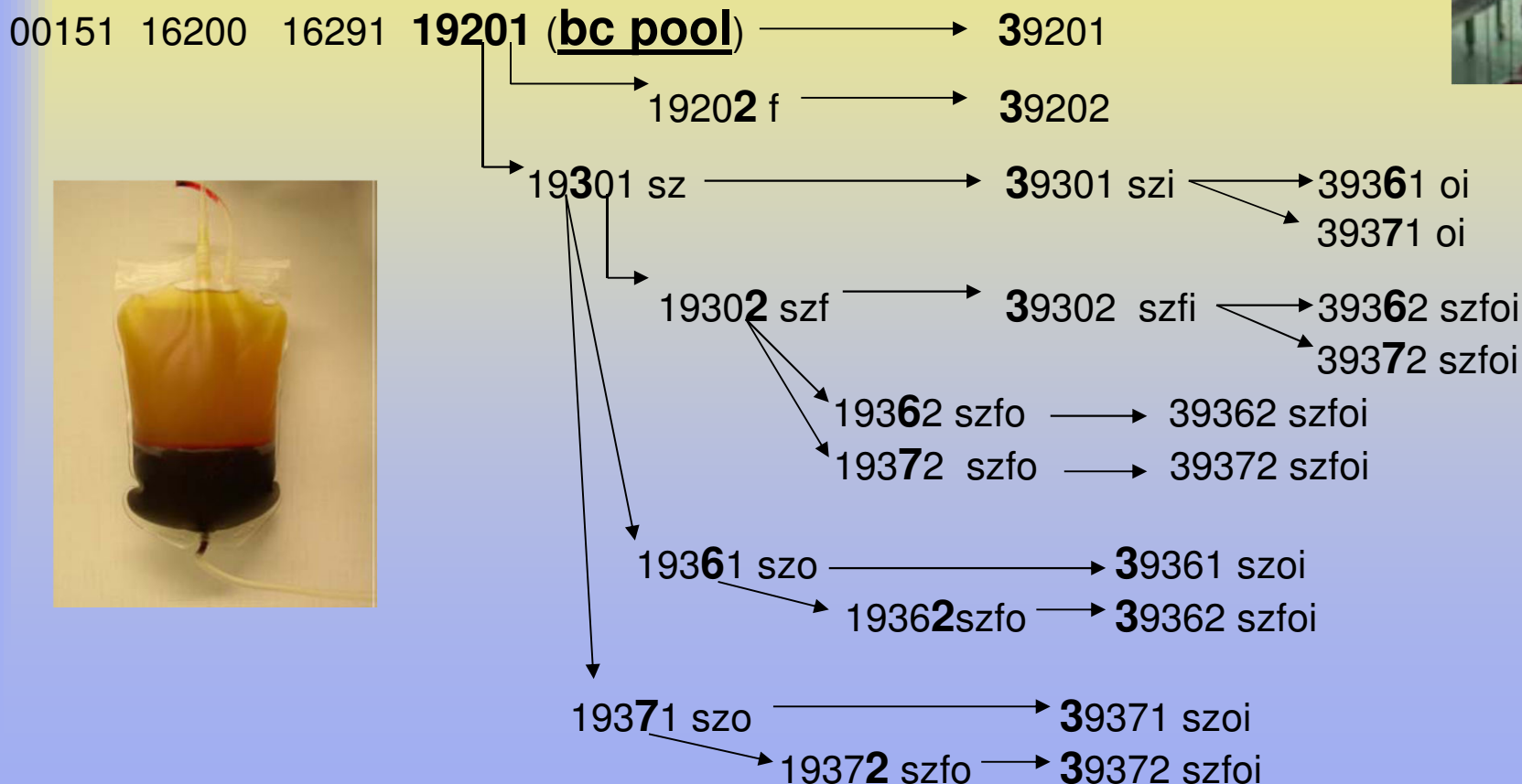
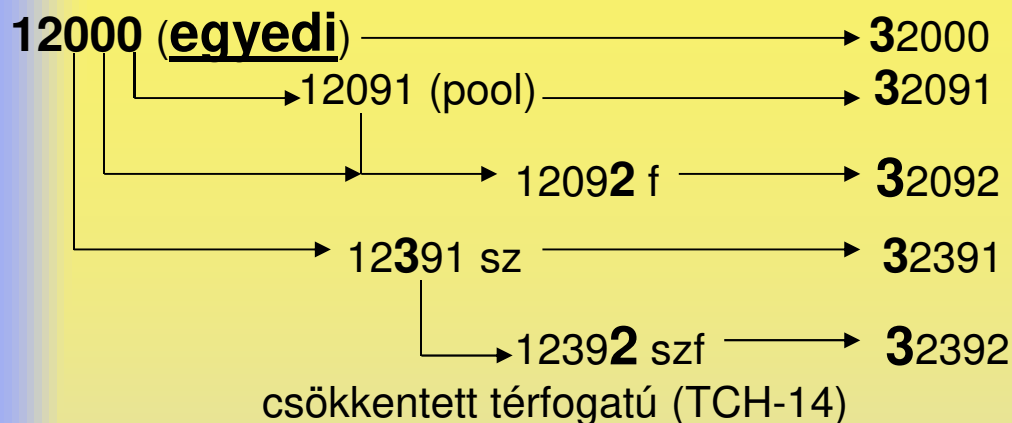


additív oldatban **12024** (20 E: osztható 2 x 10 E, sze. sózható, iradiálható)

Női donor: csak közegcserélve!!



Trombocita készítmények/TV-ből





Trombocita készítmények

00151 16200 16294 **19204 (bc pool)** —————→ **39204**

└───┬───→ 1920**2** f —————→ **39202**

└───┬───→ 19**3**04 sz —————→ **39304** szí

└───┬───→ 1930**2** szf —————→ **39302** szfi

└───┬───→ 193**6**2 szfo → 39362 szfoi

└───┬───→ 193**7**2 szfo → 39372 szfoi

└───┬───→ 193**64** szo —————→ **39364** szoi

└───┬───→ 1936**2**szfo —————→ **39362** szfoi

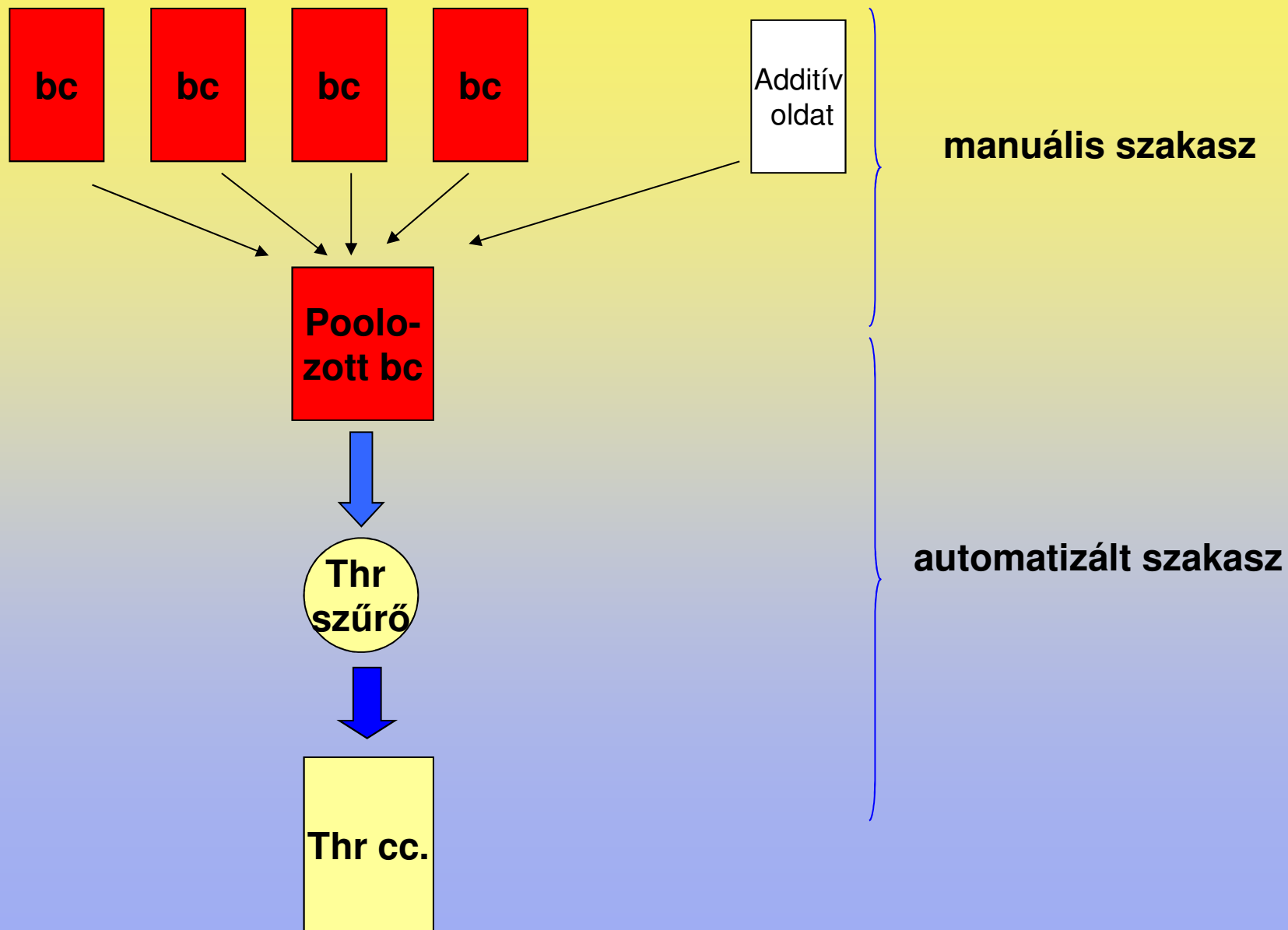
└───┬───→ 193**74** szo —————→ **39374** szoi

└───┬───→ 1937**2** szfo —————→ **39372** szfoi



20-30 % benne a plazma

Automatizált thr (19404) előállítás (Tacsi)

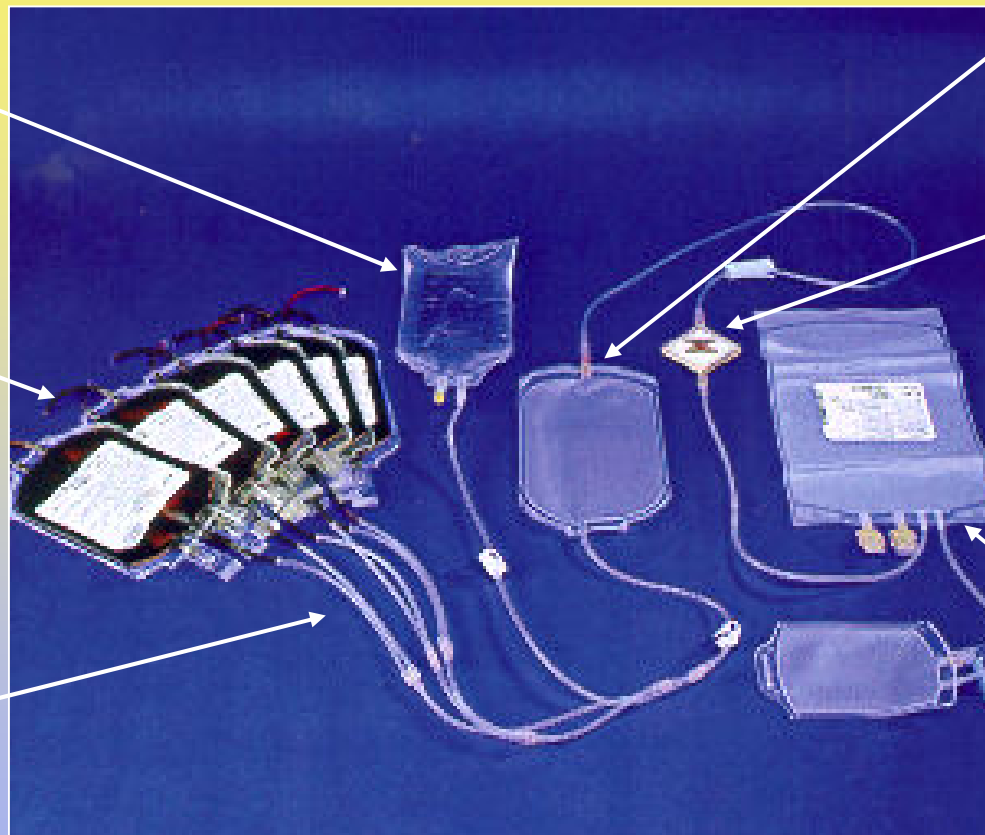


Poolozott bc-ból Intersol oldat használatával előállított trombocita készítmény

InterSol oldat
(Thr additív oldat)

Buffy coatok
thr-hez

Octopus
Poolozó szet



Pool zsák

Leukodeple-
táló filter

PL2410
(nem PVC)
Szűrt thr
tárolásához



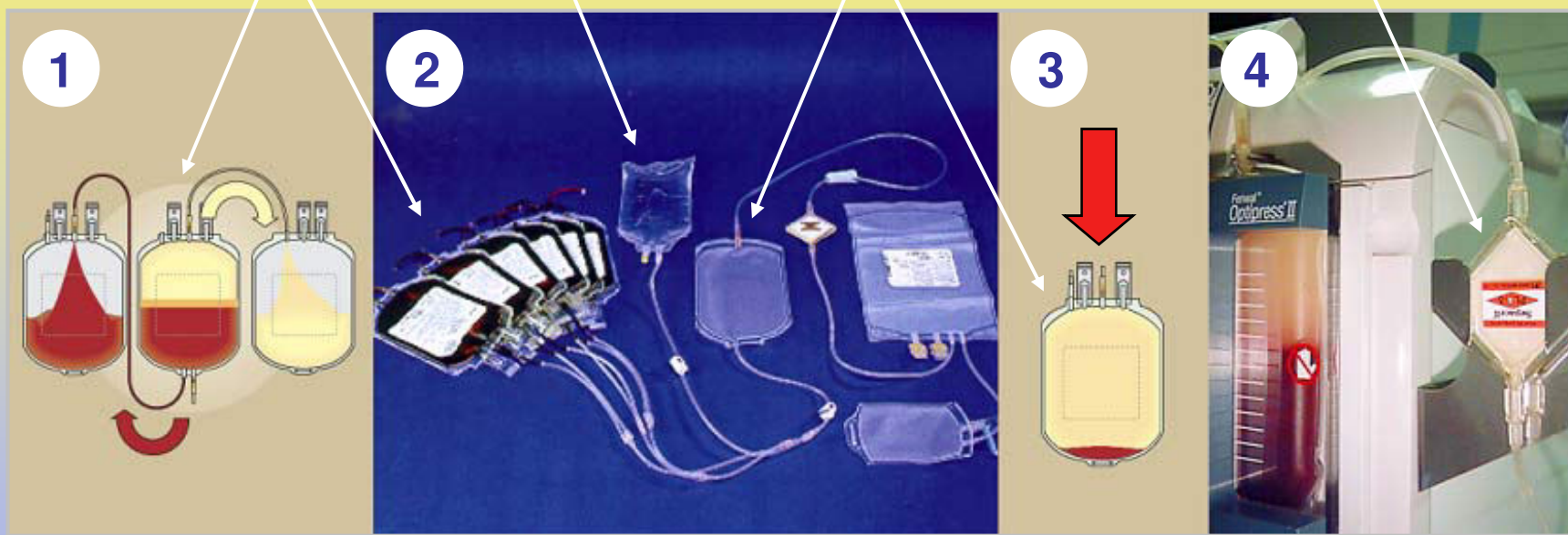
Buffy coat-os módszerű trombocita előállítás INTERCEPT rendszerben

Buffy Coat-k
thr-hez

InterSol
oldat

Pool zsák

Leukodepletáló
Filter



Teljes vér
szétválasztás

Poolozás és a InterSol oldat
hozzáadása

Centrifugálás

Trombocita
szeparálás

Trombocita készítmények

túlélés: 2-8 nap (T $\frac{1}{2}$ 7-11 nap)

Tárolás (csakis véradóban): (+ 4 °C: ma már nem ajánlott, 48 óra – jó vérzéscsill., rövid túlélés)

+ 22 °C 5 nap (!) **kivétel: közegcserélt thr** (gyártástól 6 óra)

(7, 9-10 nap, de funkció???, ha a mikrobiol-i monitorozás megoldott)

betegágy mellett (**kiadás után**): **nem tárolható**

– **gyengébb, de megfelelő vérzéscsill.,**

jobb túlélés (de az 5. napos="öreg" → CCI ↓, iv. T $\frac{1}{2}$ felére ↓, tr. igény ↑

csak véradó áll-on, higiénia! (fert. veszély! – bakt., gomba)

rázva – tromb. spontán aggr. kivédésére (ha pH > 7,2 – aggr.)

(rázás hiányában: pH ↓↓, laktát ↑↑)

rázó /agitátor/ gépek: horizontális

billegtető

forgós

„kézzel”

gázáteresztő-zsákban: glucose acs. gyors → tejsav + CO₂

(pH ↓: ha pH < 6,2 irreverz. tromb. károsodás) → CO₂ ki, O₂ be

plazmában tároláskor a citokin és C' aktiváció ↑ (exogén citokin → NHLTR)

Fagy-va: - 80, - 90 °C – Li.: 2 év, DMSO,

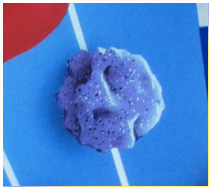
- 196 °C - Li.: évek, DMSO,

Li.: felov. után max. 24 óra,

visszanyerés max. 40 %,

biol. élettartam norm., tromb. reaktivitás ↓↓,

Dózis 2,5x



Trombocita készítmények

Fagyasztott trombocita

Több egység thr ill. aferézises készítmény fagyasztható le

Fagyasztáshoz szükséges: DMSO (tömény 40 g thr 5 %-nyi ~ 2 ml DMSO)

Tárolás: - 80 °C, Li: ≥ 2 év

- 196 °C - Li.: évek

Felolvasztás (plazma: 35-37 °C vízfürdő

thr: 1-2 perc alatt rázogatva 35-37 °C)

DMSO kimosás (1. 1 : 2 = pl : fizsó

2. a plazma másik felével reszuszp.)

felhasználás azonnal



Fagyasztott thr jellemzői:

Vérzéscsillapító hatás $\downarrow\downarrow$

Túlélés megfelelő

Ind: HLA tipizált készítmény igény
autológ

D: 2,5 x

Hosszú tárolhatóság





Trombocita tárolás kapcsán bekövetkező sérülések okai

Az első 100 ml TV-nek a thr-je tönkremegy: ezért kisebb a kinyerése!!!

hideg (a thr a hideget kevésbé szereti, mint a meleget → kinyerés évszaki hatás)

alakvesztés (hidegre, műanyag felületre):

MPV ↓, mikropartikulum ↓,
mikrotubulusok elvesztése

fiziol. vált: Kollagénre adott válasz elhúzódó

P-szelektin expresszió ↑

ATP felszabadulás ↑

biokém. vált: aktin-filamentumok ↓

membrán lipid ↓

I. f. receptorok ↓

műanyag felület

alvadásgátló hatására

Centrifugálás okozta sérülés

Trombin hatására aktiválódik

Mikrovezikuláció → komplement aktiváció → thr aktiváció

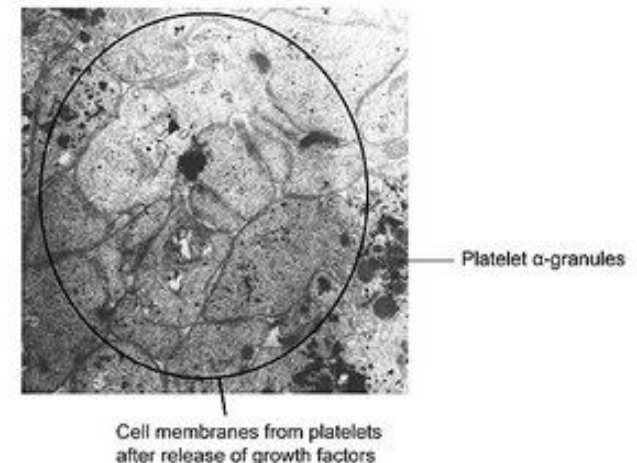
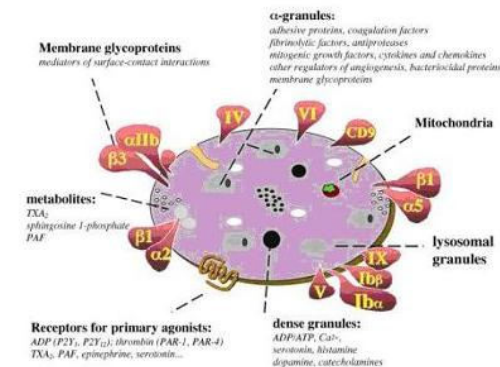
Kalcium kiáramlás

Plazmin, elasztán hatására GP Ib/IX degradálódik (↓)

GP IIb-IIIa aktiválódik (↓)

Kalpain hatására a citoszkeleton degradálódik

Hypoxia → tejsav képz → EC pH ↓



Trombocita tároló közeg

1. Composol (**Platetelet additive solution III**), SSP (PAS II)

2. saját plazma (ex. citokin, C' → NHLTR),

Li: az eredeti

(12091 poolozás után: azonnal)

3. AB-s plazma (Li: 6 óra)

ind: vcs. váltás

4. fiz. só (Li: 6 óra) (nincs tápanyag)

ind: feh. érz.

előzetes tromb. tr. után NHLTR

NAIT (anyai tromb-t fiz. sózva)

IgA hiány → többször mosott tromb.

anafilaxia → többször mosott tromb.

I. mosott vvs

vcs. váltás (nem ABO = tromb.):

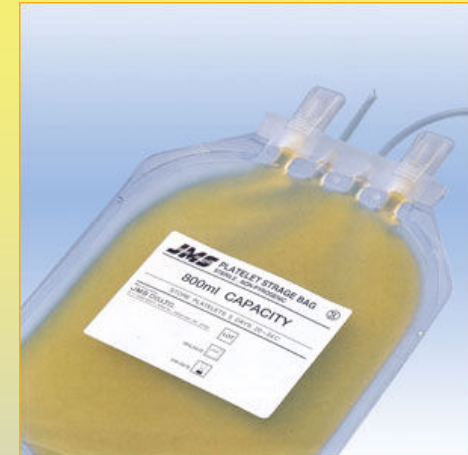
PAS-ban szuszp-t thr + gyermek, 2 E é/v plazmában szuszp-t thr (2012.06.01.

(felnőttnél: PAS-ban szuszp-t thr esetén vércsopváltás közegcsere nélkül

0: bárkinek, A: A-snak, AB-snek, B: B-snek, AB-snek 2012.06.01.)

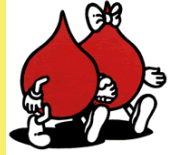
5. albumin (Li: azonnal)

6. idegen plazma





Trombocita készítmények



A nemzetközi gyakorlatban a **thr-t additív oldatban** (70 % PAS + 30 % plazma) tárolják, e módon is megfelelően hatékony thr biztosítható a betegeknek, kevesebb plazma-tart. okozta **kevesebb mh** mellett (de Wildt-Eggen J. et al: Vox Sang. 84.4.256-264.2003., Ringwald J. et al: Transfus. Med. Rev. 20.2.158-164.2006. Cardigan R. et al.: Vox Sang. 94.103-112. 2008.)



Előnye:

plazma feh. tart. ↓

(mh: all., NHLTR, AB0 inkomp.↓, de vCJD kockázat nem)

van der Meer P.F.: Transfusion Clinique et Biologique 14.
522-525. 2007.:

allergiás reakciók előfordulása:

plazmában tárolt thr: 12%

PAS2-ben tárolt thr: 5,3%



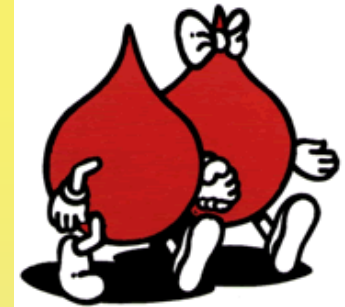
Trombocita additív oldatok

típusai:

PAS I

PAS II (T-Sol, **SSP**)

PAS III (Intersol), modifikált: SSP+, **Composol**



Összetétel és hatás: (MPV↑, HSR ↓, ozm.érz.↑ (sérülékenyebb), pH ↑, thr túlélés ↓

Citrát: alv. gátlás (min. 8 mmol/l), tejsav képz. ↓

Acetát: thr acs-hez, tejsav képz. ↓, pH-t stabilizálja

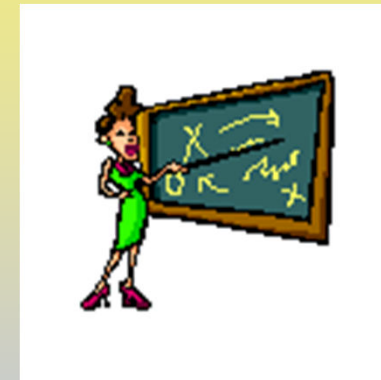
Foszfát: glikolizist és tejsav képz-t ↑-i, puffer szerep

Mg⁺/K⁺ (kedvezőbb): thr aktivációt ↓-i (CD62P

expressziót gátolja), annexinA 5 kötés ↓,

tejsav képz. ↓, thr morfológiai vált-t fékezi

Na-klorid



SSP (Na-citrát, Na-acetát, Na-klorid, pH: 7,2)

Composol (PAS III): Na, K, Mg, Cl, citrát, acetát, glukonát

pH: 7,0-7,4

(veseelégtelenségben metabolikus alkalózist okozhat)

in vivo **jó haemostaticus aktivitás**

Zhang J.G. et al.: Vox Sang. 94.4.299-305. 2008.:

PAS-thr esetén az **MPV** ↑, **pH: 7,24**

HSR enyhén ↓ (ozm. érzékenység↑)

CD62 expressió, P-selectin↑ → thr aktiv. ↑



Trombocita készítmények

Poolozás és közegcsere: (Szakm-Elj.Ut-5.)

elkészítése közvetlenül a kiadás előtt, igénylése közvetlenül a felhasználása előtt,
tárolás + 22 °C – on, rázva

Közegcserélt trombocita **indikációja** (Szakm-Elj.Ut-6.):

a/ ha a klinikus így kéri:

fehérjével kapcsolatos szöv.

anamn-ben urtikária, all., anaf. reakció

IgA hiányos

b/ ha nem vcs azonos a tromb. tr. (PAS-ban szuszp + gyermek é/v plazmás thr 2012.06.01.)
(A-snak 0-s, B-snek 0-s, AB-snek A-s, B-s, 0-s)

c/ fagyasztott tromb.

elkészítése közvetlenül a kiadás előtt, **felhasználás azonnal** (fizsós)

közegcserélt (fizsós, vagy nem saját plazma) trombocita gyártása SCD-vel /12092/(TCH-12): *különösen gyakorlott szakszemélyzet*

előállítás lépései:

1. **Poolozás**

2. **CPDA-1**: pH < 6,8 : CPDA-1 nem kell

pH: 6,8-7: a CPDA-1 a tromb. nettó tömegének 10 %-a

pH > 7: a CPDA-1 a tromb. nettó tömegének 20 %-a

ha a pH nem ismert: akkor 6,8-7-nek kell tekinteni

(a CPDA-1 a tromb. nettó tömegének 10 %-a)

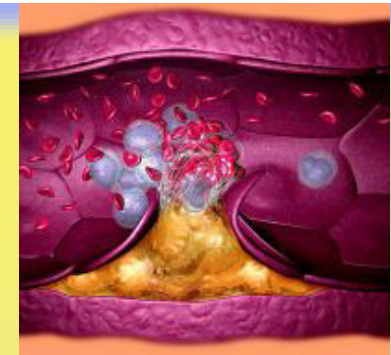
3. **centrifugálás**, felülúszó (plazma+CPDA-1) le (az üres CPDA-s zsákba)

4. üledékre SCD-vel **100 ml fizsó** (a kész. végtömege bruttó 200-250 g legyen)

tárolás: + 22 °C, 6 óra



Trombocita készítmények



Minden újabb eljárás az alap készítménnyel

**→ a thr funkciót rontja!: aggregabilitás ↓,
ozmotikus érzékenység ↑**

Közegcserélt trombocita koncentrátum

(thr ↓-és 10-30 %, funkció sérül):

a fehérvérsejtek és vérlemezkék mellékhatásokat okozó termékei:

citokinek, $\text{TNF}\alpha$, IL-1, IL-6, β -tromboglobulin, szerotonin,
PF4 távolíthatók el

Csökkentett térfogatú/tömörített thr

(TCH-14, thr ↓-és 10-30 %):

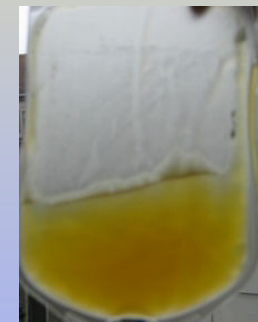
2 E (?) szűrt thr-ből, + P4159 (?) (4x150 ml transzfer zsák)

centrifugálást követően a készítményt 1 órát állni

hagyjuk → savanyodás! (aggr elkerülésére)

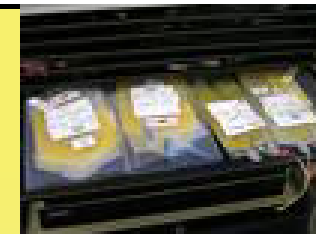
Felülúszó plazma átnyomása az egyik üres 150 ml-es zsákba, a homogenizált thr üledékre annyi plazma visszaengedése, hogy a végtermék nettó 25-30 ml legyen

Li: 6 óra





Trombocita transzfúzió



ABO, (Rh D) azonosan adandó:

okai: tromb-án rajta az ABO ag-ek

/ha saját plazmában szuszpendált: ABO-nak megfelelő at/

vvs szennyezettség miatt Rh D is fontos

Eltérés az ABO azonosságtól: PAS-ban szuszp. thr + felnőtt: közegcsere nélkül (2012.06.01.

PAS thr+gyermek é/v plazmában szuszp-t: ABO kompat. fiz. sóban szuszpendálva
(Akut életveszély: főcsop. inkomp. tromb. is adható, de csakis fiz. sóban, CCI ↓)

Eltérés az Rh D azonosságtól:

(1 ml a-D IgG 25 E thr-re, 1 E thr-ben ~ 0,5 ml vvs, Mo: 10 ml vvs-re 300 µg a-D IgG)

Rh D neg. rec-nek (szülőképes korú nő) Rh D poz. tromb. adása után 72 órával im.
anti-D IgG inj. adandó im.

Anti-D IgG inj. dózisa: < 10 E → 250 µg

> 10 E → 500 µg

férfi v. gesztációs koron túli nő: Rh-t nem kell figyelembe venni

Beadás előtt: ABO, Rh, adategyeztetés
makroszkópos ell. (swirling)
biológiai próba

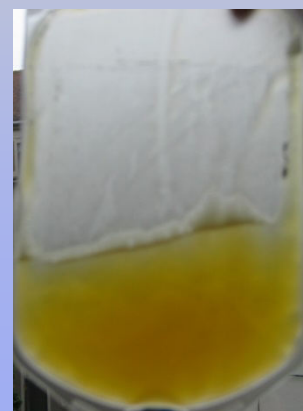
tromb. szám

random tromb: $0,4 - 0,8 \times 10^{11}/E$,

afer.: $2 - 5 \times 10^{11}/kész$.

Patogén inakt: Psoralen/mb + UVB

riboflavin + UVB (Mirasol)



©Pall Corp. Reproduced with permission. 2004.



Sejtszennyezettség a tromb. konc-ban:

A/ bc módszer esetén:

vvs: $0,5 - 30 \times 10^7/\text{E}$ (Rh D szerepe)

fvs: $0,5 - 15 \times 10^7/\text{E}$

B/ aferézis módszer esetén:

vvs: max. $5 \times 10^9/\text{kész.}$

fvs: standard: $< 5 \times 10^8/\text{kész.}$

3. gen. afer. (=szűrt min.): $< 1-(5) \times 10^6/\text{kész.}$

Fvs eltávolítása:

A/ leukodepletáló szűrő (laboratóriumi vagy betegágy melletti tromb. leukodepletáló szűrő alkalmazandó)

fvs $< 1 \times 10^6/\text{E}$

Ind: I. szűrt (leukodepletált) készítmények ind-i

NHLTR

primer HLA-alloimm.

CMV átvitel megelőzése

Li.: + 22 °C – (SCD-vel eredeti li. de csak a vérellátóban, osztályon 6 óra!,

korai szűrés → exogén citokin képz. megelőzése, NHLTR kivédése)

B/ 3. gen. aferézis géppel nyert tromb. cc. SZÜRT MINŐSÉGŰ



Trombocita készítmények indikációja



Abszolút ind:

vérzés, vagy veszélye (GI, urogen., KIR)

+ amegakaryocytás thrombocytopenia (csv károsodás, citosztat., <50 G/l)

vagy súlyos thrombocytopathia (műtéti előkezelés, utókezelés)

vagy dilúciós thrombocytopenia

thr < 50.000/ μ l → mikroszkópos ellenőrzés! (manuális, hideg at?)

Preventív ind: < (5)-10-(20) x 10⁹/l (többször, kevesebbet?)

< **5-10.000**/ μ l „**tünetmentes**” beteg (nem lázas) + **IC vérzés veszélye**

< 10.000/ μ l ITP, splenectomy

< 10-20.000/ μ l láz, sepsis, kemoth okozta csv elégtelenség, extrém anémia, leukocitózis, acut DIC, thr csökkenés fokozódó, aplasia felé tart, szemfenéki bevérzés, scopiák

< **50.000**/ μ l **seb beavatkozás**, invazív beavatkozás (biopsia, foghúzás, lumbalpunctio, epidural. anaesth., centralis véna szúrás, masszív tr., GI polipectomia, stb), katéter ki, be

< **80.000**/ μ l hypersplenía, császármetszés, epidurális érzéstelenítés

< 100.000/ μ l nagy vérzésveszéllyel járó műtét (KIR, szem, májpunctio), politraumatizált

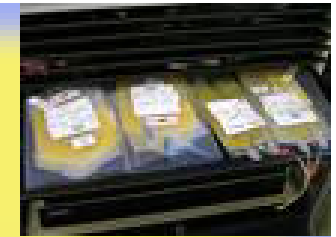
< 100.000/ μ l tonsillectomia (norm thr szám legyen, thrpenia: < 100000 / μ l)

(< = legalább annyi legyen a thr szám)

thr-pathia (NSAID kerülése!)



Trombocita készítmények



tartós tromb-pótlásra szoruló betegnél profilaktikusan: ne!
→ tromb. refrakter állapotot válthat ki!

Kontraindikáció:

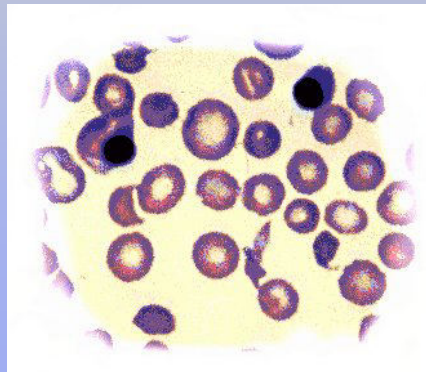
thr. ref. + nincs vérzés

általában nem jav: konszumpciós trombopénia:

ITP, TTP, HIT, PTP, HUS, sepsis, DIC
gysz indukálta, vérzés nélküli thr-penia
bypass op. utáni, vérzés nélküli thr-penia
szek. diszfunkció

autoimmun-at: a tr-t thr-t is elpusztítja

kivétel: életveszély!



Thr transzfúzió

BCSH ajánlás 2016.12.23.

Restrictiós elv

Nem jav: consumptiós thr-penia, működési zavar

Glanzmann thrombasthenia ha nem hat a th

DIC profilaxis nem jav

TTP kontraindikált, súlyos vérzés esetén egyéni th (nem afer-t!)

ITP, PTP, HIT egyéni

	thr célérték
Reverz. csv elégt/kemoth	$10 \times 10^9/l$
Sepsis, antibiot. th	egyéni
Centrális vénás kanül	$20 \times 10^9/l$
Lumb. punct.	$40 \times 10^9/l$
Máj biopsia	$50 \times 10^9/l$
Seb op.	$50 \times 10^9/l$
Epidurális érzéstelenítés	$80 \times 10^9/l$
Idegseb, szem op	$100 \times 10^9/l$
Politrauma, agy, szem sérülés, spontán IC vérzés	$100 \times 10^9/l$
Súlyos vérzés	$50 \times 10^9/l$
Kp súlyos vérzés	$30 \times 10^9/l$

Imm-tnak X-tt afer, ha nincs: random poolozottat

Trombocita transzfúzió

Donor: random (válogatatlan) - eleinte

választott (trombocitaferézis!, hiányában csak=nem keresett, sz poolos thr)

abs. ind: HLA imm. (HLA-at)

tromb. spec. ag. imm. (tromb. spec. at)

tromb. refrakter állapot

csv. trpl. (már az első tromb. cc.)

Thr ea kivizsg ind:

Ismételt NHLTR

Két egymást követő thr CCI elmaradás

Várhatóan tartós thr szubsztitúció (ha imm anamn pozitív)

PTP

Neonat thr-penia

Gysz indukálta thr-penia



Trombocita készítmények dózisa

osztottnál: 10-20 ml/kg 10-20 ml/kg/óra

Aferezises: $0,5 \times 10^{11}$ tromb./ tskg (0,5-1 kész/felnőtt)
(felnőtt dózis: 3×10^{11} thr = 1 db 4 E-es thr cc)



Random: 10 tskg-onként 1 E TV-ből (4E/testfelület m²) 4E pool/70 kg

1,5-2x D: ha a tromb. pusztulás ↑ (sepsis, DIC),
splenomegalia

2,5x D: fagyasztott kész.

$$\text{min. D} = \frac{(\text{kívánt thr szám} - \text{jelenlegi thr szám}) \times \text{BV}}{\text{RF}}$$

BV (beteg vérvolumen) = testfelület m² x 2,5

RF (lép korrekciós faktor) = 0,67

Trombocita transzfúzió gyakorisága

Pandey S. et al: Transfusion S 52. 65S-79S. 2012.

Mc Cullough J: Transfusion Medicine 3th edition 238-304. 2012.:

Többször kevesebbet

(beavatkozás előtt 1-2 órával)

Vérzéskockázat, gyakoriság nem különbözik:

thr szám 5.000-10.000 – 80.000/ μ l között

Endothel integritás megőrzéséhez 7000/ μ l thr elegendő

(EF: thr 9 %-kal ↓, vérzési idő 60 %-kal ↑)



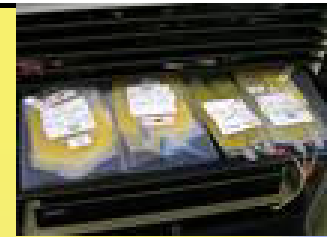
TV → bc → 1 E thr: $0,7 \times 10^{11}/l$

thr ↑ felnőttben: 5-10.000 / μ l → 4x → 20-40.000 / μ l

CF: $4 \times 10^{11}/l$ → thr ↑ → 40.000 / μ l



Trombocita transzfúzió



Hatékonyság ell.:

Th-ás tromb. dózusra: tromb. szám 30-60 G/l-rel ↑
klin-ai tü-k (vérzés ↓ v. megszűnik)

CCI (korrigált inkrement)

Poolozott kész.:

$$\text{CCI} = \frac{(\text{tr. u. thr szám G/l} - \text{tr. e. thr szám G/l}) \times \text{testfel. m}^2}{\text{beadott E-k száma}}$$

norm: 1 órás CCI > 5 G/l

aferézis kész.:

$$\text{CCI} = \frac{(\text{tr. u. thr szám G/l} - \text{tr. e. thr szám G/l}) \times \text{testfel. m}^2}{\text{kész. thr száma (x } 10^{11})}$$

norm: 1 órás CCI > 7,5 G/l

24 órás CCI > 4,5 G/l

Százalékos visszanyerés (percent platelet recovery=PPR)

$$\text{PPR} = 100 \times \frac{(\text{tr. u. thr szám G/l} - \text{tr. e. thr szám G/l}) \times \text{vérvolumen (l)}}{\text{beadott E-k száma} \times 10^{11}} \quad \%$$

1 órás > 20 %, 16-24 órás > 10 %



Kívánalmak trombocita pótlás során



legyen klinikailag hatékony (**csillapítsa a vérzést**), **tartósan emelje** meg a beteg trombocita számát

ne alakuljon ki szenzitizáció, immunizáció (se HLA, se trombocita specifikus antigének ellen)
a betegek 30-70 %-a immunizálódott a HLA antigénekkel szemben!
megelőzhető, ha **aferézises** trombocitával

ne okozzon poszttranszfúziós infektológiai szövődményt → **fehérvérsejt szegényített legyen**
politranszfundált beteg, anamnézisben transzfúziót követő **NHLTR szerepel, és/vagy nem**
emelkedik a trombocita szám a megfelelő mennyiségű és minőségű szubsztitúció ellenére sem:
HLA antitest-szűrés és trombocita specifikus ellenanyagszűrés javasolt

a/ **a transzfúziós anamnézis pozitív, de még nincs kimutatható HLA antitest:**

single (egyedi) donortól, szűrt (besugarazott, mosott), aferézises trombocitát (ugyanattól a donortól, míg a beteg refrakterré nem válik rá)

b/ **a transzfúziós anamnézis pozitív és HLA antitest is van:**

keresett, HLA identikus, egyedi aferézises, szűrt (besugarazott, mosott) thr-t

c/ a transzfúziós **anamnézis negatív, nincs kimutatható HLA-antitest:**

random, válogatatlan donortól buffy coat-os módszerű trombocitát

d/ **gyógyíthatatlan betegnek** profilaktikus trombocita pótlás tilos,

alapkészítmény a buffy coat módszerrel készülő trombocita koncentrátum

(ha HLA antitestje van: keresett, esetleg HLA identikus egyedi donortól aferézises, szűrt, besugarazott, mosott trombocita adandó)

e/ **csontvelő transzplantációra váró, vagy azon átesett betegnek:**

egyedi, aferézises, esetleg keresett és HLA identikus, szűrt, besugarazott (mosott) thr-t
(a trombocita koncentrátum mosásával a fehérvérsejtek és vérlemezkék mellékhatásokat okozó termékei: citokinek, $\text{TNF}\alpha$, IL-1, IL-6, β -tromboglobulin, szerotonin, PF4 távolíthatók el)



Trombocita minőség ellenőrzési vizsgálatok

In vitro

**thr szám
aggregáció***

hipotóniás shock

pH (6,4-7,4)

morfológiai score

thr GP-k

Készítmény típus	n	Térfogat (ml)	Vvs $\times 10^{12}/E$	Fvs $\times 10^9/E$	Tromb. $\times 10^{11}/E$	pH
4 E egyedi thr-ból poolozva pl	127	260,52	0,0130	0,050	3,31	7,04
4 E buffy coat poolozásából pl	184	179,08	0,0045	0,033	1,89	7,44
4 E bc-pool SSP	72	277,4	0,0041	0,011	2,31 !sz!	7,46
trombocita ferezis	100	241,09	0,0040	0,001	3,77	7,21

β -tromboglobulin (α -granulumban, thr aktiváció),

P-szelektin (granuláris membrán protein, α -granulumban, adhézió,

kimutatható a véralvadékban, aktivált thr és endothel sejtek felszínén)

swirling (37/2000/III.23./ Korm. Rend. 10.fejezet, 12.rész, 28.pont)

*: adrenalin, kis cc-jú ADP, aggrisztin: KF, kollagén, trombin: EF

thr-, idő-, munka-, eszköz-, költség-igényes

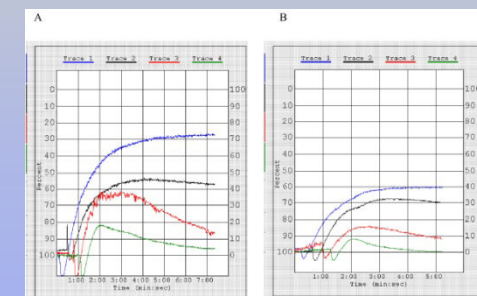
Shah Usman et al: Curr. Op. In Hematology 6.4.13-18.2007.

In vivo

CCI

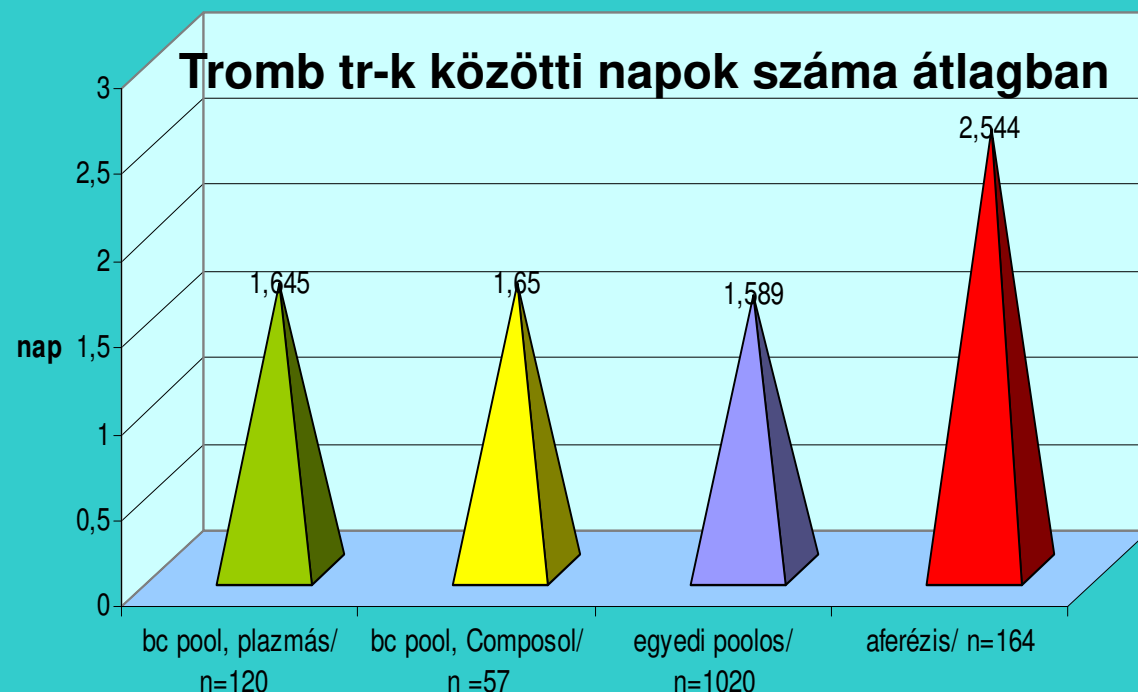
izotópos thr kinetika

vérzésidő (bár szenzitivitása, specifitása kicsi: Peterson P. et al: Arch. Surg. 133.134-9.1998.)

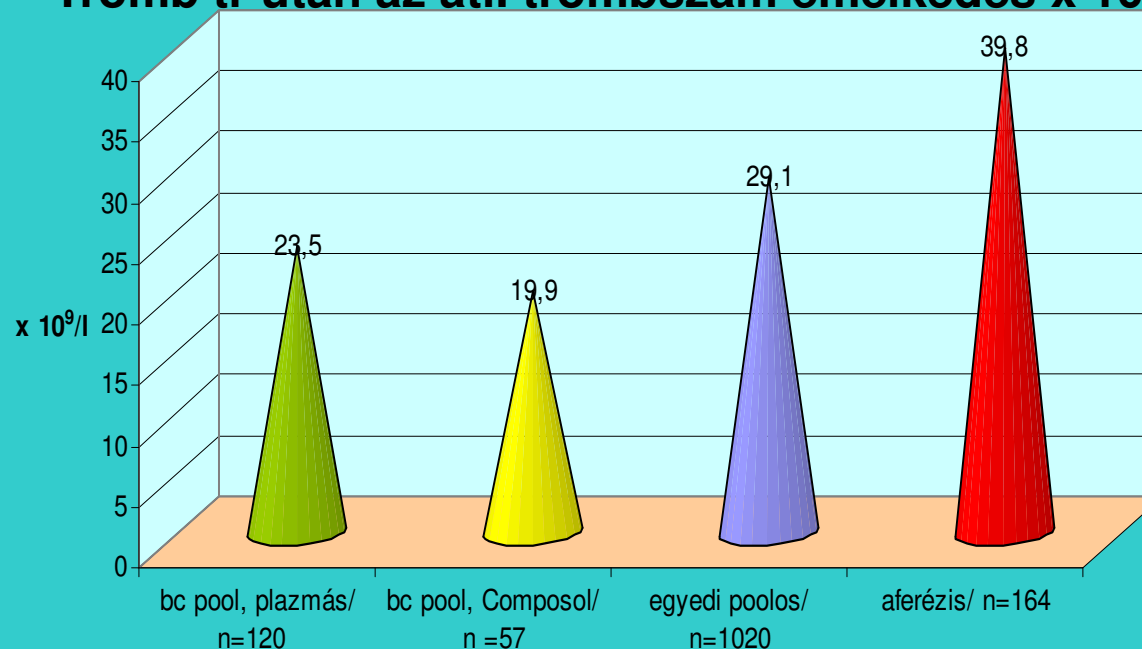


**E
R
E
D
M
É
N
Y
E
I
N
K**

2007-2010



Tromb tr után az átl. trombszám emelkedés $\times 10^9/l$

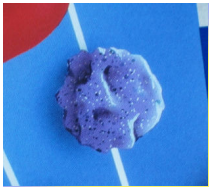


**PAS-pool
(Composol)
szűrt thr
vérzés-
csillapító
hatás, klinikai
hatékonyság**

~
CF (pl-s)

**(Intersol!
v
SSP)**

**Mh-t nem
jelentettek**



pH szerepe a trombocita készítmények esetén

pH kontroll guideline:

Eu: 4-10 E/hó/típus

FDA: 4 E/hó/típus

Elvárt: 6,4-7,4

Indikátora: a thr minőségének
bakteriális fertőzésre

pH eltérést okoz:

- tárolási hő eltérés

- zsák gázáteresztőképesség változás

- rázás hiánya

- bakteriális fertőzés

Dumont LJ. Et al: Transfusion 43.143-150.2003.



Trombocita készítmények pH/bakteriológiai monitorozása

BCSI zsák pH méréshez érzékelővel



pH mérés



Baktérium vizsgálat (Li. 7 napra nőhet?!)

BacT/ALERT 3D™





Trombocita készítmények

Hatékonyság: mindig az adott típusú készítménytől függ, azt kell értékelni

th-ás thr dózisra: thr szám 30-60 G/l-lel ↑

klinikai tünetek: vérzés ↓ v. megszűnik

CCI

friss készítmény: 12-14 G/l

5 napos + 22 °C-os: 5-7 G/l (poolozott: 1 órás CCI > 5 G/l

aferézis: 1 órás CCI > 7,5 G/l, 24 órás CCI > 4,5 G/l



Vérzéscsillapító hatás függ: a készítmény korától,
típusától,
a beteg állapotától

Vérzéscsillapító hatás fordítottan arányos a thr túléléssel

Trombocita refrakteritás: aferézises thr esetén ritkább
tárolás előtti szűréskor ritkább

nem imm.

imm.

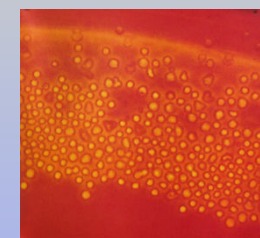
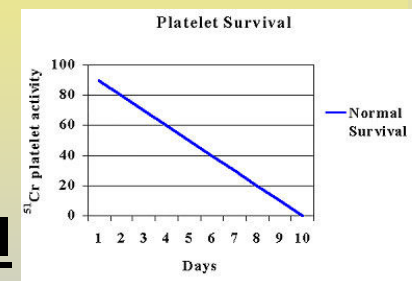
Alloimm/thr refrakteritás megelőzése:

donorszám ↓

leukodepléció (fontosabb, mint a donorszám)

UV: ly életképesség károsítás, thr alloantigenitás, alloimm ↓

NHLTR: thr-nél gyakoribb, mint vvs-nél
ritkább aferézises thr-nál
tárolás előtti szűréskor





Trombocita refrakter állapotok

Def: megfelelő mennyű, jó minű, két egymást követő tromb. tr. után nincs tromb. szám
↑(CCI 1 órás), vérzési idő ↓ v. klin-ai vált. (gyakoribb poolozott thr után,
ritkább aferézises trh tr után)

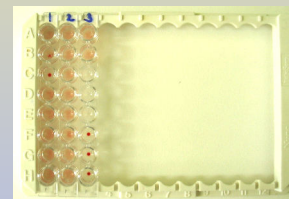
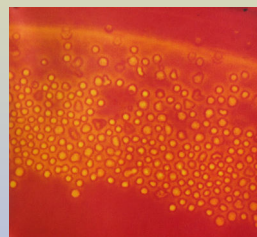
CCI elmaradásának okai:

Nem imm-i:

láz, fert. (malária is), sepsis, splenomegalia, gysz (acetil-szalicilsav)
antibiotikum (amfotericin B, vancomycin, ciprofloxacin, sumetrolim, Bactrim)
masszív vérzés, DIC, AI bet: SLE, ITP
heparin hatás

Imm-i:

HLA-at (> 90%)
tromb. spec. at. (< 10 %)
ABO maior inkompat.
egyéb at (auto, gysz okozta)



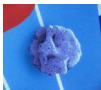
Immun eredetű tromb. refrakter állapot esetén a teendő:

választott (vvs, fvs-HLA-I. oszt., tromb. vonalon, Immucor Capture P), szűrt/szűrt
minőségű HLA-kompat. egyedi **afer.** tromb. kész.

(hiányában: csak= nem keresett, sz poolozott thr alkalmazható)

(sz. e. HLA-identikus tromb., bár sokszor a HLA-kompat. jobb)

Megelőzése: preventív tromb. pótlás kerülése, első tr-t is szűrt készítménnyel!



Trombocita készítmény okozta mellékhatások



Fertőzés átvitel

(vírus: HIV, HCV, HBV – ablakperiódus,
fvs-asszociált: EBV, CMV /szűrt kész. kivédi/, HTLV-I/II. ,
bakt. ← + 22 °C!)

Imm. (HLA-I.→sec. imm., tromb. spec. ag., - PTP, ABO),→ tromb. refrakter állapot

TRALI ↔ PAS (donor HLA/gr. at. rec. fvs ag. ellen, biol. aktív lipidek, gyull. citokinek,
donorok közötti inkomp., ill. rec at donor fvs ag ellen l. 4760-nál)

tr. után 1-6 órán belül súlyos hypoxia, cyanosis, RR ↓, tachycardia, láz, kétoldali
tüdőelvárt, nem cardiogen tüdő oedema (Ddg: keringés túlterhelés, szívelégt.)

női donor thr-je csak additív oldatban (**plazmája 18600!**)

Williamson et al.: Transfusion 47. 1455-1467. 2007.

JELENTENDŐ

Rtg: ARDS-szerű



NHLTR : A/ fvs, tromb. at.

B/ tároláskor C' ↑,

exogén citokinek - korai fvs-mentesítéssel kivédhető

C/ Endogén citokinek

Ism-t előford. → tromb. szerol. (HLA, tromb. at. keresés), ha poz. →
választott, afer., szűrt/szűrt min-ű tromb. (sz. e. fiz. sózva)



Allergia, anafilaxia (pl. feh. ag. elleni imm., IgA hiány) → th: fiz. sós tromb.

Trombocita készítmény okozta mellékhatások

TA-GVHD

(megelőzés: irrad. - γ sug., 30-50 Gy, Li: azonnal

ind: congen. v. szerzett ID

csvtrpl. váró/átesett

nagy dózisú kemoth.

iu. tr.

koraszül.

HLA-kompat. kész.

vérokon: imm.kompetensben is, ha a donor, rec. egyik HLA
haplotípusa homozigóta v. a kész. HLA kompat.

vérokon, leendő csv/össejt-donor kerülése)

Szűrés $\neq$ irrad.!

PTP: HPA-1a at. (plazma is kiválthatja!)

tromb. (vagy más, thr-t is tartó vérkész.) tr. után 1 héttel saját tromb. is pusztul
(sajáttal keresztreakáló at.)

Tromb. pótlás jövője: human tromb. membrán preparátum
thrombopoietin

- 80 °C-ra fagyasztott tromb.

I. fagyasztás:

tromb. cc. + súlya 20 %-ának megfelelő CPD v. 10 %-ának megfelelő ACD

centrif: 3000-en 10 perc 20 °C

pl: transzferzsákban lefagy-va

tromb. felett annyi pl. marad, hogy összsúlya =40 g legyen

+ ennek 5 %-ának megfelelő menny-ű (~ 2 ml) steril DMSO – gyors keverés

- 80 °C

II. Olvasztás

A/ plazma: 35-37 °C-os vízfürdő

B/ tromb: 1-2 perc alatt rázogatva 35-37 °C-on

Az olvasztott pl-t felezzük,

1 : 2 = pl : fiz. só (pl. 60 ml pl. + 120 ml fiz. só)

III. Mosás

1x a pl + fiz. só keverékkel 3000-en 10 perc → felülúszó le, a tromb-t a pl. másik felében reszuszp.

IV. reszuszp-ható: saját pl.

5 %-os albumin

fiz. só

Li.: 6 óra

Túlélés jó, vérzéscsillapítás csekély

Fehérvérsejt készítmények

Fehérvérsejt készítmények

Adása kerülendő:

agranulocitózisban (kemo., radioth) adandó, de akkor granulocita-pótlásra van szükség

a teljes vér nem tartalmaz nagy mennyű gr-t:

a gr. ún. marginális poolban (máj, lép, csv) és nem a perifériás vérben (nem a TV-ben)

TV-ből nyerve 20-40 főtől csop. azonos friss vér kellene

a gr. szám ↑ a perif-n: láz, fert.

stressz

fiz-i terhelés

steroid

a TV adásakor a donor nem lehet lázas, fertőzőbeteg, stb. és a TV adását nem előzi meg steroid adása sem

a gr. T1/2: 6 óra → ennyi idő alatt kellene a TV-t feldolgozni, kivizsgálni, a kész-t tr-ni (csak a kivizsg. idő > 24 óra)

fvs tr-nak súlyos mh-ai vannak (l. később, ill. TV)

van hatásos G-CSF, GM-CSF

ha a gr. adás elkerülhetetlen:

granulocitaferézisből legyen:

a donor előtt G-CSF-t (Neupogént ne: mh lépruptura!!) v. steroidot kap (steroid mh-ai!),

donor kivizsg. az aferézis előtt,

a beadás 6 órán belül megoldható

Fvs-előállítás módja:

1. TV: A/ bc (gr. és tromb. egyidejű pótlására)

B/ bc ülepités (HES):

direkt (2 bc: 1 HES, folyamatos lenyomás)

indirekt (tromb. maradékából, HES-sel, mint direktnél)

2-4 vagy több egység bc poolozása + HES, kb. 200 ml

fvs: kb. $1 \times 10^9/E$ x a pool tagok számával

terápiás dózis: 20 E



2. aferézis (granulocitafer.): **CSAKIS!!!**

(kézi)

gépi: hatékony dózis ($> 1 \times 10^{10}$ / kész.),

funkcionáló gr., 8-10 liter vér feldolgozásával

egy donor (steroid v. G-CSF)

vvs-szennyezés jelentős (ABO, RhD azonosan)

granulocitaferézisből (+ irradiált):

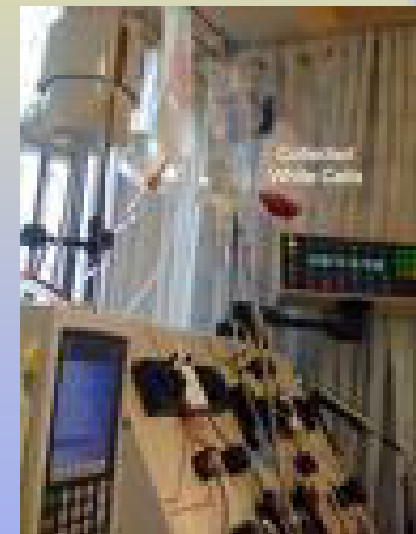
a donor előtte G-CSF-t

(Neupogént ne →mh: léruptura!)

v. steroidot kap (steroid mh-ai!),

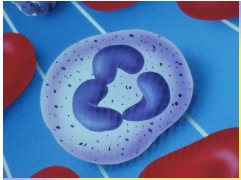
CMV-szeronegatív donortól (tilos leukodepletálni)

a beadás akár 6 órán belül megoldható



(**POOLOZOTT ELŐÁLLÍTÁS FOG ELŐTÉRBE KERÜLNI?** GIN study: Massey E, Transfus Med 2012)

3. (történelmi: CML nyugvó std.)



Fehérvérsejt készítmények

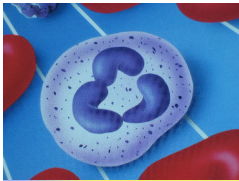
ABO, Rh (D) azonosan adandó (magas a vvs-szennyezettsége) (+thr is szennyezi)

D: $1-2 \times 10^{10}/m^2/nap$

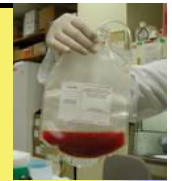
Adagolás: naponta többször (gr. T1/2: 6 óra),
kis dózisban 3 – 4 - 7 napig (filter nélkül!!),
lassan: $10^{10}/óra$

tárolás: + 20-24 °C (mozgatás nélkül), Li: 24 óra

A keringésben a tr-t gr-k ~ 50 %-a jelenik meg, eltűnés 7-8 óra múlva
(T1/2: 6 óra)



Fehérvérsejt / Granulocyta transzfúzió



Ind: abs. gr. szám < 500/ μ l (agranulocitózis, csv elégtelenség okozta súlyos citopenia, neutropenia várható ideje > 10-15 nap)

Gram neg. vagy poz. sepsis/gombás fert. + széles spektrumú antibiot./antimik. reziszt. (> 2 nap) + csv elégt. reverz., GCSF-re nem reagáló neutropenia, hatástalan IVIG (és a gr.recovery nem várható < 5-7 nap)
granulocyta funkció súlyos zavara:

újszülöttkori szepszis

chr. granulomás bet. (NADPH oxidáz hiánya, funkciózavar)

Meggondolandó: kezelésre rezisztens hematológiai beteg
lélegeztetett beteg
ismert HLA-alloimmunizáció esetén



1966-2006. között 66 gyermek gr tr-jának tapasztalatai:

7 betegnek profilaktikusan, 59-nek terápiásan adták (ind: főleg Gr. neg. bakt. szepszis, és gombás fert.)

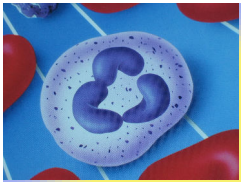
Mh: beteg: tüdő szöv., all., CMV átvitel
donor: főleg influenza-szerű tünetek

van de Wetering MD. et al: Eur. J. Cancer. 43.14.2082-92.2007.

Fehérvérsejt / granulocyta transzfúzió kockázata

Seidel M.G. et. Al.: J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2009.31.166-172.:
59 beteg, 778 (!) gr. tr. mh-ok: **láz, hidegrázás,
tüdőszövődmények**

Quillen K. et al: Haematologica 2009.94.1661-1668.:
1997-2007. között 32 AA-s beteg gr-tr-ja: ind: invasiv gomba-fert
25 %-uknál **HLA-imm. , túlélés: 58 %**



Fehérvérsejt készítmények



Mellékhatásai:

1. **Korai** tr. reakció: láz, hidegrázás (NHLTR)

ARDS (rec. at. donor fvs ag. ellen, vazoaktív anyagok, C' akt.)

allergia

sec. imm.



2. **Késői** tr. reakció: vírus átvitel (CMV, EBV, HIV, hep. v-k)

imm.: HLA, ABO, leuk. ag.

tromb. refrakter állapot, PTP

TA-GVHD (megelőzése: irrad. → T-ly mitóziskép. ↓)



Leukopenia th-ja

A SORREND FONTOS !

1. dekontamináció (bőr, nyh, kórterem, élelmiszer)
2. G-CSF (Neupogen, Granulocyte, bakt.)
v. GM-CSF (Leukomax, bakt.+gomba, gr.+mf)
3. antibiot. + antimikot.
4. HD-IVIG
5. supportiv th: **gépi gr-ferézis**

Transzfúzió alternatívái 1.

vvs helyettesítők:



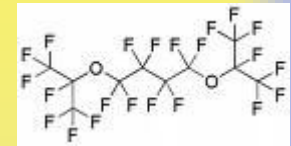
A/ perfluoro-vegyületek – O₂ szállítás (fluor köti az ox-t, N-t, CO₂-t)

Oxygent (Alliance Pharmaceutical Corporation, San Diego, CA)

Oxyflour (HemaGen/PFC, Waltham, MA)

akut normovolémiás hemodilúcióhoz, kiegészítőszer,

op előtt levett TV ox-szállító szerrel való pótlása → hemodilúció nőhet



B/ Hgb-oldatok (haemosoma, lipid membrán burokba zárt Hgb-oldat) – kísérleti std. (nehéz reprodukálhatóan azonos méreteloszlású liposzómákat előállítani)

szabad hgb $\alpha\beta$ -dimerre bomlik $\rightarrow$ tox. a vese tubulus sejtjeire (tetramert kell stabilizálni)

a sejtmentes Hgb a NO-t megköti → vasodilatáció helyett vasoconstrictio
(**hypertóniás krízis**) → véráramlás ↓ → gyulladásos mediátor felszab. ↑ → thr
aktiválás → **trombózis**

Christopher P. Stowell: Current Opinion in Hematology 2.1.1-7. 2003.

Hollán Zs.: Transzfúzió 37.13-19. 2004.



Hemopure (Biopure) (Dél-Afrika): enyhe presszor hatás

HemAssist, (Baxter) – tox.

Optro, Somatogen (Baxter) – rekomb. Hu. Hgb

PolyHeme (Northfield) (közlekedési balesetes jehova, Hgb< 3,2 g/dl)

Hemolink, Hemolink – enyhe presszor hatás

PEG-Hemoglobin (Enzon)- könnyen átjut a daganat erezetén

Hemospan: PEG-gel konjugált hgb tetramer



Transzfúzió alternatívái 2.

B/ Hgb-oldatok (haemosoma, lipid membrán burokba zárt Hgb-oldat)

állatkísérletben: nitrogénoxid inhalálásával a a Hgb oldat indukálta szisztémás hypertenzió megelőzhető volt, és methgb-emia sem alakult ki

Yu B. et al.: Anaesthesiology 110.1.113-22.2009.

PolyHeme (Northfield) (közlekedési balesetes jehova, Hgb < 3,2 g/dl) 6 U az első 12 órában, a tr előtt (kontroll: azonnal tr) nem volt szignifikáns különbség a 30 napos mortalitásban, de a tr igény kisebb volt a Polyheme csoportban, viszont az AMI előfordulása nőtt

Moore EE. et al.: J. Am. Coll. Surg.
208.1.1-13.2009.



Hgb pótlás: O₂ szállító foly (hosszú felezési idő, nem kell hűteni, nem kell keresztpróba, haemorrhagiás shockban ideális)



Transzfúzió alternatívái 3.

vvs helyettesítők:

C/ in vitro őssejt tenyésztés

D/ erythropoietin = **EPO** (ép csv, legyen őssejt, + FE, B12, folsav, stb. adás)
glukoprotein, 30.000 ms

ind: Hgb < 100 g/l

MM, nHL (CLL)

chr. uraemia

Dózis: 150 U/kg sc. heti 3x

(ha, tr. igény van, Hgb < 100 g/l → 300 U/kg- ra ↑-ni) +
Fe adás

mh: influenzaszerű tü-k,
RR ↑,
tromb. ↑



Pic:CorVos



Transzfúzió alternatívái 4.

fvs:

G-CSF (Neupogen, Granulocyte, bakt.)

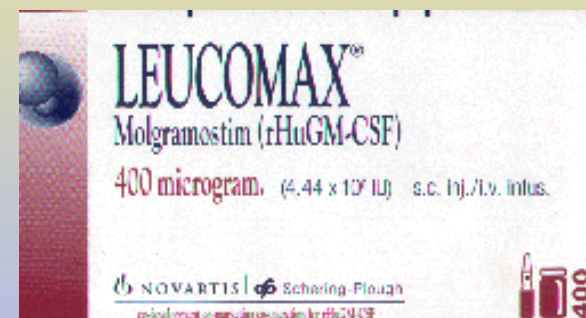
GM-CSF (Leucomax, gr.+mf, bakt. + gomba)

Ind: citosztat. okozta neutropenia
őssejt mobil. (beteg, donor)
auto-, allo-őssejt trpl.
gysz. indukálta neutropenia ?
ciklikus neutropenia ?

Dózis: G-CSF 5 µg/kg

GM-CSF 250 µg/m² – gombafert-ben

Tartama: 8-10 nap



Transzfúzió alternatívái 5.

tromb.:

A. thrombopoietin (TPO): (Szeged, 1958 . Acta Haematol.,20:350-355.

Kelemen E., Rák K., Tanos B.,
Cserhádi I., Krizsa F., Vezendi K.)

hatása: tromb. szám, méret, vastagság ↑,
megakariocita colonia stimulálás (diff., prolif.) + potenciálás
(érlelés)

a/ rHu-TPO (rec-kötő és karboxiterm. domain is rajta)

b/ PEG-rHuMGDF (megakariocita növ. f.): csak rec. kötő (aktív)
domainje van, PEG-gel konjugált, stabilizált

Mh: trombocitózis
TPO-at

c/ IL-11: megakariocita proliferációt és érést serkenti

B. human tromb. membrán preparátum (thr adhéziót serkenti)



Transzfúzió alternatívái 6.

Plazmakészítmények alternatívái

A/ rekombináns készítmények

r – VII. F. – Novoseven (II.f-hoz kötődik, aktivált thr felületén a X f-t direkt aktiválja)
ind: inhibitoros hemofilia A



r - VIII. F. – Kogenate FS (Bayer)
ind: hemofilia A



drága
inhibitor képzés?

r – IX. F. – BeneFIX (Wyeth)



B/ **DDAVP** (Minirin, Octostim)

VIII. F-t mobilizál az endotheliumból (de csak, ha van VIII. F. képzés)

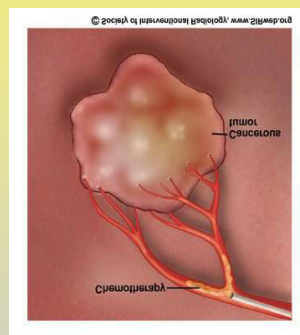


A jövő

Sebészi technika fejlődése

Lokális vérzéscsillapítás, szövetragasztók

Radiológiai (szelektív, szuperszelektív embolizáció)



Koncentrátumok:

Fibrinogén konc.

rVII.a (II. f-hoz kötődik, aktivált thr felületén a X. f-t direkt aktiválja)

aPCC (kis térf, nagy hatóanyag, gyors hatás)



Univerzális leukodepletálás, multikomponens aferezis technika, patogén-inakt.