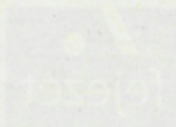


Bevezetés	165
Vérekészítmény-előállítás módszerek	165
Vérvételi zsákrendszerek	166
Véralvadásgátlók, vértároló oldatok	169
Vérekészítmények tárolása, szállítása, melegítése	170
A vérekészítmények nyilvántartása és kiadása	171
A vérekészítmények minőségi jellemzői	171
Vörösvérsejtek minőségi jellemzői, a vörösvérsejt-koncentrátumban	
a tárolás alatt bekövetkező változások	171
Thrombocytakészítmények minőségi jellemzői	172
Fehérvérsejt-készítmények minőségi jellemzői	173
Plazmakészítmények (friss fagyasztott plazma) minőségi jellemzői	173
A vérekészítmények patogén kockázata	173
Vérekészítmények patogénredukciója	174
Vérekészítménytípusok	175
Teljes vér	175
Helyreállított vér	175
Vörösvérsejt-készítmények	175
Neonatólogiában alkalmazható készítmények	180
Thrombocytakészítmények	180
Fehérvérsejt-készítmények	184
Plazmakészítmények	185
Vírusinaktivált gyári, stabil vérekészítmények	191
Ajánlott irodalom	191



Bevezetés

A transzfúzió a folyékony kötőszövet transzplantációja. Transzfúzióra csak akkor kerülhet sor, ha a beteg klinikai állapota azt egyértelműen indokolja, ha előnyei nagyobbak a potenciális veszélyeinél, ha a transfundált komponens a beteg klinikai állapotának megfelelően célirányos. A vérátömlesztés célja nem a perifériás értékek korrekciója, hanem a szöveti hypoxia (mutatói a hemoglobin érték, a centrális vénás oxigén szaturáció, az oxigén extrakció, széndioxid-rés), a vérzés vagy a vérzésveszély megszüntetése, az oxigénszállító kapacitás helyreállítása, a keringő vértérfogat fenntartása. A hiányzó véralakotórészt kellő időben, kellő mennyiségben, a minőségét is figyelembe véve megfelelő ütemben kell adni. A célzott, szupportív, komponens (kis térfogatban nagy hatóanyag-tartalom) terápia a hiányzó vagy funkcióképtelen véralakotórész pótlását jelenti.

A vérkészítmények minőségi mutatói az engedélyezett tartományon belül mozognak (a készítmény térfogata, fehérvérsejt-szennyezettsége stb.), de egy-egy készítmény más-más mennyiségű hatóanyagot (pl. thrombocytát, VIII-as véralvadási faktort) tartalmaz, mivel a kiindulási alapanyag, a donortól vett teljes vér is eltérő hatóanyag-tartalmú. A vérkészítmény előállításakor alapvető cél a hatóanyag megőrzése, a mellékhatásokat okozó komponensek, szennyeződések csökkentése, eltávolítása.

A teljes vér feldolgozása során a vérellátókban egyedi készítményeket állítanak elő. A poolozás több véradó véralakotórészeinek egy gyűjtőedényben való egyesítése, amit elsősorban a gyógyszergyári plazmakészítmények előállításakor alkalmaznak, a vérellátókban csak a thrombocytakészítmények előállítása során kerül sor poolozási műveletre.

A transzfúziós célból előállított készítményeket vagy teljes vérből vagy aferezis módszert alkalmazva (elsősorban thrombocytakoncentrátum) állítják elő.

Vérkészítmény-előállítási módszerek

Mivel a vérkészítmények intravénásan alkalmazott biológikumok, az előállítás minden lépésében követni kell az Országos Gyógyszerészeti Intézet előírásait és az Európai Unió ajánlásait, melyek szigorú minőségi követelmények betartását követelik meg a donorkiválasztástól a beteg transzfúziójáig.

A teljes vért véralvadásgátlót tartalmazó többrészes, zárt vérvételi zsákrendszerben veszik le az előírásoknak megfelelő alkalmas, önkéntes, térítésmentes donoroktól. Csak a magát egészségesnek tartó, ezt írásban is megerősítő, a jogszabályokban előírt módon kivizsgált, egészséges adhat vért. A levett vért a véradó minden egyes véradásakor egyedi mintájából kivizsgálják. Transzfúzióra csak a fertőző ágens vizsgálatokban (syphilis-antitest, HIV 1/2-antitest, HCV-antitest, HBs-antigén, első véradóknál HBc-antitest) negatív, vércsoport-szerológailag (AB0, Rh(D), Rh-fenotípus és Kell-antigénvizsgálat (neonatalógiai és gyermekellátásra kerülő plazmakészítmények esetén irreguláris ellenanyagszűrés, melynek eredménye negatív) is kivizsgált vér alkalmas. Véradáskor a vérvételi zsákrendszer minden tagját, szegmens-szakaszait, a mintavételi csöveket és a donorbizonylatot ugyanazon donorazonosító kóddal látják el. A vérvétel csak az előírásoknak megfelelően elvégzett donorkar-fertőtlenítés után kezdhető meg, s az első kb. 20 ml-nyi vért az ún. elterelő zsákba veszik le, ezzel tovább csökkentve a levett teljes vér fertőződésének esélyét (a teljes vér bőrflóra-baktérium kontaminációja legalább 1 loggal csökken). Az elterelő zsákba vett vérből végzik el a véradáskor előírt, kötelező laboratóriumi vizsgálatokat. A levett teljes vér mennyisége: 450 ml $\pm$ 10% lehet, a vérvétel ideje a 12 percet nem haladhatja meg. A vért feldolgozásig kb. 20 °C-os hűtőlemezek alá helyezik, így őrizve meg a thrombocyták funkcióját, valamint növelve a plazmából a FVIII kinyerhetőséget.

A korszerű transzfuziológia elve a komponens terápia, ehhez a legalább 4 órán át a hűtőlemez alatt tárolt

teljes vért a vérvételtől számított 24 órán belül vérkészítmény-centrifuga alkalmazásával alkotórészeire bontják. A komponenst a számára kedvező feltételek mellett tárolják, így mind mennyisége, mind minősége megmarad. A teljes vér alkotórészeire bontására kétféle technológia használatos. Az egyik a *buffy coat módszer* (a buffy coat a teljes vér centrifugálása után a vörösvérsejtréteg felszínén megjelenő fehérvérsejt és vérlemezkeréteg, határréteg), a másik a *thrombocyta-dús plazma* (PRP: platelet rich plasma) *előállítási technika*. Mindkét módszer esetén a vért kétszer centrifugálják.

A *buffy coat módszer* (7.1. ábra) alkalmazása esetén az első centrifugálás nagy fordulatszámon történik, így a centrifugális és centripetális erők hatására (a vörösvérsejtek a középponttól távolodva csökkentik a fehérvérsejtek és vérlemezkék ülepedését, így ezek a felhajtó erő hatására felfelé mozdulva, a vörösvérsejt-plazma határra ülepednek le) a véralkotórészek fajsúlykülönbségük alapján elkülönülnek: alul a legnagyobb mennyiségű és leggyorsabban ülepedő vörösvérsejtek, felül a sejtzegény plazma, s a kettő között a fehérvérsejt-, thrombocyta-réteg (határréteg, buffy coat) jelenik meg. A második centrifugálás során a buffy coatot kis fordulatszámon centrifugálják le, s ekkor a felülúszóban jelennek meg a vérlemezkék. Ezt a felülúszót transzferzsákba juttatva nyerik a thrombocyta-koncentrátumot. A buffy coat módszerrel valamennyi vérkészítmény fehérvérsejt-szennyezettsége jelentősen csökken (a fehérvérsejtek java része a buffy coatban, s a thrombocyta-előállítást követően a thrombocyta felülúszó üledékében található meg). A transzfúziót kísérő reakciók többsége a fehérvérsejtekkel függ össze (pl. HLA-alloimmunizáció, fertőzésátvitel, citokinhatás, pyrogen-reakció, mikroaggregátum-képződés, fehérvérsejtekből felszabaduló enzimek haemolysisis okozó hatása stb.). Ezért jelentős, hogy a buffy coat technika alkalmazásával a fehérvérsejtek eltávolításra kerül-

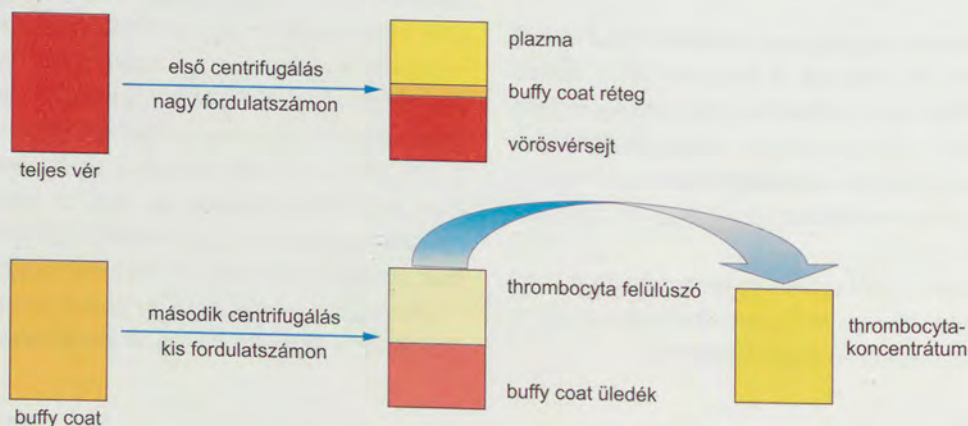
nek, sőt még a thrombocyta-kinyerhetőség is jobb, mint a PRP-módszer alkalmazásakor. Magyarországon a teljes vér komponensekre bontására már az 1980-as évek közepétől, a zsákos vérvételi rendszer bevezetése óta a buffy coatos szeparálási technikát alkalmazzák. Az Európai Unióban is ezzel a módszerrel dolgozzák fel a teljes vért.

A *PRP-módszer* (7.2. ábra) során a teljes vér első centrifugálása kis fordulatszámon történik, így alul a vörösvérsejt (és a fehérvérsejt), felette a thrombocyta-dús plazma különül el. A PRP nagy fordulatszámon történő centrifugálásakor (ez a második centrifugálási lépés) alul thrombocyta, felette a sejtzegény plazma fog megjelenni. Ezen módszer esetén nagyobb marad a sejtes készítmények fehérvérsejt-szennyezettsége. A PRP-technológiát pl. az Amerikai Egyesült Államokban alkalmazzák.

Speciális vérkészítmény-előállítási technika az aferezis módszere. Ekkor a keringő vérből egy szeparátorral valamelyik véralkotórészt eltávolítják, összegyűjtik, a többi véralkotórészt pedig visszajuttatják a keringésbe. Az eljárás végezhető terápiás célból, valamely kóros mennyiségű és/vagy minőségű véralkotórész eltávolítása miatt, illetve donációs célból, például thrombocyta (thrombocytaferezis) vagy plazmakinyerés (plazmaferezis) érdekében. A donor típusú afereziskészítmények előnye, hogy egy donortól nyerhető nagy mennyiségű, jó funkciójú véralkotórész, mely egyben leukoredukált minőségű is.

Vérvételi zsákrendszerek

A teljes vért többrészes zárt vérvételi zsákrendszerbe veszik le, mely alkalmazásával a vér komponensekre bontása levegővel való érintkezés nélkül valósul meg. A zsáktagokat szerelékszakaszok kötik össze, rajtuk a folya-

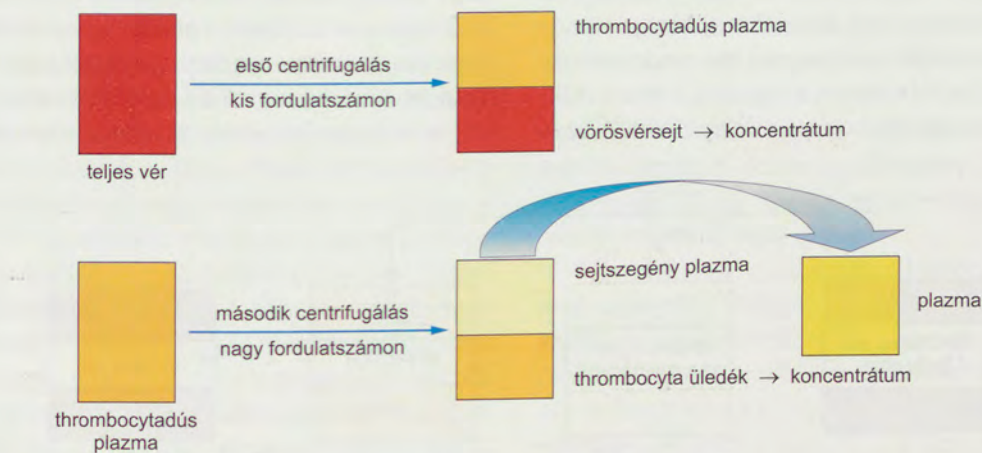


7.1. ábra. Thrombocyta-koncentrátum előállítása buffy coat-módszerrel

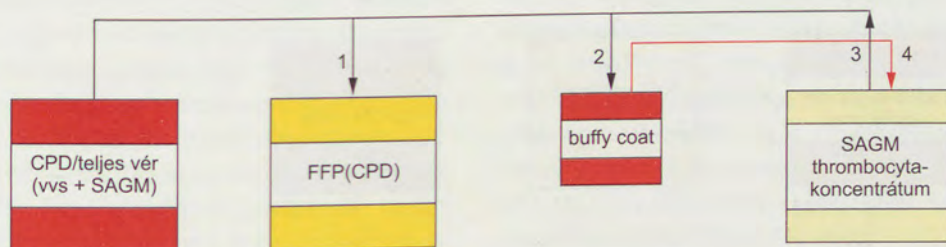
dékáramlás a törőzár megtörésével következik be. Az egyes zsáktagok ezen szerelészakaszok lehegesztésével szétválaszthatóak. A zsákrendszer tagjai: egy CPD (citrate-phosphate-dextrose) alvadésgátlót tartalmazó zsák (a teljes vér vételéhez), egy SAGM (saline-adenine-glucose-mannitol) oldatot tartalmazó zsák (a vörösvérsejt tárolásához), üres szatellit zsák (1 db a plazmatároláshoz a háromrészes, és 2 db a plazma, illetve buffy coat vagy a thrombocyta-készítmény tárolásához a négyrészes zsákrendszer esetén). A teljes vért tartalmazó zsákból a komponensek eltávolítása történhet úgy, hogy csak a zsák felső részén (top and top zsáktípus) vagy a zsák felső és alsó részén is (top and bottom zsáktípus) van kivezető szerelészakasz. A komponensek lenyomása automata szeparátorral történik. Amennyiben az alap vérkészítmények (vörösvérsejt-, thrombocyta-koncentrátum, friss fagyasztott plazma) további feldolgozása (pl. poolozás, leukoredukció, közegcserélés, osztott készítmény előállítás) történik, a zárt rendszer fenntartásához SCD-t (sterile connection device) használnak.

A buffy coat technológiához használatos *top and top* zsákrendszer négytagú (7.3. ábra). A teljes vért a CPD-t tartalmazó vérvételi zsákba veszik le. A teljes vér centrifu-

gálása után a felül megjelenő plazmát (vele együtt a CPD-t) automata szeparátor nyomja át az egyik üres szatellit zsákba (1), ezt követően ugyanezen kivezető szerelészakaszon a buffy coatot távolítja el a másik üres szatellit zsákba (2), majd a negyedik zsákban levő SAGM-oldattal a vörösvérsejt reszuszpendálása történik meg (3). Mivel a zsáktagokat összekötő szerelészakaszoknak közös része a vérvételi zsák kivezető szerelészakasza, a vörösvérsejt SAGM-oldattal történő szuszpendálása egyben a buffy coat egy részének visszajuttatását is eredményezi. Valamint a buffy coat lenyomása során marad vissza fehérvérsejt a vérvételi zsák falán is, így a top and top zsákrendszerben előállított vörösvérsejt-koncentrátum fehérvérsejt-szennyezettsége általában nagyobb, mint top and bottom rendszer használata esetén. A buffy coatot tartalmazó és a kiürült SAGM-os zsákpárt együtt választják le a zsákrendszerről, majd a buffy coat centrifugálását követően a thrombocyta felülúszót ebbe az üres zsákba nyomják át (4). Ez a zsák gázáteresztő típusú, így alkalmas a thrombocyta-koncentrátum tárolására. A top and top rendszerrel a teljes vérből plazma, vörösvérsejt-koncentrátum, valamint egy egységes, egyedi thrombocyta-koncentrátum állítható elő.



7.2. ábra. Thrombocyta-koncentrátum előállítása thrombocyta-dús plazma (PRP)-módszerrel

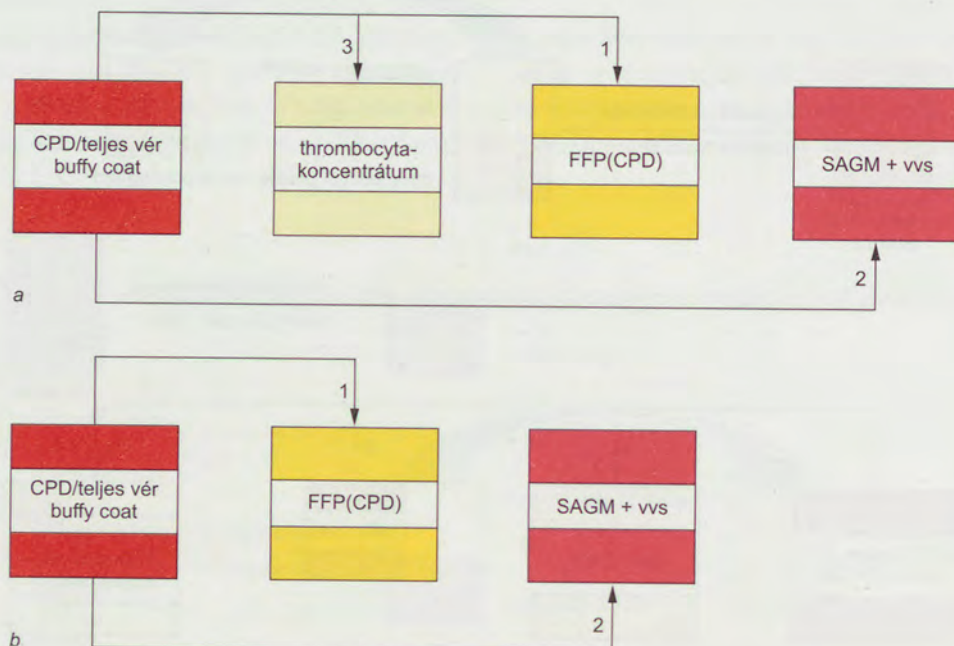


7.3. ábra. Véralkotórészek szétválasztási folyamata top and top 4 részes zsákrendszerrel

A *top and bottom* zsákrendszer esetén négy-, illetve háromrészes zsákrendszert is alkalmazhatunk. A *négyrészes* zsákrendszerben (7. 4.a ábra) teljes vért tartalmazó CPD-s zsákból a buffy coat módszerrel szétválasztott plazma (vele együtt a CPD) a felső kivezető szereléken át az üres szatellit zsákba (1), a vörösvérsejt pedig az alsó kivezető szerelészakaszon át a SAGM-oldatot tartalmazó zsákba kerül (2). A buffy coat a CPD-s vérvételi zsákban marad, majd a zsákrendszer negyedik, üres szatellit zsákjával együtt a rendszerről leválasztva lecentrifugálják, a thrombocytá felülúszót átnyomják ebbe az üres, gázáteresztő, thrombocytatárolást lehetővé tevő szatellit zsákba (3). A négyrészes *top and bottom* zsák használatával a teljes vérből plazma, vörösvérsejt-koncentrátum és egy egységes, egyedi thrombocytakoncentrátum állítható elő. A *háromrészes* *top and bottom* rendszer esetén (7. 4.b ábra) a szeparátor készülék a teljes vérből a plazmát (vele együtt a CPD-t) a felső kivezető szakaszon az üres szatellit zsákba (1), a vörösvérsejtet az alsó kivezető szakaszon a SAGM-oldatot tartalmazó zsákba nyomja át (2), a buffy coat pedig a vérvételi zsákban marad. Thrombocytakészítmény előállításához négy-hat, vércsoportazonos buffy coatot pooloznak össze, s ebből poolozott thrombocytakoncentrátumot állítanak elő. A *top and bottom* rendszerben a véralkotók szétválasztása során a buffy coat végig a vérvételi zsákban marad, így a vörösvérsejt-koncentrátum fehérvérsejt-szennyezettsége általában kevesebb, mint *top and top* rendszer használata esetén. További előnye a *top and bottom* zsákrendszer alkalmazásának, hogy az esetleges alvadékkép-

ződés jobban észlelhető, mint a *top and top* zsákoknál, ahol az alvadék a vörösvérsejt-üledékben esetleg rejtve maradhat. Magyarországon a teljes vér vételére évek óta a *top and bottom* háromrészes zsákrendszert alkalmazzuk.

A zsákok anyaga műanyag, melyet kiegészítenek adalék-, illetve segédanyagokkal. Ilyenek az öregedést gátló, stabilizáló anyagok, színezők, a mechanikai hatást biztosító töltő- és vázanyagok, az elektromos töltés gyors elvezetését biztosító antisztatizálók, valamint a vérszákok széles hőmérsékleti tartományon belüli (-196 és $+37$ °C) használatát lehetővé tevő lágyítók. A lágyítók beépülhetnek a tárolt vörösvérsejt membránjába, ezzel stabilizálják a vörösvérsejtmembránt, s csökkentik a tárolás alatti haemolysist és vesicula-képződést. A lágyítók gátolják a vörösvérsejtmembrán Na^+/K^+ ATP-áz aktivitását, növelik az intracelluláris kalcium- és csökkentik az intracelluláris magnéziumszintet, ezek politranszfundált beteg esetén káros hatásúak lehetnek. A lágyítók a transzfúzióval a recipiens szervezetébe is bekerülnek. A leggyakrabban alkalmazott lágyító a DEHP [di-2-(etil-hexil)-phtalát]. Az emberi szervezet a transzfúzió kapcsán maximum $0,7$ ml/kg/alkalom DEHP-terhelést kap. Az újszülött- és csecsemőellátás kapcsán azonban a szervezetbe kerülő phtalát mennyisége a tolerálható szint felett lehet (vércsere esetén akár a tolerálható dózis 3 – 50 -szeresével is). Ismert a phtalátok tesztikuláris, májat (cholestatist eredményezhet), tüdőt (allergiás tüdőbetegséget, bronchopulmonalis dysplasiát válthat ki) károsító, reproduktív és fejlődési zavarokat, sőt tumorkocká-



7.4. ábra. Véralkotórészek szétválasztási folyamata *top and bottom* 4 részes (a), illetve 3 részes (b) zsákrendszerrel

zatot növelő (mitogenitás) hatása, és proinflammatorikus elváltozásokat (IL-6, IL-8 fokozása), microembolisatiót is okozhatnak. A transzfúzió indikációjának felállításakor ezen tényezőket is célszerű figyelembe venni. Az FDA felveti a DEHP-mentes alternatív eszközök használatát. A thrombocyta-koncentrátumok 5 napos tárolását lehetővé tevő zsákok TOTM (tri-octyl-tri-mellitát) tartalmuknál fogva, gázáteresztő tulajdonsággal bírnak.

Véralvadásgátlók, vértároló oldatok

Az érpályát elhagyó vér alvadásának megakadályozására a vérvételi zsákba *véralvadásgátlót* tesznek. Az oldat citráttartalma megköti a vérben található, az alvadáshoz szükséges ionizált kalciumot. Ezen kívül a véralvadásgátló oldat tartalmazza még a sejtes alkotórészek tárolásához, táplálásához szükséges tápanyagokat (dextróz), a vérkészítmény pufferkapacitását biztosító foszfátot, mely képes a vérkészítmények tárolásakor képződő tejsav hatásának bizonyos határok közötti ellensúlyozására. Az oldatokban levő adenin az ATP-tartalom megőrzésére hivatott. A véralvadásgátlóval való teljes vér hígulásának mértéke mintegy 10%.

Korábban a teljes vér vételekor a *Patrick Mollison* által kifejlesztett ACD (savanyú-citrát-dextróz) oldatot használták, de savassága (pH: 4,9–5,4) és a benne való tárolhatóság rövid ideje (21 nap) miatt ma már e célra nem, viszont módosított, adenint is tartalmazó változatát (ACD-A) thrombocytaferézis esetén alkalmazzák.

A modern transzfúziológia a teljes vér vételéhez a CPD-oldatot használja, melynek pH-ja már kevésbé savanyú (pH: 5,6–6), 28 napig lehetséges a benne való vértárolás, mivel az oldat foszfáttartalma előnyösebb hatású a vörösvérsejtek glikolízisére. A vérvételi zsákrendszer CPD-s vérvételi zsákjába a gyári előállításakor standard mennyiségű (63 ml) CPD-oldatot töltenek (ebbe veszik a 450 ml $\pm$ 10% teljes vért, ezen arányokból adódik a közel 10%-os hígulás). A CPD oldat változata az adenint tartalmazó CPD-A oldat, melynek adenin tartalma révén tovább őrződik meg a vörösvérsejtek ATP-tartalma és így 35 napra nő a vörösvérsejt-koncentrátum tárolhatósági ideje. (Közegcserélt thrombocyta-készítmény előállításánál CPD-A1-oldatot használnak a centrifugálásra kerülő thrombocyták savanyítására, hogy elkerüljék a centrifugáláskor bekövetkező vérelemzke-aggregációt.) A zsákos rendszerű, buffy coat módszerű vérkészítmény-előállítás révén a citrát elsősorban a plazmatartalmú készítményekben (FFP, illetve plazmában szuszpendált thrombocyta-koncentrátum) jelenik meg. Így a vörösvérsejt-készítmény citrátot csak nyomokban tartalmaz, azaz a vörösvérsejt-koncentrátumok csecsemő és gyermek

transzfúziójakor is citrátintoxikáció veszélye nélkül adhatóak. Ezen korosztály vérkészítménnyel való ellátására már nem kell más véralvadásgátlókat (pl heparint) alkalmazni a teljes vér vételekor.

A véralvadásgátló, vörösvérsejt-tároló oldatok összetétele (1000 ml térfogatra):

	CPD	CPDA1	SAGM
Nátrium-citrát	26,3 g	26,3 g	–
Acidum citricum	2,99 g	2,99 g	–
Dextróz	25,5 g	29,0 g	9,0 g
Nátrium-difoszfát	2,22 g	2,22 g	–
Adenin	–	0,275 g	0,169 g
Nátrium-klorid	–	–	8,77 g
D-mannitol	–	–	5,25 g

A *vértároló oldatok* a teljes vérből előállított komponensek tárolására biztosítanak tápanyagot és hígító közeget.

A vörösvérsejt-koncentrátumok tárolására az adenint is tartalmazó SAGM-oldatot alkalmazzák. Ezzel a CPD-be vett teljes vérből nyert vörösvérsejt-koncentrátum lejárata is 35 nap lesz, mivel az adenin hosszabb ideig képes megőrizni a vörösvérsejt ATP-tartalmát. A SAGM-oldat további összetevői a hígító közeget jelentő, ozmotikus nyomást megtartó élettani sóoldat, a tápanyagot biztosító glükóz, valamint a vörösvérsejtmembránt stabilizáló, így a tárolás alatti haemolysist csökkentő mannitol. A vérvételi zsákrendszer SAGM-os zsákja standardan 100 ml oldatot tartalmaz. Az élettani sóoldattal történő mosást követően a mosott vörösvérsejt-készítmények jelentős részét is ebben az oldatban szuszpendálják (ugyancsak 100 ml), de ezen készítmények lejárati ideje a mosást követő 48 órára csökken.

A nemzetközi gyakorlatban további vörösvérsejt reszuszpendáló oldatok is ismertek. Ilyen oldat a PAGGG-M (phosphate-adenine-guanosine-glucose-glucuronate-mannitol), mely használatakor a vörösvérsejt ATP-tartalma még a 35. napon is megőrzött, haemolysis mértéke 0,2% alatti, a 2,3-DPG (2,3-diphospho-glycerát) pedig csak a 21. naptól csökken (SAGM-os tárolás esetén már a 14. naptól). OFAS3 additív oldatot használva, anaerob környezetben jobb vörösvérsejt recovery értéket kaptak, mint aerob környezet esetén. Ettől a lejárati idő meghosszabbodását várják (akár 42 nap fölé). Az Erythro-Sol (nátrium-citrát, nátrium-foszfát, mannitol, adenin, dextróz tartalmú oldat) használatakor csökken a tárolás alatti tejsavképződés, így a pH kevésbé lesz savas, s kisebb a haemolysis mértéke is. Tovább őrződik meg az ATP és a 2,3-DPG mennyisége, ezért használatakor a vörösvérsejt lejárati ideje 42 napos.

Az *élettani sóoldat* alkalmas nemcsak a mosási lépések végrehajtására, hanem a mosott vörösvérsejt végső

szuszpendálására is (ekkor a gyártástól számítva 24 órára csökken a lejárati idő, mivel nincs tápanyagpótlás a sejtek számára). Azonban a mai gyakorlat a SAGM-oldatot preferálja a mosott vörösvérsejt-koncentrátum szuszpendálására. Élettani sóoldatot töltenek a közegcserélt thrombocytakészítményre, így a készítmény lejárati ideje a gyártástól számított 6 órára módosul. A mosott, közegcserélt vérkészítményt 100 ml élettani sóoldattal szuszpendálják.

A thrombocytakészítmények előállításához, illetve tárolásához PAS-oldat (platelet additive solution) alkalmazható. Ekkor a thrombocytakészítményben kb. 70% a PAS és kb. 30% a plazma mennyisége. Ezzel jelentősen csökkenthető a thrombocyta-koncentrátumok plazma-tartalmához köthető transzfúziós reakciók (allergia, NHLTR, ABO inkompatibilitás) száma (bár az eljárás a vCJD átviteli kockázatra nem hat), s növelhető a teljes vérből kinyerhető plazma mennyisége. Többféle thrombocyta additív oldat létezik (PAS I, PAS II /T-Sol, SSP, PAS III /Intersol, modifikált változatok: SSP+, Composol/). A PAS-oldatok összetevői között található nátrium-klorid, valamint citrát (minimum 8 mmol/l-nyi, gátolja az alvadást, csökkenti a tejsavképződést), acetát (ez szükséges a thrombocyta anyagcseréjéhez, csökkenti a tejsavképződést, stabilizálja a készítmény pH-ját), foszfát (növeli a glikolizist), s amelyekben magnézium, illetve kálium is van (pl. Composol, SSP+), az kedvezőbb körülményeket teremti a thrombocyta számára (csökkenti a vérlemezke-aktivációt, a CD62P expressziót, az annexinA5 kötést, a morfológiai változásokat, a tejsavképződést). PAS-oldat hatására nő az átlagos thrombocyta-térfogat (MPV), a thrombocyta hipotóniás stresszreakciója (HSR) és ozmotikus érzékenysége (sérülékenyebb a thrombocyta). Magyarországon a poolozott thrombocytakészítményekhez az SSP (nátrium-citrátot, nátrium-acetátot, nátrium-kloridot tartalmaz, pH-ja 7,2), az afereziskészítményekhez az Intersol (nátrium-citrátot, nátrium-acetátot, nátrium-foszfátot, nátrium-kloridot tartalmaz, ozmolaritása 340 mOsm/l) a használatos.

A mai transzfuziológiában a plazmában történő vörösvérsejt-készítmény tárolása nem megengedhető, de a thrombocytakészítmények esetén előfordulhat a plazmában történő tárolás, leginkább aferezisből származó készítményeknél, bár ezek esetén is ajánlottabb az additív oldatos thrombocyta-tárolás, ezzel csökkentve a plazma okozta szövödmények előfordulását. Elsősorban a gyermekgyógyászati gyakorlatban alkalmazott vércseréhez ún. „művér” használnak. A „művér” egy szűrt minőségű, 0-s vörösvérsejt-koncentrátum, melyet sejtmentes (legtöbbször) AB-s plazmában szuszpendálnak. A vörösvérsejt hígítására a plazma helyett ajánlottabb lenne az 5%-os humán albumin használata.

Vérkészítmények tárolása, szállítása, melegítése

A vérkészítményeket vércsoport szerint csoportosítva, lejárati idő szerint rendezve, csak az erre a célra rendszeresített, a higiénés feltételeknek megfelelő, hang- és fényriasztóval felszerelt hűtőszekrényekben lehet tárolni. A riasztónak olyan helyen kell jeleznie, ahol biztosított a napi 24 órán át tartó felügyelet. A hűtőt, ha nem önleolvasztó, hetente le kell olvasztani, s bármilyen típusú hűtőt hetente fertőtlenítőszerrel takarítani is kell. Mindkét tevékenységet dokumentálni is szükséges. A hűtőszekrény hőmérsékletét hőregisztráló berendezés hiányában 4 óránként kell leolvasni, regisztrálni (dátum, hőfok, aláírás). Hűtőkorongos regisztráció esetén a hűtőkorongon kiírt hőmérséklet megfelelőségét naponta kell ellenőrizni. Az előírt tárolási hőmérséklettől az eltérés $\pm 2^\circ\text{C}$ lehet. A $+4^\circ\text{C}$ -on tárolandó készítmények esetén a hőmérőt víz és glicerín 1:1 arányú keverékébe, fagyasztók esetén (-25°C alatt tárolandó készítmények) tiszta glicerínbe kell állítani.

A vörösvérsejt-koncentrátumokat és a gyári plazmakészítményeket (albumin, immunglobulinok, alvadási faktorkoncentrátumok) $+4^\circ\text{C}$ -on, a thrombocytakészítményeket $+22^\circ\text{C}$ -on, a friss fagyasztott plazmát -25°C alatti hőmérsékleten kell tárolni. Ha ez az előírt hőmérséklet nem biztosítható, csökken a plazma lejárati ideje. Ha nem megfelelő a vörösvérsejt-koncentrátum tárolási hőmérséklete, a vörösvérsejtek fizikai károsodása (előírt-nál kisebb vagy nagyobb hőmérséklet esetén haemolysis), befertőződése (nagyobb hőmérsékleten) következményes haemolysis-sel jön létre. Thrombocyta-készítményt csakis vérellátóban, s ott is a megfelelő higiénés körülmények biztosítása mellett szabad tárolni, mivel a nem megfelelő körülmények közt történő tárolás miatt elsősorban thrombocyta-készítmények transzfúziója okozhat baktérium-, gombafertőzés-átvitelt (1:2-5000 thrombocyta transzfúzióra). A thrombocyta-készítmény transzfúzióra történő kiadása előtt sok országban, így Magyarországon sem történik bakteriológiai szűrés. A baktériumszűrésre a Bact/Alert rendszer használható, a vizsgált, megfelelő eredményű készítmény egy napos késéssel felszabadítható. A vérellátót elhagyó thrombocyta-készítményt 6 órán belül transzfundálni kell, betegellátó egységben nem tárolható, s nem célszerű a plazmakészítmények tárolása sem, mert a nem megfelelő hőmérsékleten történő plazmatárolás hatóanyag-vesztéseket okozhat.

Vérkészítmények csak védőzsákjukban és az erre a célra rendszeresített hőszigetelt táskában, ládában szállíthatók, általában szükséges hűtőelem használata is

(kivételesen thrombocyta-készítmények, ezeket szállítani is +20 és +24 °C között kell). A vörösvérsejteket a hűtőelem-től izolálni szükséges, mert a közvetlen érintkezés a vörösvérsejt haemolysisét okozhatja.

A vérkészítmények melegítése lehetőleg erre a célra alkalmas speciális vérmelegítő készülékben, ennek hiányában csakis ellenőrzött, megfelelően tisztán tartott vízfürdőben (a berendezésnek különösen nagy a *Pseudomonas* befertőződés kockázata) lehetséges. A vérkészítményeket melegíteni kell masszív, gyors transfúzió (30 percig 50 ml/percnél, gyermeknél 15 ml/tskg/óránál nagyobb sebesség, túlnyomás), vércsere, szívműtét, hideg antitest, Raynaud-syndroma esetén. A thrombocyta- és a granulocyta-készítményt ekkor sem kell melegíteni. Vérkészítmény melegítésére tilos radiátort, sütőt, melegítőt, mikrohullámú sütőt használni.

A vérkészítmények nyilvántartása és kiadása

Minden beérkező és kiadott vérkészítmény adatait tételesen kell rögzíteni, s ezen adatoknak nyomon követhetőnek, visszakereshetőnek kell lenniük. Csak lejáratú időn belüli, az előírásoknak megfelelően tárolt, szabályosan címkézett vérkészítmény adható ki és transfundálható. A betegellátó osztály részére vérkészítmény kiadása igénylőlap ellenében történik. A vérkészítmények átvételét és annak időpontját az átvevő személy az aláírásával igazolja. Minden vérkészítményhez külön transfúziós jelentőlapot adnak. A készítmény érkezésekor, kiadásakor és a transfúzió előtt el kell végezni a vérkészítmények makroszkópos ellenőrzését. Ellenőrizni kell a vérkészítmény típusát, a vérvételi sorszám egyezőségét a vérkészítmény címkéjén, a szegmensek címkéin, a kísérő listán, a transfúziós jelentőlapon, valamint választott vér esetén a vérhez csatolt bizonylaton és leleten. Továbbá ellenőrizni kell a zsák és szegmensek záró hegesztéseinek épségét, a vérkészítmény külső megjelenését (fibrinszálak, alvadék, haemolysisre utaló jelek keresése, a reszuszpendáló oldat és a vörösvérsejt határának elmosódása, a reszuszpendáló oldat lakkszerű, vörhenyes elszíneződése, a vérkészítmény felszínén lepedék vagy penésztelepek megjelenése, a vérkészítmény rendellenes színe).

A transfundált vér adatait, a transfúzió körülményeit a transfúziós naplóba kell rögzíteni, s a kitöltött, aláírt jelentőlapot 1 hónapon (szövődmény esetén a jegyzőkönyvvel együtt 48 órán) belül a vérellátóba vissza kell juttatni. A transfúzióra alkalmatlan vérkészítményt azonnal „Transzfúzióra alkalmatlan” felirattal kell ellátni, s el kell különíteni, majd a kitöltött, aláírt jelentőlapjával együtt

mielőbb a vérellátóba vissza kell küldeni. A lejárt készítményeket a veszélyes hulladékgyűjtőben tároljuk, és jelentőlapját kitöltve, aláírva a vérellátóba küldjük vissza.

A vérkészítmények minőségi jellemzői

A vérkészítmények tárolása során az alkotórészekben változások következnek be, ezek hatással vannak az adott készítmény felhasználhatósági idejére, a lejáratukat határozzák meg. Vörösvérsejt-koncentrátum esetén ez azt jelenti, hogy a beteg szervezetében a transfúziót követő 24 óra múlva a donor típusú vörösvérsejtek (in vivo túlélés Cr^{51} -gyel) 75%-a kimutatható és regenerálódva funkcionál, azaz normalizálódik az oxigénleadó képességük, és vele együtt a 2,3-DPG tartalmuk. A vörösvérsejt 2,3-DPG tartalma befolyásolja a hemoglobin oxigénmegkötő képességét: ha csökken a 2,3-DPG, nő a vörösvérsejt oxigénaffinitása, és fordítva, ha a 2,3-DPG nő, az oxigénaffinitás csökken.

Vörösvérsejtek minőségi jellemzői, a vörösvérsejt-koncentrátumban a tárolás alatt bekövetkező változások

A tárolás során a vörösvérsejtekben bekövetkező biokémiai, funkcionális és morfológiai változásokat a 7.1. táblázat foglalja össze. A tárolási idő előrehaladtával folyamatosan csökken a vörösvérsejtekben az ATP és a 2,3-DPG tartalom (10–14 napos tárolás után felgyorsulva, ha a tárolás adenint is tartalmazó szuszpendáló oldatokban történik, ez a csökkenés később következik be). A tárolt vörösvérsejt 2,3-DPG tartalmának csökkenése a hemoglobin oxigénaffinitásának növekedésével jár. A tejsavképződés következtében a készítmény pH-ja, bikarbonát-tartaléka csökken.

A haemolysisből adódóan a felülúszóban nő a K^+ és a szabad hemoglobin szintje. Az irradiált vörösvérsejt-koncentrátum esetén a hyperkalaemia az irradiálást követően hamarabb és nagyobb mértékben következik be. A tárolt, hyperkalaemiás vér transfúziója szívritmuszavarokat (extrasystole, kamrafibrilláció) okozó hatása miatt különösen szív- és vesebetegekre nézve kockázatos, ezért ezen betegek transfúziójakor 10–14 napon belül vörösvérsejt-koncentrátumot kell alkalmazni.

A készítményben visszamaradó s a tárolás alatt elpusztult fehérvérsejtek és vérlemezkék egymáshoz tapadva kb. 40 μ m-nyi méretű mikroaggregátumokat képeznek, melyek átjuthatnak a transfúziós szereléken (mely a 170 μ m vagy az ennél nagyobb részecskéket képes kiszűrni) és thrombosit, thromboemboliát, illetve tüdőszövődményeket (respiratoricus distress syndroma,

7.1. táblázat. Vörösvérsejt-koncentrátumban a tárolás alatt bekövetkező változások

1. Biokémiai változások:	A. Intracelluláris	ATP csökken 2,3-DPG csökken
	B. Extracelluláris	pH csökken Bikarbonáttartalék csökken Kálium emelkedik Szabad hemoglobin emelkedik
2. Funkcionális/morfológiai változások:		Mikroaggregátum-képződés Deformabilitási képesség csökken Nanovezikulum/mikropartikulum-képződés Membránszerkezet átrendeződése

RDS) okozhatnak (McCullough [2012] szerint ez a probléma ma sem marginális, bizonyított, hogy a mikroaggregátumok az RDS oki tényezői, ezért is javasolt az együlésben végzett, nagy mennyiségű vörösvérsejt-transzfúziók esetén mikroaggregátum szűrőt vagy leukoreduktált készítményt alkalmazni). Ennek esélyét a buffy coat módszerrel történő vérkészítmény-előállítási módszer csökkenti. A tárolási idő növekedésével a vörösvérsejtek deformabilitási (alakváltoztatási) képessége csökken.

A vörösvérsejtekben a tárolásuk kezdetén 150 nm-es partikulák, 60 nm-es nanovezikulumok képződnek. A mikropartikulumoknak prokoaguláns hatásuk van, gyuladást, haemolysist okozhatnak, ebből a szempontból a fiatalabb vörösvérsejtek transzfúziója nem kedvező. A tárolás alatt felszínre kerülnek CD55, CD35, Band 3 (anion-transzportért felelős) fehérjék, acetilkolin-észteráz, glikoforint tartalmazó antigének, annexin VII (kalcium és membrán foszfolipidkötő fehérje, mely az exocitosisban vesz részt) és az aktin. A membrán struktúrfehérje spektrin és a citoskeletális fehérjekötő, horgonyzó ankirin nem kerül a felszínre. Rejuvenáló oldatokkal gyorsan javítható a vörösvérsejtek ATP-koncentrációja és membránátrendeződése.

Thrombocyta-készítmények minőségi jellemzői

Thrombocyta-készítmények esetén alapvetően fontos a készítmény thrombocytaszámának ismerete, melyet a transzfúzió előtt meg kell határozni. A makroszkópos vizsgálat része a készítmény kiadásakor kötelező (I. 37/2000. (III.23.) Korm. Rendelet az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek gyártásának személyi és tárgyi feltételeiről. 10. fejezet 12. rész 28. pont. Magyar Közlöny 25.

1206–1257. 2000.), ill. beadása előtt az ún. örvénylés (swirling) jelenség vizsgálata, mely a thrombocytafunkció jó prediktív jellemzője. Vizsgálható a vérlemezkék csillámlása (schimmering) is. Az áteső fényben észlelt örvénylés (a thrombocyták áramlása, kavargása, örvénylése a tároló folyadék közegben), csillámlás (fényszórás) jelensége a thrombocyták alakjáról ad felvilágosítást, azok normális korongalakjára utal. Jól korrelálnak a vérlemezkék poszt-transzfúziós túlélésével. A thrombocyta minőségének fontos mutatója a pH is. A pH változása utalhat a tárolási hő eltérésre, a rázás hiányára, a zsák gázeresztő-képesség változására s bakteriális fertőzésre is.

A thrombocyták vérzéscsillapító hatása in vitro aggregációs képességük vizsgálatával (kollagénnel, ADP-vel, aggrisztinnel, tonogénnel) ítélt meg, mely a tárolás előrehaladtával csökken, de még az 5 napos thrombocytával is kiváltható.

A thrombocyták tárolásuk alatt sérüléseket szenvednek el. A véradáskor az első kb. 100 ml teljes vér thrombocytái a hideg hatására elvesztik alakjukat, csökken a méretük és a mikropartikulumaik száma, elvesztik mikrotubulusaikat, melyek funkciókárosodással járnak (kollagénnel elhúzódó aggregációs válasz). Mindezeket a P-selectin-expresszió és ATP-fel szabadulás fokozódása, valamint az aktinfilamentumok, a membránlipidek, a fibrinreceptorok mennyiségének csökkenése kíséri. A thrombocyta-károsodáshoz a zsák műanyag felülete, az alkalmazott alvadástgátló hatása is hozzájárul. A vér centrifugálása további thrombocytasérüléseket okoz. A thrombinhatás, a mikrovezikulumok komplementaktiválása thrombocytaaktivációt eredményez, mely következtében kalcium-kiáramlás következik be, a plazmin és elasztán hatására aktiválódik a glikoprotein IIb-IIIa receptor, a kalpainra pedig degradálódik a citoskeleton. Mindezek hozzá-

járolnak a tárolási idő növekedésével bekövetkező thrombocytafunkció-csökkenéshez.

A PAS-ban tárolt thrombocyta minősége, transzfúziós hatékonysága, vérzéscsillapító hatása hasonló a plazmában tárolthoz, bár a PAS-ban tárolás növeli a thrombocyták méretét, sérülékenységet (hypotoniás shock reakció – HSR), fokozott aktivációját (CD62P-expresszió fokozott), a közeg pH-ját, és csökkenti a thrombocyta túlélését.

Fehérvérsejt-készítmények minőségi jellemzői

A fehérvérsejtek, különösen a lymphocyták súlyos mellékhatásokat váltanak ki (pl. HLA-izomünizáció, fertőzésátvitel, RDS, NHLTR, TA-GVHD, stb), ezért a készítményekben való jelenlétük nem kívánatos. A gyógyszergyárak a lymphocyták interferontermelő képességét kihasználva, a klinikum számos területén alkalmazott interferonkészítményeket állítják elő. A terápiában esetlegesen felhasználható granulocytakészítményeket fagocitaaktivitásuk jellemzi.

Plazmakészítmények (friss fagyasztott plazma) minőségi jellemzői

A friss fagyasztott plazma minőségének legfontosabb mutatója a VIII-as faktor aktivitása. Mivel a VIII-as faktor az egyik legérzékenyebb véralvadási faktor fehérje, mennyisége jól korrelál az előállítás, tárolás módjával. A plazma minőségét sejtszennyezettsége is jellemzi. A fehérvérsejt-szennyezettség akár HLA-izomünizációt, vírusátvitelt, a vörösvérsejt-tartalom vörösvérsejt antigénnel szembeni immunizációt, a thrombocytaszennyezettség pedig szekunder HLA-izomünizációt, thrombocytaspecifikus antitestképződést válthat ki, és az alvadási rendszer aktiválódását okozhatja, ez pedig alvadási faktor veszteséget eredményezhet. A plazma megengedett thrombocytatartalma $50 \times 10^9/l$ alatt, vörösvérsejt-mennyisége $6 \times 10^9/l$ alatt, fehérvérsejt-szennyezettsége $0,1 \times 10^9/l$ alatt kell, hogy legyen.

A vérkészítmények patogén kockázata

A kötelező fertőző ágens szűrőszetek negatív eredménye ellenére is előfordulhat vérrel, vérkészítménnyel történő fertőzésátvitel. Egyrészt azért, mert a szűrőszetek döntő

része antitest-vizsgálaton alapul (az ablakperiódusban a negatív szűrőszteredményű vér is fertőzhet), másrészt a vérben patogén tényezők (vírusok, baktériumok, gombák, protozoonok, akár még ma nem ismertek is) fordulhatnak elő. A NAT-módszerekkel az ablakperiódus hossza rövidíthető (a HBV kivételével). A fertőzésátviteli kockázatot jelentősen csökkenti a térítésmentes véradás, a donor jogi jelentőségű, írásbeli nyilatkozata arról, hogy nem tartozik semmilyen rizikócsoportba sem, valamint az orvosi vizsgálatnál felvett alapos anamnézis és az elvégzett fizikális vizsgálat is, illetve a vérvételkor az ún. elterelőzsákot is tartalmazó vérvételi zsákrendszer alkalmazása. A transzfúzió kockázatának csökkentésében, a felesleges transzfúziók elkerülésében, az indikációk körülhatárolt felállításában kiemelt jelentőségű a transzfúziót végző orvos szerepe is.

További lehetőség a fertőzésátvitel csökkentésére a vérkészítmények karanténba helyezése. Ez a labilis, rövid lejáratú készítmények (vörösvérsejt, thrombocytakonzentrátumok) esetén nem, csak a stabil, hosszú lejáratú plazmakészítmények esetén alkalmazható. A karantén azt jelenti, hogy az adott donációból származó plazma csak akkor kerülhet felhasználásra, ipari célú feldolgozásra, ha a donor újra vért ad (leghamarabb 2-3 hónap múlva), és ennek az eredményei is megfelelőek. Ennek megtörténteig az előző plazmát elkülönítve tárolják, s most az új donáció plazmája kerül karanténba. A karantén alapvető feltétele a megbízható és megfelelő kapacitású vérkészítmény-tárolás és az informatikai háttér.

A fertőzésátvitel megelőzését szolgálja a vérkészítmények leukoredukciója, mivel sok patogén a fehérvérsejtekhez (pl. CMV, EBV, HHV6 és -8 stb.) kötődik. A leukoredukció „fehérvérsejtmentes” készítményt eredményez, de ez sem jelent 100%-os biztonságot, mivel vannak plazmával is terjedő patogének (HIV, HBV, HCV, stb.). A leukoredukció csökkenti az NHLTR előfordulását, megelőzi a HLA-alloimmunizációt, a CMV-átvitelt (bár már leírtak szűrt készítmény adása ellenére is CMV-átvitelt), a TRIM bekövetkezését, valamint képes kivédeni a myelopathiát és a spasticus paraparesist is okozó HTLV I-II átvitelét. Különösen nagy ezen vírus előfordulása Franciaországban, az Egyesült Királyságban, Romániában, Ukrajnában. A fehérvérsejtek okozta szövődmények elkerülésére ideális megoldás az univerzális leukoredukció, mely csak látszólag növeli a transzfúzió költségét, mivel jelentősen csökkenti a transzfúzió okozta szövődményeket, így ezek kezelési költségei megtakaríthatóak. Az univerzális leukoredukció bevezetése Magyarországon kiemelkedő jelentőségű lenne. További kockázatsökkentést eredményezhet a vérkészítmények patogénredukciója, melynek módszereit a 7.2. táblázat tartalmazza. Ez azonban elsősorban plazmakészítmények, kisebb rész-

7.2. táblázat. Vérkészítmények patogénredukciója

	Egyedi FFP	Thrombocyta	Vvs
Metilénkék + UVB	Igen	?	Nem
Psoralen S59 / amotosalen + UVA	Igen	Igen	Nem
Riboflavin + UVB	Igen	Igen	?
FRALE (S303)	?	?	Igen (?)
Inactine	?	?	Igen

7

ben thrombocyta-koncentrátum esetén alkalmazható A transzfúzióra kerülő thrombocyta és friss fagyasztott plazma vérellátókban történő patogénredukciója az Európai Unió országaiban sem általános, viszont a gyári plazmakészítmények mindegyike többszörös patogénredukciós eljáráson esik át.

Vérkészítmények patogénredukciója

A *thrombocyta*, *egyedi FFP* patogénredukciójára metilénkék+UVB, Psoralen S59 (amotosalen hydrochlorid) +UVA, riboflavin+UVB alkalmazható. A *metilénkék+UVB* kezelés során a nukleinsav-károsodást a reaktív szabad oxigén-gyökök okozzák. A módszer általános használatát gátolja a metilénkék mutagenitása, toxicitása, valamint az, hogy a teljes eltávolítása a készítményből nem megoldott. A *Psoralen S59* módszer esetén amino-alkilálószer és UVA-kezeléssel pusztítják el a burkos vírusokat, de még a parvovírus B19-t is (az S59 oxigén jelenléte nélkül beépül a DNS- vagy RNS-pirimidinbázisokba, így károsítja a keresztkötéseket és gátolja a replikációt), miközben nem képződnek neoantigének, és megfelelő marad a véralkotórész funkciója (pl. thrombocytaadhesió, aggregációképesség). A *Psoralen S59* toxicitása elhanyagolható (nincs bizonyíték arra, hogy az S59 az ismételt transzfúzióval felhalmozódna, illetve genotoxikus, karcinogén, fototoxikus, vénakárosító lenne). *Riboflavin* (B₂-vitamin) és *UVB* hatására a DNS vagy RNS guanozinja oxidálódik, s ezzel ugyancsak a keresztkötések károsítása, replikációgátlás következik be, miközben a vérkészítmény funkciója nem károsodik. A thrombocyta Psoralen vagy riboflavin kezelése enyhe CCI-csökkenést eredményez, de ennél nagyobb az előnye, hogy kivédi a patogén átvitelét. A patogénredukált plazmákban az aladási faktorok (FV, FVIII, PC) aktivitása csökken. Az UVB-kezelés a lymphocytákat is károsítja, ezzel képes a TA-GVHD kivédésére

(UVB-kezelt készítményt nem kell még irradiálni is), az antigén-prezentáció gátlásával a HLA-izomünizáció megelőzésére.

Ígéretes kísérletek vannak a vörösvérsejt-koncentrátumok patogénredukciójára. A FRALE (Frangible Anchor Linked Effektor) S303 önmagában, fénykezelés nélkül a vörösvérsejt-funkciót nem rontva, károsítja a nukleinsavat (DNS-, RNS-vírusokra is hatékony), ezt követően az anchor leválik róla. Az Inactine a vörösvérsejtek patogénredukciójára használható másik anyag, mely szelektíven kötődik a guaninhoz, és irreverzibilisen modifikálja a nukleinsavat, ezzel inaktíválva a lipidburkos vírusokat. Az Inactine-nal kezelt vörösvérsejt recovery értéke a kezletlen vörösvérsejtekéhez hasonló, de a transzfúziót követő 6. naptól kezdve a túlélése jelentősen csökken. A FRALE és Inactine kezelésre a vörösvérsejteken neoantigének jelenhetnek meg, s ez újabb alloimmunizáció kockázattal járhat. A vörösvérsejtek patogénredukciója jelenleg még nem megoldott, ezért a fertőző ágens átviteli kockázatuk csökkentésére a leukoredukált (szűrt) készítmény adása ajánlott.

Gyári plazmakészítmények patogénredukcióját fizikai és kémiai módszerek kombinálásával végzik, mivel más-más a támadási pontjuk a különböző módszereknek, vagyis egymást egészítik ki. Így a legtöbb klinikailag fontos vírust (RNS, DNS, burkos, nem burkos, intra-, extracelluláris), Gram-negatív, -pozitív baktériumokat, spirochetákat, Rickettsiákat, protozoonokat, lymphocytákat (ezzel a TA-GVHD-t is kivédi) képesek inaktíválni. *Fizikai módszerként* pasztörizálást (10 óra 60 °C-on), nanofiltrációt (a nagy plazmapoolokban HAV, parvovírus B19 elleni antitestek találhatók, melyek a célvírushoz kötődve azok méretét megnövelik, így téve hatékonyabbá a nanofiltrációt), ultrafiltrációt (a prionok mennyiségét is képes csökkenteni) alkalmaznak. A *kémiai eljárások* közül a vírusburkot pusztító solvens/detergens (S/D, solvens: tri-n-butyl-phosphate = TNBT, detergens: TritonX100) módszert (burokkal rendelkező vírusok: HIV, HBV, HCV), alkoholos frakcionálást, PEG-kicsapást, savas közeg jelenlétét, kromatográfiát alkalmaznak. Az S/D módszer esetén az aladási faktorok és az inhibitorok (protein-S, plazmininhibitor) is csökkennek, véraladási zavarokat (thrombosis, DIC, fibrinolysis fokozódás) okozva. Ezért nem is alkalmaznak májbetegnek, májtranszplantáltak ellátására S/D kezelt plazmát. Az Európai Unióban az Octaplas nevű S/D kezelt plazmát használják, ebben a protein S, a plazmin-inhibitorszint kevésbé csökken, és nem okoz thrombosis-kockázat-fokozódást. A gyári plazmakészítmények vírusbiztonságát növeli az is, hogy a kiinduló alapanyagok fertőző ágens tesztjeinek a vérellátókban történő elvégzésén túl a gyógyszergyártó NAT-módszerrel ellenőrzi a végtermék vírusinaktiválási eredményeit.

Vérkészítménytípusok

A vérkészítmények labilis vagy stabil (rövid, illetve hosszú lejáratú) készítmények lehetnek. A *labilis készítményeket* (vörösvérsejt-, vérlemezke-koncentrátumok, friss fagyasztott plazma) az Országos Vérellátó Szolgálat regionális vérellátó központjaiban, a *stabil készítményeket* (alvadási faktorkoncentrátumok, albumin, immunglobulin készítmények) gyógyszergyárakban állítják elő.

Teljes vér

A teljes vér valamennyi sejt és nem sejt vérelemet tartalmazza, CPD-oldatban szuszpendálva. A vérvétel során 63 ml CPD vagy CPD-A alvadásgátlóba 450 ml $\pm$ 10% vért vesznek. Ezt nevezzük teljes vérnek, mely a komponens terápia készítményeinek (vörösvérsejt-, trombocytakoncentrátum, friss fagyasztott plazma) illetve az FFP a gyári plazmakészítményeknek (alvadási faktor koncentrátumok, albumin, immunglobulin) az *alapanyaga*. A teljes vért a feldolgozásáig (a vérvételtől számított maximum 24 óráig) a vérellátóban +22 °C-on tárolják, ezzel javítva a trombocyta-kinyerést, illetve az alvadási faktortartalom megőrzöttségét. A teljes vért közvetlen terápiás célra ma már nem használják, haemorrhagiás shockban, masszív transzfúzió esetén is a komponens terápiát javasolják.

Helyreállított vér

A helyreállított vér egy sajátos vérkészítmény. Anniban különbözik a teljes vértől, mely egyben előnye is a teljes vérrel szemben, hogy a transzfúziós reakciók zöméért felelős fehérvérsejt mennyisége és trombocytatartalma is jelentősen csökken a helyreállított vérben, mivel az esetek döntő részében a leukoredukált vörösvérsejt-koncentrátumot a vörösvérsejt AB0-vércsoportjával kompatibilis, sejtszegényített, olvasztott friss fagyasztott plazmával szuszpendálják. Legtöbbször újszülöttkori hemolitikus betegség (ÚHB) kezelésében alkalmazzák, s leggyakrabban 0-s leukoredukált vörösvérsejtre AB-s sejtszegényített plazmát töltenek. A készítmény előállítására igény lehet masszív transzfúziók, illetve ún. „motoros” szívűtétek esetén is. Tárolása az előállításától számított 24 óráig +4 °C-on lehetséges. A fehérvérsejt- és vérlemezke-eltávolítás ellenére ennek a készítménynek sem kockázatmentes az adása, a recipienstől és a beadásra kerülő készítmény mennyiségétől függően többek közt kiválthat allergiát, TRALI-t, citráthatást,

TA-GVHD-t, vörösvérsejtek elleni immunizációt, hypothermiát is. A TA-GVHD kockázatának kitett betegek esetén a készítményt irradiálni kell.

Vörösvérsejt-készítmények

A vörösvérsejt-koncentrátumok a hypoxiás tünetek (dyspnoe, angina, syncope, központi idegrendszeri ischaemiás jelek), az oxigéntranszport javítására és/vagy a keringő vértérfogat helyreállítására alkalmazott készítmények, adásuk célja a szöveti oxigenizáció, az oxigénkínálat rendezése. Ha a hemoglobin 60–80 g/l alatt van, szinte mindig, 100 g/l felett ritkán szükséges a vörösvérsejt-transzfúzió. Akut vérvesztésben a vértérfogat kb. 30–40%-os elvesztésekor szükséges a vörösvérsejt-szuportáció. Felnőtt, kb. 70 kg-os egyén esetén egy egységnyi vörösvérsejt-koncentrátum beadásakor kb. 10 g/l-es hemoglobin-emelkedés (3–4%-os hematokritnövekedés) várható. A vörösvérsejt-transzfúzió kontraindikált, ha a hiányzó vérvolumen pótlása krisztalloid vagy kolloid oldattal megoldható, vagy a krónikus anaemia gyógyszeresen is kezelhető (hiányanaemia: vas, B₁₂-vitamin, folsav, erythropoetin). Egy-egy vörösvérsejt-készítményt a transzfúzió előtt legalább fél, maximum egy órát szobahőmérsékleten kell tartani, és a transzfúziót 1–2 (maximum 6) órán belül be kell fejezni. A 4 órát meghaladó transzfúzió baktériumproliferáció veszélyével jár. A vörösvérsejt-koncentrátumot +37 °C-ra kell melegíteni intrauterin transzfúzió, vércsere, kora- és újszülött, masszív transzfúzió, hypothermiás, égett beteg, HAIHA, cryopathia (hideg agglutinin) kezelésekor. Restriktív indikációs megfontolások javasoltak a vörösvérsejt-transzfúziók esetén, mert a szöveti oxigénellátáson túl komoly transzfúziós reakciókat, szövődményeket is okozhatnak. Ezek legtöbbje a vörösvérsejt-, fehérvérsejt-, vérlemezke-antigénekkel szembeni alloimmunizáció, elsősorban a fehérvérsejtekkel kapcsolatos fertőzésátvitel, NHLTR, TA-GVHD, TRIM, mikroaggregátumokkal összefüggő thrombosis, thromboembolia, valamint haemosiderosis, hypervolaemia, hypothermia, allergia, anafilaxia, hyperkalaemia. Ismert, hogy a vesetranszplantációra váró betegeknél kb. 10 egységnyi vörösvérsejt-koncentrátum beadása, így a transzfúzió immunmodulációs (TRIM) hatása előnyös is lehet az immuntoleranciát kiváltó Fc-receptor-blokkoló antitestek képződése miatt. Más esetben, pl. őssejt-transzplantáció esetén nincs ilyen immuntolerancia-hatás, sőt minden egyes transzfúzió veszélyezteti a transzplantáció sikerét. A vörösvérsejt-transzfúzió okozta kockázatok elkerülésére az erythropoietin-kezelés jó alternatíva.

Vörösvérsejt-koncentrátum fehérvérsejt-tartalmát csökkentő eljárások

A vörösvérsejt-transzfúzió mellékhatásait főleg a fehérvérsejtek okozzák. Ezért célszerű, hogy minél kisebb legyen a készítmény fehérvérsejt tartalma, s így javuljon a készítmény minősége.

A lecentrifugált teljes vérből a *buffy coat réteg eltávolítása* a vörösvérsejt-koncentrátumban levő fehérvérsejtek mennyiségét mintegy 70–80%-kal csökkenti (vagyis a fehérvérsejt-eltávolítás hatékonysága 70–80%-os). Így a *buffy coat*-szegényített, adenint is tartalmazó oldatban szuszpendált vörösvérsejt-koncentrátum fehérvérsejt-szennyezettsége $1,2 \times 10^9/\text{E}$ alá csökken (elvárt, hogy az összes előállított készítmény 75%-a teljesítse ezt a feltételt).

A vörösvérsejt-koncentrátum élettani sóoldattal történő mosása csak a maradék plazma (fehérjék, antitestek, citokinek, komplementrendszer komponensei) eltávolítására alkalmas, a fehérvérsejt-szennyezettségre nem hat lényegesen. Mosott vörösvérsejt-koncentrátumban a fehérvérsejt-szennyezettség $1,2 \times 10^9/\text{E}$ alatti, általában $10^8/\text{E}$ nagyságrendű (a fehérvérsejt-eltávolítás hatékonysága 80%-os, a *buffy coat*-eltávolításhoz hasonlóan).

A fehérvérsejt-ülepítési eljárások (dextrán, zselatin, HES) nem eredményeznek fehérvérsejt-redukált készítményt (ugyanazok maradnak a fehérvérsejt okozta kórkázatok, mint ülepítés nélkül), így ezt a készítménytípust már nem is állítják elő.

A glicerines védőoldattal végzett *fagyasztott vörösvérsejt-előállítás* fehérvérsejt-eltávolítási hatékonysága 95%-os (a fagyasztott-olvasztott vörösvérsejt-koncentrátum fehérvérsejt-kontaminációja 10^7 – $10^8/\text{E}$), mivel a fagyás során nem védik a fehérvérsejteket a jégkristály-képződés hatásaitól, majd az olvasztást követő mosási lépésekkel a sérült fehérvérsejtek eltávolításra kerülnek, de így sem lesz fehérvérsejt-redukált a végtermék.

Fehérvérsejt-redukált készítmény csak *leukoredukáló szűrők* alkalmazásával állítható elő, így a fehérvérsejt-eltávolítási hatékonyság 99,99%-os, a fehérvérsejt-kontamináció 1 – $5 \times 10^6/\text{E}$ alá csökken (bármelyik szűrt vérkészítmény-típus esetén). A szűrt vérkészítmények 90%-ának ezen minőségi feltételnek kell megfelelnie. Az *aferezissel* előállított vérkészítmények mindegyike *leukoredukált minőségű*.

A fehérvérsejtek által kiváltott reakciók függenek a fehérvérsejt mennyiségétől. A NHLTR kiváltásához $2,5 \times 10^8$ nagyságrendű fehérvérsejt szükséges, azaz a *buffy coat* szegényített adenines oldatban szuszpendált vörösvérsejt adásakor bekövetkezhet ez a szövödmény, mivel ezen készítmény még tartalmazhat $10^9/\text{E}$ nagyságrendű fehérvérsejtet. A primer HLA-izozimmutáció bekövet-

keztéhez 1 – 5×10^6 fehérvérsejt jelenléte kell, s mivel a *leukoredukált* (szűrt és aferezis) készítmények ennél kevesebb fehérvérsejtet tartalmaznak, *kivédik a primer immunizációt*. A szekunder HLA-immunizációhoz elegendő 1×10^2 fehérvérsejt, így ezt még a leukoredukált készítmények is kiváltják. Ezért cél a primer immunizáció megelőzése, és az erre veszélyeztetett betegcsoportnak már a legelső transzfundált vérkészítménye is szűrt minőségű kell hogy legyen, s csak szűrt minőségben kaphatnak bármilyen típusú vérkészítményt. CMV-átvitelt már 10^6 – 10^7 mennyiségű fehérvérsejt is okozhat, s mivel a leukoredukált készítmények fehérvérsejt-szennyezettsége ezen érték alatt marad, a *szűrt minőségű készítmények képesek lehetnek kivédni a CMV-fertőzésátvitelt is* (biztonságosabb, mint a CMV-antitest negatív donortól származó vérkészítmény, amely, ha esetleges ablakperiódusban adott vérvételtől származik, nem véd meg a CMV-átviteltől), bár már megjelentek a leukoredukált vérkészítmény transzfúziójával történt CMV-átvitelről szóló közlemények is.

Határréteg (buffy coat) vagy fehérvérsejt-, vérlemezke-szegényített, adenintartalmú oldatban reszuszpendált vörösvérsejt-koncentrátum

A készítmény előállítása a vérvételtől számított 4–24 órán belül, teljes vérből *buffy coat* módszerrel történik. A teljes vért 4 órán át hagyják állni, hogy a fehérvérsejtek kifejtessék baktericid hatásukat. Tárolása $+4 \pm 2^\circ\text{C}$ -on 35 napig lehetséges. Térfogata a donor hemoglobin értékétől függően 230–300 ml között mozog (130–200 ml vörösvérsejt + 100 ml SAGM oldatban reszuszpendálva), hematokritja 60–70%-os. Az eltarthatóságot és a megfelelő hematokrit értéket a reszuszpendáló oldat biztosítja.

Fehérvérsejt-szennyezettsége $1,2 \times 10^9/\text{E}$ alatti, a fehérvérsejt-eltávolítás hatékonysága kb. 75%-os. Thrombocytatartalma a teljes vérhez képest 1 loggal (10^{10} alatt) csökkent. A komplementkomponensek (C3, C4), a plazmafehérjék (összfehérje-tartalma kisebb, mint 3 g/E), az immunglobulinok mennyisége kevesebb, mint a kiindulási érték 1%-a. A 4–5 napos vörösvérsejt-készítményben a komplementrendszer komponensei már nem is mutathatók ki. AB0-antitesteket csak minimális mennyiségben (1/1-es titer) tartalmaz. Így a nem vércsoportazonos, de AB0-kompatibilis vörösvérsejt-készítmény is mosás nélkül adható be (maximum 2 egység).

Ezen vörösvérsejt-koncentrátum adásának előnyei: csökkent a fehérvérsejt kontaminációja (így kisebb az

immunizáció, a fertőzésátviteli kockázat, a pirogén reakciók, a fehérvérsejt okozta haemolysisek, a citokin kiváltotta reakciók száma), ugyancsak csökkent a mikroaggregátum-képződés esélye, kedvezőbbek a vörösvérsejt-tárolási körülmények, az alacsony plazmafehérje- és komplementtartalom révén paraproteinaemiás, AIHA-s és PNH-s betegnek is biztonsággal adható. Mivel az előállítási technika révén a citrát a plazmába kerül, minimális a vörösvérsejt-koncentrátum citrátterhelése.

Transzfúzió igénye (akut, krónikus anaemiák, hypoxiás állapotok, oxigénszállító kapacitás növelése) esetén ez az *alap vörösvérsejt-készítmény*.

Az alapkészítmény tetszőleges kombinációban tisztítható, tovább feldolgozható (mosás, helyreállítás, leukoredukálás, besugarazás, osztás, fagyasztás).

Mosott vörösvérsejt-koncentrátum

A mosott vörösvérsejt-koncentrátumot buffy coat-szegényített, adenines oldatban reszuszpendált, legtöbbszőr keresett (kompatibilis) vörösvérsejt-koncentrátumból állítják elő úgy, hogy az alapkészítményre 250 ml élettani sóoldatot töltenek, azzal szuszpendálják, majd centrifugálják, a felülszót egy kevés vörösvérsejttel eltávolítják. Ezt a metódust még legalább egyszer megismétlik (míg a felülszó fehérjetartalma 0,5 g/E alá csökken). A többszörös centrifugálás a vörösvérsejtek mechanikus károsodását, haemolysisét okozza, mely további vörösvérsejt-vesztéshez vezet. Az utolsó mosási művelet végén, a felülszó eltávolítása után a készítményt 100 ml fiziológiás sóval (lejárat ideje előállítástól számított 24 óra, $+4 \pm 2$ °C-on) vagy SAGM-oldattal reszuszpendálják (lejárat ideje előállítástól számított 48 óra, $+4 \pm 2$ °C-on). A hosszabb tárolhatóság miatt a SAGM-oldatban történő reszuszpendálást preferálják (vérgazdálkodás).

A mosással az alapkészítményben visszamaradó plazmafehérjék, antitestek, komplementrendszer komponensei, valamint a fehérvérsejtek termelte citokinek távolíthatók el. A fehérvérsejt tartalma hasonló az alapkészítményéhez.

A készítmény térfogata kb. 210–270 ml (110–170 ml vörösvérsejt + 100 ml reszuszpendáló oldat), szabad hemoglobin-tartalma kevesebb, mint 3 g/E, hematokritja 60–70%. Fehérvérsejt-szennyezettsége 5×10^8 /E alatti, a fehérvérsejt-eltávolítás hatékonysága 75–80%-os. Nem tartalmaz komplementkomponenseket, immunglobulinokat, AB0-antitesteket. IgA-mennyisége kisebb, mint 0,2 mg/E, a plazmafehérjék mennyisége 0,5 g/E alatti. Gyakorlatilag *plazmafehérje-mentes készítmény*.

Mosott vörösvérsejt-koncentrátum adása szükséges IgA-hiányos vagy plazmafehérje allergiás betegeknek

(anamnézisben urticaria, allergia, anafilaxia), illetve, ha az előző transzfúzió nál NHLTR fordult elő. Ha több mint 2 egység nem AB0-csoportazonos (de mindig kompatibilis!) vörösvérsejt transzfúziójára kerül sor, azt mosni szükséges. Ha hematológus javasolja, PNH-ban is sor kerülhet a vörösvérsejt mosására, de adását kiválthatja a komplementet már nem tartalmazó, 5 napnál idősebb vörösvérsejt alapkészítmény adása. Intrauterin transzfúzió esetén a 0 Rh(D) negatív, (CMV-negatív), leukoredukált, mosott, irradiált vörösvérsejt-koncentrátum a javasolandó készítmény. Fővércsoport-tévesztéses transzfúzió után, ha elkerülhetetlen a transzfúzió, mosott vörösvérsejt adandó. AB0-inkompatibilis összejt-transzplantáció recipiensének is mosni kell a vörösvérsejtet. A jelenlegi vérkészítmény előállítási technika esetén nem indokolt a mosott vér paraproteinaemia, uraemia, AIHA diagnózisokban.

Leukoredukált (szűrt) vörösvérsejt-koncentrátum

A leukoredukált vörösvérsejt-koncentrátum előállítása a vérvételtől számított 48 órán belül (korai szűrés) az alap vörösvérsejt-koncentrátumból leukoredukáló szűrő alkalmazásával történik. A korai szűréssel kevesebb idő marad a fehérvérsejtek termelte citokinek képződésére, így csökken az NHLTR kockázata is. A korai szűréssel csökkenthető a trombocytaaktiváló lysophospholipid mennyisége, a gyulladásos citokinek (IL-6, IL-8) képződése. SMART-filter használatkor a fehérvérsejt-eltávolításal egy lépésben kiszűrésre kerülnek a prionok is.

A szűrés betegágy mellett (bedside módszer), illetve laboratóriumban (a készítményt előállító vérellátókban) is történhet. *Bedside szűrés*kor a végtermék minőség-ellenőrzése nem biztosított, így előfordulhat, hogy a szűrt vér nem szűrt minőségű, s mivel tárolt vért szűrnek (késői szűrés), nem védhető ki a citokin által okozott NHLTR. A bedside szűrők negatív töltésű filterfelületén aktiválódik a bradykinin–kininogén–kinin-rendszer, ami hipotenzív mellékhatásokat is eredményezhet. A *laboratóriumi szűrők* alkalmazásakor garantált a minőségbiztosítási elvek betartása, a végtermék minőség-ellenőrzése, szűrt minősége, vagyis $1\text{--}5 \times 10^6$ /E alatti a fehérvérsejt-tartalom, standardabb a készítmény minősége, és lehetséges a plazmaszennyeződés, a citokinek eltávolítása érdekében, az NHLTR megelőzéséért a szűrést követő mosás. Laboratóriumi szűrők használatkor ritkább a transzfúzió mellékhatása, sőt, ha a szűrést mosás is követi, már a plazmaalkotórészek okozta mellékhatás sem fordul elő. Léteznek ún. in-line szűrők is, melyeken még a centrifugálás előtt átszűrjük a teljes vért (így ebből a vér-

ből thrombocyta-készítményt már nem lehet előállítani), illetve on-line szűrők, melyek használatakor a teljes vér centrifugálását követő komponens-szétválasztáskor a vörösvérsejt ezen a szűrőn keresztül jut a tárolószákjába (ekkor a szűrés a teljes vér buffy coatját nem érinti, így az ebben a rendszerben vett teljes vérből előállítható thrombocyta-készítmény). Mind az in-line, mind az on-line szűrő nagy előnye, hogy a fehérvérsejt-eltávolítás a vérvétel követő 24 órán belül történik meg, ezzel tovább csökken a készítmény citokinszenyezettsége, mivel a fehérvérsejteknek még kevesebb idejük marad a citokinek termelésére.

Azon országokban, ahol az univerzális leukoredukciót alkalmazzák a vörösvérsejt-készítmények esetén, azt tapasztalták, hogy a posztoperatív infekciók, illetve a posztoperatív tumorrekurrencia, valamint az NHLTR-, CMV-átvitel, alloimmunizáció, thrombocyta-refrakteritás ritkábban fordult elő, sőt a kórházi tartózkodás idejének csökkenését is észlelték.

A szűrés a szitahatáson és a mélységi szűrés elvén (eltérő pórusátmérők), valamint az adhézión (a szűrő anyagára kitapadó fehérvérsejtek) alapul. Ez esetben a kiszűrendő részecske kisebb, mint $1\ \mu\text{m}$ nagyságú. Ha a kiszűrendő részecske $30\ \mu\text{m}$ -nél nagyobb méretű, akkor vagy mechanikai csapdába kerül (szitahatás), vagy híd-képződés, aggregáció révén akad fenn a szűrő anyagán. Ha a kiszűrendő részecske $1\text{--}30\ \mu\text{m}$ közötti, akkor a szitahatás és az adhézió is érvényesül. Léteznek direkt (csak a fehérvérsejteket), valamint indirekt (fehérvérsejteket és thrombocyta-kat egyaránt megkötő) szűrők. A vörösvérsejt-koncentrátumok szűrésére az ún. indirekt adhézión alapuló szűrőket használják. A szobahőmérsékleten szűrő poliuretán szűrők biokompatibilisebbek, mint a $+4\ ^\circ\text{C}$ -on szűrő poliészter szűrők. A poliuretán szűrők használatakor a vörösvérsejt-visszanyerés is jobb ($84\text{--}96\%$). A szűrt vörösvérsejt-készítmény $+4 \pm 2\ ^\circ\text{C}$ -on 35 napig, a szűrt, osztott készítmény az osztást követően maximum 14 napig tárolható.

A szűrt vörösvérsejt-koncentrátum kb. $220\text{--}280\ \text{ml}$ térfogatú ($120\text{--}180\ \text{ml}$ vörösvérsejt + $100\ \text{ml}$ reszuszpendáló oldat), hematokritja $60\text{--}70\%$ -os, fehérvérsejt-tartalma $1\text{--}5 \times 10^6/\text{E}$ alatti, a fehérvérsejt-eltávolítás hatékonysága $99,99\%$ -os (a maradék $0,01\%$ fehérvérsejt között lehet lymphocytá is, mely TA-GVHD-t okozhat, ezért az erre veszélyeztetett beteg transzfúziójakor a szűrt vért irradiálni is kell!). Plazmafehérje-tartalma olyan, mint az alap vörösvérsejt-koncentrátumé. A szűrt vörösvérsejt-koncentrátum lényegében csaknem fehérvérsejt- és thrombocyta-mentes készítmény.

Leukoredukált vörösvérsejt-koncentrátumot kell alkalmazni politranszfundált betegeknek, ha egymást követően legalább két NHLTR fordult elő, valamint transz-

plantációra váró vagy azon átesett és/vagy tartósan thrombocyta-pótlásra szoruló betegek HLA-izomimmunizációjának megelőzésére, a CMV-fertőzés átvitelének kivédésére. A CMV-negatív, immunhiányos betegek (transzplantációra váró vagy azon átesett betegek, citosztatikum-kezelés, splenectomia, HIV-fertőzöttek, koraszülött, kis súlyú újszülött, intrauterin transzfúzió) transzfúziója CMV-negatív vérral történhet. Akinek a CMV-státusza nem ismert, az CMV-negatívnak tekintendő. CMV-negatív vér CMV-negatív donortól nyerhető (de ablakperiódus esetén ez a donor is fertőzhet), vagy CMV-negatívnak tekinthető a leukoredukált készítmény, de ez sem jelent 100% -os biztonságot. Masszív transzfúzió esetén az RDS kivédésére ugyancsak leukoredukált vörösvérsejt-koncentrátumot javasolnak.

Szűrt-mosott vörösvérsejt-koncentrátum

Ha szükséges a szűrt készítmény plazmatartalmának, citokinjeinek, komplementjének eltávolítása, a szűrést követően a vörösvérsejt-koncentrátumot élettani sóoldattal mossák, a végterméket élettani sóoldattal vagy SAGM-oldattal szuszpendálják. Az előállítás elve, tárolási módja, ideje, plazmafehérje-tartalma ugyanolyan, mint a mosott vörösvérsejt-koncentrátum esetén, fehérvérsejt-tartalma kevesebb, mint $1\text{--}5 \times 10^6/\text{E}$.

A szűrt-mosott vörösvérsejt-koncentrátumot akkor kell alkalmazni, ha a szűrt és mosott vér indikációja egyaránt fennáll.

Fagyasztott vörösvérsejt-koncentrátum

A fagyasztott vörösvérsejt-koncentrátum előállításakor az 5 napon belüli alap vörösvérsejt-koncentrátumra $1:1$ arányban töltenek glicerines védőoldatot, ezzel az intracelluláris jégkristály-képződést akadályozzák meg, majd a vörösvérsejteket lefagyasztják. $-30\ ^\circ\text{C}$ -on 1 évig vagy $-196\ ^\circ\text{C}$ -on akár több mint 10 évig is tárolható. A transzfúzió időpontjára $+37\ ^\circ\text{C}$ -os vízfürdőben $10\text{--}15$ perc alatt felolvasztják a fagyasztott vörösvérsejt-készítményt, majd lecentrifugálják, a felülúszó eltávolítása után $3,5\%$ -os hipertóniás sóoldattal egyszer, fiziológiás sóoldattal kétszer mossák a vörösvérsejteket (míg a szabad hemoglobin $3,0\ \text{g/l}$ alá csökken), majd a végterméket reszuszpendálják, és transzfúziós szereléken átszűrik. Az így előállított, felolvasztott, mosott vörösvérsejt-koncentrátum $+4 \pm 2\ ^\circ\text{C}$ -on 24 óráig tárolható.

A végtermék kb. $200\ \text{ml}$ -nyi ($100\ \text{ml}$ vörösvérsejt + $100\ \text{ml}$ reszuszpendáló oldat), szabad hemoglobinja $0,2\ \text{g/E}$ alatti, hematokritja $50\text{--}70\%$ -os, fehérvérsejt-szenyve-

zettsége 10^7 - 10^8 /E, fehérvérsejt-eltávolítása 95%-os. A komplementkomponensek, plazmafehérjék, immunglobulinok, ABO-antitestek mennyisége olyan, mint a mosott vörösvérsejt-készítmény esetén. Gyakorlatilag plazmamentes, fehérvérsejt- és trombocytaszegényített (de nem fehérvérsejtmentes!) készítmény.

A fagyasztott vörösvérsejt alkalmazásának előnye, hogy a fehérvérsejt kontaminációja (így a fehérvérsejt okozta szövődmények száma) csökkent, a készítmény hosszan tárolható. Ritka vércsoportú vagy esetleg autotranszfúziós vérek (nem tervezhető műtét, a beteg különlegesen ritka antigénnel rendelkezik) tárolására alkalmazzák. Hátránya az előállítás kísérő, közel 30%-os vörösvérsejt-vesztés (ezért a fagyasztott készítményből, az alap vörösvérsejt-koncentrátumhoz hasonló klinikai hatás eléréséhez több egység kell), valamint a nagy az élőmunka-, anyagigény és tárolási költség.

Erythrocytaferézisből származó vörösvérsejt-készítmény

Egy erythrocytaferézissel két egység szűrt-mosott minőségű vörösvérsejt-koncentrátum állítható elő, ezzel lehetséges, hogy a betegek donorszámát csökkentjük. Ezen készítményben a vörösvérsejt mennyisége standardan 180 ml/E (szemben a random vérvételek vörösvérsejt-készítményeivel). $+4$ °C-on 35 napig tárolható. Csecsemők szívsebészeti ellátásához, kis súlyú koraszülöttek, újszülöttek vércseréjéhez, osztott készítmények előállításához, immunizálódott, immunhiányos, transzfúziós szövődményen átesett vagy IgA-hiányos betegek ellátására javasolt készítmény. Az eljárás alkalmazható autotranszfúziós vérvételre is, kedvező, hogy a beavatkozás során a beteg nem veszít plazmát. Mivel az aferezis vörösvérsejt mosott minőségű, kivédi az allergiás reakciók, NHLTR kialakulását, valamint szűrt minősége révén a CMV-átvitelt és a HLA-izomünizációt is.

A készítmények irradiálása

Különösen immunszupprimált recipiensek vagy vérkon donortól (ha a donor a recipiens egyik HLA-haplotípusára nézve homozigóta, ekkor a recipiens a donort nem ismeri fel idegennek, de a donor a recipiens igen!) származó transzfúziók esetén kell a transzfúzióval asszociált graft versus host betegség (TA-GVHD) kialakulására számítani. A TA-GVHD megjelenéséhez a recipiens CD4-pozitív sejtjeinek jelenléte is szükséges, míg a CD8-pozitív és a natural killer sejtjei védenek ellen, ezért nem fejlődik ki TA-GVHD az AIDS-es betegben.

A TA-GVHD kiváltó tényezői a készítményekben (vörösvérsejt-, trombocytakoncentrátum, friss fagyasztott plazma) visszamaradó donor T-lymphocyták. Ez a szövődmény ritkán (< 1%) fordul elő, de nem kezelhető, letalitása több mint 90%, gyorsan (2–50 nap) a beteg halálát okozza.

Megelőzése a készítmények irradiálásával, illetve a vérkonoktól származó transzfúziók elkerülésével történhet. Az irradiálást Co^{60} vagy Cs^{137} izotópporrást tartalmazó készülékkel végzik. A besugarazáskor a γ -sugarak meggátolják a donor T-lymphocyták osztódó képességét. A javasolt sugármennyiség 30–50 Gy. Ezt a kockázatot önmagában a buffy coat-eltávolítás és a leukoredukció sem képes kivédeni. A fehérvérsejt káros hatásainak csökkentése érdekében az irradiálás és leukoredukció nem egymás helyettesítői, hanem egymás kiegészítői. Az irradiálás hatására a vörösvérsejt membránja sérülékenyebbé, törékenyebbé, ozmotikus haemolysisre érzékenyebbé válik, valamint károsodik a K^+/Na^+ -pumpa, melyek következtében hyperkalaemiássá válik az irradiált, tárolt vörösvérsejt-készítmény. Különösen a neonatológiai és a szívsebészeti beavatkozások kapcsán kell ezt figyelembe venni. Célszerű az irradiálást követő legrovidebb időn belül transzfundálni az irradiált vörösvérsejt-készítményt.

A besugarozott készítmények lejárati ideje:

Vörösvérsejt-koncentrátum: maximum 14 napos készítmény sugározható be, és a besugarozást követően a vörösvérsejt-koncentrátum legfeljebb 14 napig transzfundálható. Mosott vörösvérsejt a besugarozást követően 24 (élettani sóolatban szuszpendálva), illetve 48 (SAGM-oldatban szuszpendálva) órán belül beadandó. Neonatológiai alkalmazáskor (szűrt-osztott, szűrt-mosott-osztott) csak 5 napon belüli vörösvérsejt-koncentrátum sugározható be és a besugarozástól számított maximum 48 órán belül transzfundálható.

Trombocytakoncentrátumok besugarozását követően a lejárati idő a készítmény eredeti lejárati ideje marad, azaz a vérvételtől számított 5 nap, amennyiben a vérellátóban tárolják azt. Irradiált közegcserélt készítmény lejárati ideje az előállítástól számított 6 óra. Miután a besugarozott trombocytakészítmény a betegellátó egység részére átadásra kerül, a lejárati ideje a kiadástól számított 6 órára csökken (ugyanúgy, mint bármelyik kiadott trombocytakészítményé).

A plazmát, mivel életképes lymphocytákat is tartalmazhat, a TA-GVHD megelőzésére irradiálni kell. A besugarozást még a lefagyasztás előtt kell elvégezni, lejárata a 2 év marad (mint a nem besugarozott FFP-é).

Besugarozott készítményt kell adni (azaz bizonyítottan fennáll a TA-GVHD kockázata) allogén vagy autológ hemopoetikus őssejt-transzplantációra váró, azon átesett

beteg, congenitalis immundeficienciában szenvedő, SCID- vagy Wiskott-Aldrich-szindrómás beteg, szerzett immundeficienciában (Hodgkin-lymphoma, leukaemia, lymphoma, ALL, solid tumor, máj-, vese-transzplantáció) szenvedő beteg transzfúziójakor. Aplasticus anaemiás beteg kemoterápiájakor csökken a celluláris immunitás, így a beteg transzfúziója irradiált készítményekkel végezhető. Intrauterin transzfúziót (s az ezen átesett újszülött vércsere-transzfúzióját is), 1200 g alatti újszülött transzfúzióját, illetve granulocita-transzfúziót csak irradiált vérkészítménnyel szabad végezni. Az első és másodfokú vérkontól származó vérkészítmények és a HLA-identikus trombocytakészítmények is csak besugarazva transzfundálhatóak, sőt a HLA-kompatibilis, keresett trombocyták is (mivel nagyobb lehet a HLA egyezés esélye). A koraszülött állapot, valamint a vércsere-transzfúzió relatív indikációt képez. Nem szükséges besugarazott készítményt adni érett újszülött, AIDS-es beteg transzfúziója esetén, mivel e két csoportban a TA-GVHD kiváltásában szerepet játszó T-helper sejtek száma, funkciója csökkent, a T-szuppresszor sejtek aktivitása pedig fokozott.

A készítmények patogénredukciója nukleinsav-károsodást okoz, a mikrobák szaporodásának gátlásán túl a lymphocytákat is károsítja, így véd a TA-GVHD kialakulásától is. Ha egy készítményt lehet patogénredukálni (pl. trombocytakonzentrátum), akkor nem kell még irradiálni is. Az UVB-kezelés a lymphocyták pusztítása révén kivédi a TA-GVHD-t, és az antigén-prezentáció gátlása révén védelmet jelent a HLA-izomunizációval szemben is.

Neonatológiában alkalmazható készítmények

A neonatológiában használt készítmények szűrt minőségűek és kis térfogatúak, melyet osztott zsákrendszer használatával, az egy egységnyi készítmény négyfelé osztásával állítanak elő. Ezzel lehetséges, hogy a lejáratú időn belül ugyanattól a donortól kapja a beteg a vérkészítményt, ezzel tovább csökkentve a donorszám növekedéséből adódó szövődmenyekockázatot, valamint egy-egy transzfúziós esemény költségét. Az osztott készítmény 48 órán belüli alap vörösvérsejt-készítményből állítható elő, melyet a szűrést követően azonnal osztanak, vagy 5 napon belüli szűrt készítmény osztásával nyerhető. A beadandó vörösvérsejt dózisa 10–20 ml/kg, a beadás sebessége 5ml/kg/óra. A szűrt-osztott vörösvérsejt-konzentrátum az osztástól számított 14 napig tárolható.

Szűrt-mosott, osztott vörösvérsejt-készítmény igénykor a mosott vörösvérsejt-készítmény előállításánál

leírt módon a szűrt vért mossák, de a neonatológiában alkalmazott szűrt-mosott osztott vörösvérsejtet mindig SAGM-oldatban szuszpendálják, majd az osztott zsákrendszerben négyfelé osztják. Ez a készítmény a mosástól számított 48 óráig használható fel.

Amennyiben az osztott készítményeket irradiálni is kell, a szűrt-osztott és a szűrt-mosott-osztott vörösvérsejt-konzentrátum lejáratú ideje is 48 órára rövidül, de a hyperkalaemia kockázata miatt a készítményeket célszerű mielőbb transzfundálni. Koraszülött, kis súlyú újszülött, intrauterin-transzfúzió esetén csak 5 napon belüli vörösvérsejt-készítmény sugarazható, besugarazva 48 órán belül használható fel, a beadáskor a vért + 37 °C-ra kell melegíteni.

Igény esetén a trombocytakonzentrátum és a plazma (még a lefagyasztás előtt) is osztható. Ezen típusú készítmények is csak a szűrt minőség elérése után oszthatók.

Vércsere esetén helyreállított vért (5 napon belüli, az UHB-t okozó antigénre/ekre nézve negatív, szűrt, egyszer mosott vörösvérsejt, melyet AB0-kompatibilis, sejt-szegényített, kétszer centrifugált plazmában 1:1 arányban szuszpendálnak) TA-GVHD-kockázat esetén irradiálva kell előállítani. AB0 okozta UHB-vércsere kezelésére 0 (ha az Rh/D/ izomunizáció is fennáll Rh/D/ negatív) vörösvérsejtet AB-s FFP-vel állítanak helyre. A készítmény hematokritja 40–50%-os. Tárolása +4, ± 2 °C-on maximum 24 órát lehetséges. Beadáskor a helyreállított vért +37 °C-ra kell melegíteni.

Thrombocytakészítmények

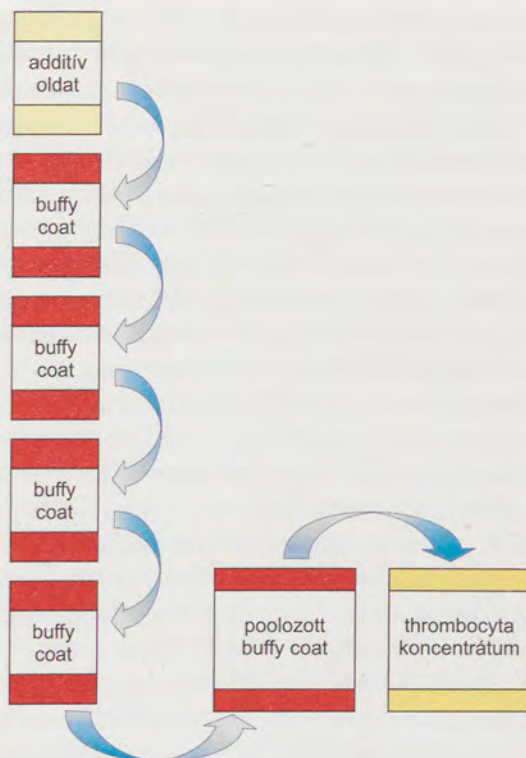
Thrombocytakonzentrátum adására *thrombocytopenia* (thrombocytaszám < 50 x 10⁹/l, hideg autoantitest kizárásával, valamint amegakaryocytás, dilúciós) vagy *thrombocytopenia* és vérzés esetén kerül sor. Ha a thrombocytaszám kisebb, mint (5)–10–(20) x 10⁹/l, mérlegelni kell a profilaktikus trombocytapótlást, mert az esetlegesen bekövetkező immunizáció miatt trombocytarefrakter állapot kialakulásához vezethet. A HLA-antigénekkal szemben a tartósan vérlemezkepótlásra szoruló betegek 30–70%-a immunizálódik. Vérzéssel járó beavatkozásokhoz, műtétekhez célszerű 50–100 x 10⁹/l-es trombocytaszámot biztosítani. A különböző beavatkozásokhoz javasolt trombocytaszámokat lásd a 10.1. fejezetben, a 10.1.6. táblázatban.

A trombocytapótlást célszerű elkerülni consumptió eredetű thrombopeniákban, autoimmun eredetű antitest jelenlétékor (az autoantitest a donor vérlemezkére kötődve azok lépben való gyors szekvesztrálódásához vezet, keresztreakáló antitestek is képződhetnek) vagy

gyógyszer okozta purpurák esetén (a gyógyszerellenes antitestek a donor thrombocyta-ra kötődve okozzák a gyors vérlemezke-pusztulást).

Thrombocyta-készítmények előállítása teljes vérből vagy aferezisteknikával történik. A teljes vérből thrombocyta a thrombocyta-dús plazma (PRP) vagy a buffy coat újracentrifugálásával nyerhető. Hazánkban a végtermékek kisebb fehérvérsejt-szennyezettsége miatt a buffy coat technológia használatos. A készítmény lehet egyedi (aferezisből) vagy poolozott (buffy coatokból). A poolozott thrombocyta-készítményt 4–6 vércsoportazonos buffy coat egyesítésével, majd thrombocyta additív oldat ráöntése után, kis fordulaton történő centrifugálást követően a felülúszó lenyomásával állítják elő. Magyarországon négy buffy coat egyesítéséből származó, SSP-oldatban tárolt thrombocyta-koncentrátumot gyártanak (7.5. ábra), s ezen manuális poolozott thrombocyta-koncentrátum előállítását mellett 2015-től lehetővé vált egy automata rendszer használata, mely a 4 darab, manuálisan poolozott, buffy coatból szűrt minőségű additív oldatban tárolt thrombocyta-készítményt tud biztosítani. Az automatával előállított 4 egységes thrombocyta-készítmény thrombocyta-száma a 10 egységes citaferezises készítmény thrombocyta-számanak megfelelő (legalább 2×10^{11}), csak ez esetben a készítmény 4 donortól származik, míg a citaferezis esetén egy donorból nyerik azt. Az automatizált poolozott thrombocytagyártási módszerrel standardabb minőségű thrombocyta-készítmény előállítása vált lehetségessé. A módszer lényegét a 7.6. ábra szemlélteti. Más országokban léteznek olyan thrombocyta-t előállító zsákrendszerek is, amelyeknél a 6 buffy coatból nyert additív oldatos thrombocyta-t a tárolás megkezdése előtt azonnal leukoredukáló szűrőn megsűrve juttatják a thrombocyta-transzferzsákba, s így, már szűrve tárolják a thrombocyta-t.

Az aferezisteknikával lehet legnagyobb mennyiségben és legjobb funkcióval, vércsökkentő hatással rendelkező thrombocyta-t nyerni. Az aferezises készítmény 5 napig $+22 \pm 2^\circ\text{C}$ -on rázva tárolható, de ezen készítmény általában frissen kerül transzfúzióra, így adása heti egyszer is elegendő lehet. Az aferezises készítmény további előnye, hogy szűrt minőségű, s egy donortól származik, mely tovább csökkenti a beteg kockázatait (immunizációt, fertőzésátvitelt). Mivel jelentős mennyiségű thrombocyta-t tartalmaz, a készítmény osztása is lehetséges, s így igény esetén a lejárati időn belül a beteg ugyanattól a donortól, ugyanabból a szeparálásból többször is kaphat készítményt, ezzel tovább csökkentve a beteg donorainak számát. A beteg számára HLA-kompatibilis vagy súlyosabb HLA-immunizáció esetén a HLA-identikus thrombocyta-t megfelelő minőségben és mennyiségben



7.5. ábra. 4 egységes random poolozott thrombocyta előállítása

csak aferezisből lehet biztosítani. A plazmával összefüggő kockázatokat csökkenti, ha az aferezises thrombocyta-készítményt is additív oldatban (Intersol) tárolják. Plazmaallergia, anafilaxiaveszély esetén az aferezises thrombocyta-t is közegcserélni kell, s a végterméket életani sóoldatban kell szuszpendálni, majd 6 órán belül transzfundálni. Az aferezises készítmény átlagos thrombocyta-tartalma $2-5 \times 10^{11}/\text{E}$, vörösvérsejt-szennyezettsége maximum $5 \times 10^9/\text{E}$, fehérvérsejt-szennyezettsége kisebb, mint $1-5 \times 10^6/\text{E}$ (szűrt minőségű), térfogata 200–300 ml.

A thrombocyta-készítmények tárolása alap esetben additív oldatban, a poolozott készítményé SSP-ben, az aferezisesé Intersol-oldatban történik. Ekkor a készítmény plazma és additív oldatának aránya 30% és 70%. Ezzel jelentősen csökken a thrombocyta plazmatartalmával összefüggő reakciók (NHLTR, allergia, ABO-inkompatibilitás) bekövetkezése esélye. Ha az additív oldat káliumot, magnéziumot is tartalmaz, az kedvezőbb hatású a thrombocyta-k életképességére.

A thrombocyta 5 napig történő tárolása gázáteresztő zsákban lehetséges. A tárolás csakis vérellátóban történhet (a befertőződés-veszély kockázata miatt szobahőmérsékletű tárolás esetén biztonságos higiénés körülményeket kell biztosítani), betegellátó egységbe kiadva minden thrombocyta-készítményt a kiadástól számított 6

órán belül transzfundálni kell. A tárolás $+22 \pm 2$ °C-os inkubátorban, thrombocyta-készüléken történik, megakadályozva a thrombocyták spontán aggregációját. A gázáteresztő zsák biztosítja, hogy a $+22$ °C-on zajló thrombocyta-anyagcsere terméke, a szén-dioxid, a zsákból távozzon (a levegő oxigénje pedig a zsákba jusson), s így megakadályozza a pH savasodását, mely gátolná a thrombocyták vérzéscsillapító hatását (aggregációját). Az additív oldatban való tárolás (az oldat nagyobb pH-ja miatt) nagyobb szinten tartja a thrombocytakészítmény pH-ját. Lúgos közegben thrombocytaaggregáció is bekövetkezhet. A pH fontos mutatója a thrombocyta minőségének, a pH változása a tárolási hő eltérésére, a rázás hiányára, a zsák gázáteresztő képességének változására, bakteriális fertőzésre is utalhat.

HLA-tipizált (összejuttatott) betegeknek és/vagy erősen immunizálódott egyéneknek) vagy autológ thrombocyták DMSO (dimetil-szulfoxid) védelemben fagyasztva is tárolhatóak, -80 – -90 °C-on 2 évig, -196 °C-on évekig. A készítmény felolvasztás, mosás után 6 órán belül transzfundálandó. Hátránya a kicsi visszanyerhetőség (40%), a jelentős thrombocytavesztés és a reaktivitáscsökkenés. Fagyasztott thrombocytából a megfelelő vérzéscsillapító hatás eléréséhez 2,5-szeres dózis szükséges.

A thrombocytákon rajta vannak az *ABO-antigének*, ezért a transzfúziókor ezt figyelembe kell venni. A készítményt szennyező vörösvérsejtek miatt lánygyermeknél, szülőképés korú nőknél, valamint anti-D-ellenanyaggal rendelkező beteg esetén az Rh(D)-tulajdonságot is figyelembe kell venni, s ezen esetekben Rh(D)-negatív thrombocytát kell adni. Ennek hiányában az Rh(D)-pozitív készítmény anti-D IgG-védelemben adható be: 10 egység alatti thrombocyta esetén 250 µg, 10 egység fölött 500 µg intramuscularis injekcióban, 72 órán belül. Additív oldatban történő tárolással a készítmény okozta mellékhatások jelentősen ritkultak, de a visszamaradó fehérvérsejtek citokint képezhetnek, és a thrombocyta transzfúzióját még kísérheti NHLTR. Ekkor, valamint allergia, anafilaxia esetén a közegcserélés indokoltá válik. Mivel az additív oldatos tárolás jelentősen, mintegy 30%-ra csökkentette mind az aferezis, mind a poolozott thrombocyta-készítmény plazmatartalmát, így az ABO-antitestek titerét is, a készítmény vércsoport-kompatibilisen közegcserélés nélkül is biztonsággal (a minor transzfúziós szövödmény kockázata nélkül) adható a felnőtt betegnek.

A készítmény betegellátó egységben nem tárolható, beadása előtt a beteg és a thrombocytakonzentrátum adatait (ABO, Rh) egyeztetni kell, majd a makroszkópos (benne foglaltatik a készítmény kiadása előtt kötelezően

elvégzendő örvénylés vizsgálata is) ellenőrzést követően, a biológiai próba után transzfundálható. A készítmény nem igényel melegítést.

Thrombocyta-transzfúziót eleinte általában random donoroktól poolozott készítmény formájában kap a beteg. Amint az immunizáció gyanúja felvetődik (HLA-vagy thrombocytaszpecifikus antigénnel szemben, immuneredetű thrombocytarefrakter állapot alakul ki), választott (vörösvérsejt-, thrombocyta- és HLA-kompatibilis) készítményre van szükség. Ezt, amíg nem mutatkozik klinikai inkompatibilitás, illetve, míg a donor laboratóriumi paraméterei, egészségi állapota és az érvényben levő előírások (aferezis-szabályozás) megengedik, célszerű egy donortól, aferezissel biztosítani. Hemopoetikus összejt-transzplantációra váró beteg esetén már az első thrombocytapótlás is aferezisből kell, hogy származzon.

A thrombocyta dózisát célszerű az alábbi képlet segítségével meghatározni:

$$\text{Minimális dózis} = \frac{(\text{kívánt thrombocytaszám} - \text{jelenlegi thrombocytaszám}) \times \text{BV}}{\text{RF}}$$

ahol: BV (beteg térfogat) = testfelület $\text{m}^2 \times 2,5$

RF (lép korrekciós faktor) = 0,67

Amennyiben ennél egyszerűbben szeretnénk a dózist meghatározni, napjainkban is használható a 10 testsúlykilogrammokra 1 egység teljes vérből származó thrombocytaszámítás szabály. Felnőtt beteg esetén 2 db poolozott (összesen 8 egység) thrombocyta vagy a 10 E-s afereziskészítmény adása javasolható. Irodalmi közlések, klinikai tapasztalatok szerint 5 – $80 \times 10^9/\text{l}$ -es thrombocytaszám esetén nincs jelentős különbség a vérzéskockázatok között, s lehetséges a thrombocytát többször kis dózisban (4–5 E), vagy ritkábban nagy dózisban adni. Ha a thrombocytapusztulás fokozott (szepszis, DIC), splenomegalia áll fenn, a szokásos dózis 1,5–2-szeresét, ha fagyasztott készítményt alkalmazunk, akkor 2,5-szeresét kell transzfundálni. A thrombocyta transzfúzióját követően a hatékonyságát ellenőrizni kell. Ennek jele, ha a beteg abszolút thrombocytaszáma 20 – $40 \times 10^9/\text{l}$ -rel nő, a vérzéses tünetek csökkennek vagy megszűnnek, és a korrigált inkrement (CCI) megfelelő (poolozott készítmény adása után 1 órával > 5 , afereziskészítménnyel az 1 órával $> 7,5$, a 24 órával $> 4,5$).

A thrombocytakészítmények adása sem veszélytelen. Többek között fertőzésátvitel (vírus, baktérium, gomba), immunizáció (a thrombocytákon rajta vannak az ABO, HLA-I. osztályú és a thrombocytaszpecifikus antigének,

így mindhárom sejtvonal irányában), PTP, RDS, NHLTR (immunizáció, komplementaktiváció, exogén citokin-képződés miatt), TRALI (a plazma tartalma miatt, még additív oldatban tárolt készítmény esetén is), TA-GVHD, allergia, anafilaxia lehet a thrombocyt-transzfúzió kockázata. A fertőzésátviteli kockázatot a készítmény patogenredukciója (metilénkék vagy psoralen vagy riboflavin és UVB-fénnyel történő thrombocytakészítmény-kezelés) kivédheti, de ezen eljárások használata még nem általános, sőt hazánkban jelenleg még nem alkalmazott módszerek. További lehetőség a thrombocyt-transzfúziók kockázatának csökkentésére a thrombocytopeniás beteg thrombopoetin kezelése s ezzel magának a thrombocytadásnak az elkerülése.

Leukoredukált thrombocytakészítmények

A thrombocytakonzentrátum szennyeződésként mindig tartalmaz fehérvérsejteket (kivétel az aferezises), melyek eltávolítása leukoredukáló szűrőkkel történik. A leukoredukció elve, módja, indikációja a leukoredukált vörösvérsejteknel leírtaknak megfelelő. Azon betegek számára, akiknél tartós thrombocytapótlás szükséges, vagy fennáll a thrombocytarefrakter állapot kialakulásának esélye, már az első transzfundálásra kerülő bármelyik, s a későbbiekben is valamennyi készítményt leukoredukálni kell, mivel a primer HLA-immunizáció kiváltásához a HLA-II. osztályú antigének (B-lymphocyták, aktivált T-lymphocyták) jelenléte szükséges. Leukoredukcióval a primer immunizációt kell megelőzni. A szekunder HLA-immunizációhoz már önmagában a thrombocyt jelenléte is elegendő, vagyis a szekunder immunizációt a leukoredukált készítmény már nem tudja kivédeni. Ezért szükséges az első, s bármilyen típusú készítmény leukoredukálása. A thrombocytakészítmények korai leukoredukciója a citokin-képződés esélyét tovább csökkenti, ez thrombocyt esetén különösen fontos, hisz elsősorban a thrombocyt-transzfúziókat szokta kísérni az NHLTR, s leggyakoribb oka a készítményben megjelenő (exogén) citokin.

Közegcserélt thrombocytakészítmény

Fehérjeérzékenységgel, plazmaallergiában, illetve IgA-hiányos állapotban, anafilaxiás reakcióban vagy NHLTR esetén valamennyi (akár plazmában, akár additív oldatban szuszpendált) thrombocytakészítmény közegcserélését el kell végezni. Ekkor a thrombocytára CPDA1-oldat kerül a thrombocyták centrifugálásakor bekövetkező

aggregáció kivédése érdekében, a centrifugálást követően a felülúszót a lehető legnagyobb mértékben eltávolítják, a thrombocytaüledékre a thrombocyták folyamatos, óvatos szuszpendálása közben 100 ml élettani sóoldatot töltenek. A közegcserélt készítmény maximum 6 órán át tárolható, de célszerű az előállítást követően azonnal transzfundálni. A thrombocytakonzentrátum mosásával eltávolíthatók a fehérvérsejtek és vérlemezkék mellékhatásokat okozó termékei (citokinek, TNF α , IL-1, IL-6, β -thromboglobulin, szerotonin, PF4).

Neonatalis alloimmun thrombocytopenia (NAIT) esetén az anyai vérlemezkék csak közegcserélve adhatók be az újszülöttnak.

Nem AB0-csoportazonos thrombocytakészítmény transzfúziója esetén csak a plazmában történő tároláskor szükséges a közegcserélés, illetve, ha gyermekellátáshoz nem áll rendelkezésre AB0-azonos thrombocyt, akkor az additív oldatos készítmény is közegcserélve adható.

Az alap thrombocytakészítményt érintő minden újabb eljárás rontja a thrombocytafunkciót (aggregabilitása csökken, ozmotikus érzékenysége nő). Ezért meg kell gondolni az újabb centrifugálási (közegcsere, csökkentett térfogat) műveletet, s csak alapos indikáció alapján szabad azt elvégezni.

Irradiált thrombocytakészítmények

Az immundeficiens betegeknél végzett thrombocyt-transzfúzió vagy HLA-identikus készítmény adása TA-GVHD-t válthat ki. Megelőzése a készítmények irradiálásával lehetséges. A leukoredukció nem helyettesítheti az irradiálást, és fordítva sem. A fehérvérsejt okozta kockázatok csökkentése érdekében a két eljárás egymás kiegészítői és nem helyettesítői.

Neonatológiában alkalmazható thrombocytakészítmények

A neonatológiában felhasználásra kerülő thrombocytakészítmények is csak szűrt minőségűek lehetnek (a vörösvérsejtekhez hasonlóan). A szűrt poolozott vagy aferezises thrombocyt osztható, közegcsere indikáció fennállása esetén mosható, a szűrt poolozott készítmény térfogata csökkenthető, illetve a TA-GVHD elkerülésére az érintett betegségek esetén bármelyik thrombocytakészítmény irradiálható. Az osztott készítmény ajánlott beadási sebessége 10–20 ml/tskg/óra.

Csökkentett térfogatú thrombocytakoncentrátum

A csökkentett térfogatú thrombocytakoncentrátum is, mint minden, a neonatológiában alkalmazott vérkészítmény, szűrt minőségű lehet. Az osztott (2 egységes) szűrt készítményt többrészes zsákrendszerrel csatlakoztatva lecentrifugálják, majd 1 órán át állni hagyják, hogy a thrombocyták által termelt szén-dioxid megsavanyítsa a közeget, így megakadályozva a thrombocyták aggregációját. Majd a felülúszót átnyomják az egyik üres transzferzsákba, és a homogenizált thrombocyta üledékre annyi felülúszót engednek vissza, hogy a végtermék térfogata kb. 30 ml legyen. Ezzel kis térfogatban nagy hatóanyag-tartalmat lehet biztosítani. A készítmény lejáratí ideje az előállítástól számított 6 óra.

Thrombocyta refrakter állapotban alkalmazható készítmények

Thrombocyta refrakter állapotban a megfelelő mennyiségű, jó thrombocytaszámú, jó minőségű, megfelelő vérzéscsillapító hatású készítmények ellenére két egymást követő thrombocyta-transzfúzió után sem emelkedik megfelelő mértékben a beteg thrombocytaszáma, nem csökken a vérzési ideje, s a vérzései se enyhülnek. Az elmaradó thrombocytaszám-emelkedés nem immunológiai okainak (láz, fertőzés, sepsis, splenomegalia, antibiotikum stb.) kizárása után keresni kell a refrakter állapotot kiváltó immunológiai okokat. A thrombocyta-transzfúzió hatástalanságát az esetek 90%-ában HLA-antitestek, 10%-ban thrombocytaszpecifikus antitestek, s elhanyagolható részben AB0-antitestek váltják ki. Az immunizált betegnek fehérvérsejt- (HLA), thrombocyta- és vörösvérsejtvonalon is kompatibilis (választott), aferezisből származó készítményt kell biztosítani. HLA-identikus készítményt nehéz találni (1:20 000), s a hatása nem jobb, mint a „csak” HLA-kompatibilisé. A készítmény beadását célszerű frakcionáltan végezni.

Thrombocyta refrakter állapot ritkábban fordul elő korai leukoredukció, illetve aferezis készítmény adása után. Megelőzését szolgálja a profilaktikus thrombocyta-transzfúzió kerülése, a donorszám csökkentése (aferezis készítmény jelentősége), illetve a leukoredukált készítmények adása. A megelőzés szempontjából a leukoredukció fontosabb, mint a donorszám csökkentése. UV-fénykezelés a lymphocyták életképességének károsításán túl a thrombocyta alloantigenitását, így az alloimmunizációt gyengíti, vagyis a UV-fénykezelés a thrombocyta refrakter állapot kialakulásától is védi a beteget.

Fehérvérsejt-készítmények

A különböző vérkészítmények fehérvérsejt-tartalma súlyos szövődményeket okozhat, ezért célszerű a fehérvérsejtek készítmény formájában való transzfúzióját is elkerülni. *Fehérvérsejt adására* csak a granulocyták hiányakor (agranulocytosis, abszolút granulocytaszám kevesebb, mint $0,5 \times 10^9/l$) kerülhet sor, ha fennáll a Gram-negatív vagy -pozitív kórokozók okozta sepsis és/ vagy gombás fertőzés is, mely 48 óra alatt nem reagál a széles spektrumú antibiotikumokra, antimikotikumokra, valamint reverzibilis a csontvelő-elégtelenség és a G-CSF, GM-CSF, valamint a nagy dózisú intravénás immunglobulin (IVIG) kezelés is hatástalan. Granulocytapótlás válhat szükségessé, ha a kórképet a granulocyta fagocytosis képtelensége (funkciózavar) okozza (krónikus granulomás betegség), de erősen meggondolandó az adása kezelésre rezisztens hematológiai, lélegeztetett beteg, illetve ismert HLA-alloimmunizáció esetén.

A teljes vér nem tartalmaz terápiás mennyiségű granulocytát, mivel azok főleg az ún. marginális poolban (máj, lép, csontvelő) és nem a perifériás vérben találhatók. Mobilizálásuk láz, fertőzés, stressz, fizikai terhelés, szteroid kezelés hatására következik be. A vért adó donor azonban nem lehet lázas, fertőző beteg, s nem állhat szteroid kezelés alatt sem. Vagyis a teljes vérből nyert buffy coat vagy az abból HES-sel ülepített fehérvérsejt-készítmény inkább lymphocytában gazdag (a legtöbb transzfúziós szövődményért a lymphocyták a felelősek!). Ezért, ha a granulocytapótlás elkerülhetetlen, nem ezt, hanem *granulocytaferezis*ből származó készítményt kell választani. Ezzel az eljárással megfelelő mennyiségű (több mint 1×10^{10} /készítmény), funkcionáló granulocyta nyerhető, s megoldható a granulocytaferezist követő 6 órán belüli készítménybeadás is. Ekkor a donor G-CSF (alkalmazása meggondolandó: igen ritkán lépruptura következhet be) vagy szteroid előkezelést kap, és 8–10 liternyi vértérfogat feldolgozásával nyernek granulocyta szuszpenziót. A granulocyta donora csakis CMV-szeronegatív lehet, mivel a fehérvérsejt-készítmény adására rászoruló betegek immunhiányosnak tekintendők, a készítmény pedig nem leukoredukálható.

Fehérvérsejt-készítményt a nagy vörösvérsejt-szenyezettség miatt mindig AB0 és Rh(D) azonosan kell adni, s szükség esetén a HLA-kompatibilitást is biztosítani kell. Tárolni $+22 \pm 2$ °C-on mozgatás nélkül 24 órát lehet, de törekedni kell a lehető leghamarabb történő beadásra, mivel a granulocyták biológiai félféletideje 6 óra. Dózisa $1-2 \times 10^{10}/m^2/nap$. Naponta többször, lassan ($10^{10}/óra$), kis dózisban, 3–7 napig adandó, *szigorú megfigyelés és a vitális paraméterek ellenőrzése* mellett. Beadásakor fehérvérsejtszűrő nem használható. A transzfundált granulocyták

50%-a jelenik meg a keringésben, s 7–8 óra múlva el is tűnnek. A fehérvérsejt-készítmények alkalmazását olyan súlyos szövődmények kísérhetik, mint az NHLTR, RDS, allergia, anafilaxia, fertőzésátvitel, TA-GVHD, vörösvérsejt-, thrombocyt-, fehérvérsejt antigénnel szembeni immunizáció. A TA-GVHD kivédése érdekében a fehérvérsejt-koncentrátum *csakis irradiálva* transfundálható. A TA-GVHD kialakulására leginkább az agranulocytosis, immunhiányos beteg a veszélyeztetett. A fehérvérsejt okozta szövődmények legbiztosabb elkerülése a fehérvérsejt-transzfúziók mellőzése, s agranulocytosisban inkább a fehérvérsejtek érését elősegítő faktorok (G-CSF, GM-CSF) profilaktikus adása javasolt.

Plazmakészítmények

Friss fagyasztott plazma

A friss fagyasztott plazma (FFP) *előállítás*a teljes vérből vagy plazmaferézis eljárással történik. Az így nyert plazmát a vérvételt követő 24 órán belül lefagyasztják. A közel $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra történő lefagyasztást gyorsfagyasztó készülékkel végzik, ezzel lehetséges a nátrium-klorid izotermikus pontjának ($-23,6\text{ }^{\circ}\text{C}$) kb. 15 perc alatti elérése, s így a nagyobb alvadási faktorszint megőrzése. Az FFP mindig egyedi készítmény. Terápiás célra csak férfi (soha nem transfundált) donor plazmája használható fel. Nődonorok plazmája (a fokozott TRALI kockázat miatt), az ellenanyag és/vagy transfundált donorok plazmája mindig csak gyári plazmakészítmények előállítására szolgálhat. Különösen veszélyeztetett betegek (vörösvérsejt-, thrombocyt-, fehérvérsejt antigénnel szembeni immunizációkockázat, immunhiányos) ellátására sejtszegényített (in line rendszerből leukoredukált, szűrt minőségű és/vagy a lefagyasztás előtt újra centrifugált), irradiált FFP is előállítható. Neonatológiai ellátásra szűrt minőségű, osztott, irradiált FFP áll rendelkezésre, melynek donorainál a vörösvérsejt irreguláris ellenanyag szűrvizsgálatát is elvégezték, s annak eredménye negatív lett. Egy donor FFP-je maximum négy részre osztható.

A friss fagyasztott plazma legfontosabb *alkotórészei* a véralvadási faktorok. Mind a labilis (FV, VII, VIII, VWF), mind a stabil (FI, II, IX, X, XI, XIII) alvadási faktorokat tartalmazza. Ezen alkotórészekből gyógyszergyárakban állítják elő az alvadási faktor koncentrátumokat. Az FFP fontos hatóanyagai még az albumin és immunglobulinok, melyekből ugyancsak gyári készítményeket állítanak elő. Az FFP-ben még kimutathatók a véralvadás inhibitorai (fibrinolitikus enzimek, antithrombin, protein C, protein S stb.), kininogén, fibronektin, proteáz inhibitorok, C1-észteráz inhibitor, illetve a komplementrendszer

komponensei is. A teljes vér komponensekre történő szétválasztása során a véralvadást gátló CPD a plazmában marad. Szennyeződésként thrombocytát, fehérvérsejtet, vörösvérsejtet tartalmaz.

Az FFP térfogata a véralvadást gátlóval együtt kb. 180–290 ml, osztott készítményé kb. 50 ml. Tárolása $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ alatti fagyasztókban történhet, lejárata 2 év. A betegellátó egységben FFP, a szigorú tárolási szabályok miatt, nem tárolható.

Az FFP *minőségét* mutatja, hogy FVIII: C aktivitása 0,7 IU/ml feletti (IU: International Unit), fehérvérsejt-szennyezettsége $0,1 \times 10^9/\text{l}$, vörösvérsejt-tartalma $6 \times 10^9/\text{l}$, thrombocytamennyisége $50 \times 10^9/\text{l}$ alatti. Ezt a kismértékű sejtszennyezettséget a buffy coat technika biztosítja, a PRP-módszerrel nagyobb a plazma sejttartalma. Számos tényező befolyásolja az FFP minőségét. A plazma FVIII-tartalmára hat a donor vércsoportja (0-s vércsoport esetén kisebb a plazma FVIII: C aktivitása, AB és B vércsoportú egyénekben pedig nagyobb), életkora (fiatalabb korban kisebb a plazma FVIII-szintje, mint idősebb korban), s fizikai aktivitása (fizikai terhelésre a FVIII-aktivitás nő). A vazopresszin és szintetikus analógja, a DDAVP fokozza a VIII-as faktor aktivitását (FVIII-at mobilizál az endotheliumból).

Az FFP minőségét befolyásolja a vérvétel időtartama, az alkalmazott antikoaguláns típusa (ajánlott a citráttartalmú), a levett vér és az antikoaguláns aránya, valamint folyamatos keveredésük is. Ha a vérvétel ideje meghaladja a 12 percet, a véralvadási rendszer aktiválódik. Ha a standard mennyiségű alvadásgátlóhoz az előírtnál kevesebb vért vesznek, az alvadási faktorok felhígulnak, ha pedig a megengedettnél több a levett vér mennyisége, akkor megindul a véralvadás, s felhasználnak az alvadási faktorok. Amennyiben az alvadásgátlóval való keveredés megszakad, az alvadási rendszer aktiválódik.

A plazma szeparálását megelőző időtartam és hőmérséklet, valamint a plazma előállítási módja, lefagyási sebessége, az FFP tárolási hőmérséklete is fontos. A plazma előállításáig a teljes vért $+20\text{--}22\text{ }^{\circ}\text{C}$ között kell tárolni, s a vérvételt követő 24 órán belül a plazmát le kell fagyasztani. Az előállítási eljárás hatékonyságára utal a plazma thrombocytaszáma, mivel a vérlemezkék pusztulásakor savanyú foszfatáz képződik, ez pedig fibrinkiválást okoz. A lefagyasztás és FFP-tárolás optimális hőmérséklete legalább $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$, a fagyás optimális sebessége $38\text{ kcal/óra/plazma-egység}$ hőelvonás, a lefagyási idő maximuma 1 óra (gyorsfagyasztás), ezzel kevesebb a hatóanyag-vesztés, nagyobb marad a FVIII aktivitása.

FFP-t AB0-csoportazonosan lehet *transzfundálni*, illetve az AB-s FFP bárkinek adható, a 0-s vércsoportú beteg pedig bármilyen vércsoportú plazmát kaphat. FFP adásakor az Rh(D)-tulajdonságot nem kell figyelembe venni,

7

bár már észleltek az FFP-ben levő vörösvérsejt-stróma okozta immunizációt (pl. anti-D-képződést). A magyar szabályok (Transzfúziós Szabályzat 2008) csak vércsoport-kompatibilis plazma adását engedélyezik, vagyis a 0-ás beteg 0-ás, A-s, B-s, AB-s, az A-s beteg A-s vagy AB-s, a B-s beteg csak B-s vagy AB-s, az AB-s beteg pedig csak AB-s plazmát kaphat. Az első választandó vércsoport mindig a beteg eredeti vércsoportjának megfelelő vércsoportú plazma, s ha abból nem áll rendelkezésre elegendő mennyiség vagy minőség (pl. szűrt minőségű [leukoredukált], irradiált FFP), akkor lehet az előbbi kompatibilitási szabályt követve FFP-t adni a betegnek. A Transzfúziós Szabályzat a vörösvérsejt- és thrombocytakészítmény vércsoportjának kiválasztására is pontos leírást ad. Nem határozható meg a készítmény pontos adagolása, mivel nem ismert az egyes egységek szám-szerű véralvadási faktor tartalma. FFP-t a véralvadási paraméterek ismeretében 12–24 óránként 10–15–20–30 ml/tskg dózisban kell adni. Alvadási zavarok esetén 1–2 egység biztosan nem elegendő a vérzési zavarok rendezésére, de a készítménnyel járó veszélyeknek kiteszi a beteget. Általános tapasztalat szerint egy kb. 70 kg-os betegnek 4 egység FFP adása (15 ml/tskg) szükséges. Az FFP-terápia hatásosságát az APTI meghatározásával kell ellenőrizni (a prothrombinidő, a FVII rövid féléletideje miatt, kevésbé jó). Amennyiben az FFP-nél biztonságosabb gyári alvadási faktorkoncentrátum alkalmazása helyett FFP-t adnak a K-vitamin antagonistá hatásának felfüggesztésére, akkor a hatékonyság ellenőrzésére a K-vitamin-dependens alvadási faktorok szűrőtesztjét (INR, PI) javasolt elvégezni. Masszív transzfúzió, dilúciós vagy hypothermia okozta coagulopathia, DIC esetén az ezen esetek ellátási protokolljában előírt haemostasis vizsgálatokkal (APTI, INR vagy PI, fibrinogén, thrombocytaszám és -funkció, viszkoelasztikus vizsgálatok: TEG, ROTEM) ellenőrizhető a szupportív terápia hatékonysága.

Magyarországon olvasztott FFP (4 napig, 1–6 °C-on tárolható), a bakteriális fertőzés kockázata és a labilis alvadási faktorok bomlása, hatóanyag-vesztés miatt nem áll rendelkezésre. Mivel az FFP adását elsősorban az alvadási zavarok korrekciójában javasolják, akkor ezen esetekben az alvadási faktorokat megfelelő mennyiségben tartalmazó FFP-t és nem a több napig olvasztva tárolt, így csökkent alvadási faktor tartalmú olvasztott plazmát kell alkalmazni, még akkor sem, ha az olvasztva tárolt plazma hamarabb hozzáférhető, mint a magas hatóanyag tartalmú FFP, melynek a betegágy mellett történő felolvasztása kb. 20 percet igényel.

Transzfúzió előtt 15–20 perc alatt elektromos vérkészítmény-melegítőben vagy 37 °C-os vízfürdőben kell a készítményt a védőzsákjában *felolvasztani*. Beadás előtt a

zsák épségét, a rajta szereplő adatokat (azonosítók, lejárat idő, vércsoport) és a felolvasztott plazmát (makroszkóposan is) ellenőrizni kell. Ezután a biológiai próbával haladéktalanul meg kell kezdeni a beadást (labilis faktorok rövid idő alatt inaktíválódnak), s tünetmentes esetben a transzfúziót a beteg toleranciájának megfelelő sebességre (általában 5–10 ml/perc) kell beállítani. A felolvasztott készítményt tilos visszafagyasztani, semmilyen gyógyszer sem adható hozzá.

Az FFP nem vírusmentesített készítmény. A fertőzésátvitel veszélyét csökkenti az önkéntes, térítésmentes véradás, a donorok nyilatkozata és orvosi vizsgálata, a levett vérek szűrővizsgálata, de az FFP felhasználáskor is mérlegelni kell a patogénkockázatot, s célszerű az indikációkat pontosan behatárolni, azok számát csökkenteni. A fertőzésátvitel kockázatát csökkenti a karantén alkalmazása, amikor az előző donációból származó FFP-t csak akkor használják fel, amikor az újabb donáció fertőző ágens tesztjei nem reaktívak. Ekkor a mostani donáció FFP-je kerül karanténba. Ennek követéséhez jó logisztikai, informatikai háttér is szükséges. Több országban a terápiás FFP-t patogénredukálják (az Európai Unióban a metilénkék vagy a psoralen és UVB-besugárzást, az USA-ban a solvens/detergens módszert alkalmazzák), de még külföldön sem patogénredukált minden felhasznált terápiás FFP. Patogénredukált plazmát elsősorban májtranszplantált betegek szupportációjakor használnak. Hazánkban azon öröklött véralvadási zavarok kezelésére, amelyekre van gyári készítmény, csakis vírusinaktivált faktorkoncentrátumok használhatók, ezeknek a betegeknek tilos FFP-t adni.

Az FFP-t csak laboratóriumi véralvadási vizsgálatok (PI, APTI, TI, faktoraktivitás, AT szint) eredményeinek ismeretében adjuk. Ha a PI, az APTI megnyúlt, az FFP profilaxis helyett a kórokat kell tisztázni. FFP *indikálható* izolált, szerzett vagy veleszületett FV-, illetve FXI-hiányban (FV gyári koncentrátum nem létezik, FXI-koncentrátum hazánkban nem törzskönyvezett), vérzés vagy műtét esetén, vagy ha egyéb, nem izolált faktorhiány okozta szerzett, vagy veleszületett vérzékenység áll fenn, és gyári alvadási faktorkoncentrátum nem áll rendelkezésre. Ekkor az FFP dózisa 15–20 ml/tskg/24 óra (FV-hiányban 20 ml/tskg/12 óra, FXI-hiányban 10 ml/tskg/24 óra). Komplex véralvadási zavarban, hígulásos coagulopathiában (ha a PI, APTI megnyúlás legalább a normál érték 1,5–1,8-szerese, FI (fibrinogén) kevesebb, mint 1 g/l, véralvadási faktorszintek 25% alatt), K-vitamin-hiányban, ha vérzéssel járnak, illetve a kumarin hatásának felfüggesztésére (K-vitamin adása mellett) vérzés vagy sürgős operáció esetén FFP adható. K-vitamin dependens alvadási faktorhiányban az FFP helyett inkább vírusinaktivált fak-

torkészítmény (pl. Prothromplex Total, Beriplex) adandó. Masszív transzfúzió esetén a vörösvérsejt-koncentrátummal együtt, vele közel azonos mennyiségű, korai FFP-adása javasolt (a trombocytapótlással együtt, haemostasis kontrollált resuscitatio). Thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP) plazmacsere-terápiájakor a plazma szubsztitúciójára FFP vagy inkább VIII-as faktorszegény plazma alkalmazható. Haemolyticus uraemiás szindróma (HUS) kezelésében az FFP (a komplement és anti-T ellenanyag-tartalma miatt) mérlegelendő. Antithrombinopathiákban műtét vagy heparinkezelés hatástalansága esetén, ha nem áll rendelkezésre AT-koncentrátum, adható FFP. C1-észteráz inhibitor hiányában kialakuló, örökletes angioneurotikus oedema esetén (néha lymphoproliferatív betegségben is) 2 egység FFP elegendő hatású lehet, de számolni kell azzal, hogy az FFP komplementtartalma miatt kezdetben átmeneti romlást okozhat. Az FFP helyett inkább a gyári, vírusbiztonságos C1 Inactivator (Behring) készítmény adható. DIC-ben elsődleges a kiváltó ok megszüntetése, a klinikai formáitól függően heparin, antithrombin-koncentrátum adása mellett a hiányzó alvadási faktorok FFP-vel történő pótlása is szükséges lehet. A legalább kétszeres volumenű plazmacsere-kezelésben vérzékenység alakulhat ki, melynek megelőzésére adható FFP (15 ml/tskg), bár korszerűbb eljárás az 5%-os humán albumin, intravénás immunglobulin (IVIG) és gyári alvadási faktorkoncentrátum adása.

FFP adása *kontraindikált* veleszületett vérzékenységben szenvedő beteg (haemophilia A, B, von Willebrand-betegség, egyéb izolált faktorhiány) esetén, ha gyári faktorkészítmény rendelkezésre áll, valamint plazmafehérje-allergia, cardialis decompensatio, pulmonalis oedema, keringés-túlterhelés kockázata, bizonyított IgA-hiány, jelentősebb vérzéssel nem járó, K-vitaminnal korrigálható coagulopathia esetén. FFP adása nem javasolt vértérfogat, fehérje, immunglobulin pótlására, kolloid ozmotikus nyomás befolyásolására, sebgyógyulás javítására, mesterséges táplálásra, neonatalis hyperviscositas szindróma kezelésére, vércsere esetén a szérumbilirubin csökkentésére, újszülöttkori sepsis kezelésére, valamint az FFP adása akkor is kerülendő, ha a beteg csak mosott készítményekkel transzfundálható. Ha van vírusmentesített gyári plazmakészítmény, FFP helyett azt kell alkalmazni.

Az FFP adását számos *mellékhatás, szövődmény* kísérheti. Ezek többek között: a fertőzés átvitele, az immunizáció, a pyrogen reakció, a hypervolaemia, a citrát-intoxikáció, a savasodás, TRALI, RDS (számos szerző a TRALI és az RDS között a hasonló klinikai kép miatt a kiváltó okok tekintetében sem tesz különbséget), allergia, anafilaxia, a

recipiens autoimmun betegségének aktiválódása. TA-GVHD kockázatnak kitett betegnek irradiált plazmát kell biztosítani.

Mindezek a szövődmények elkerülhetők, ha az FFP alkalmazására csak indokolt esetben kerül sor. Volumenpótlás, vérzés esetén krisztalloidokat, szintetikus oldatokat, FVIII-at mobilizáló gyógyszerkészítményt, gyári, vírusbiztonságos alvadási faktorkoncentrátumokat, illetve fehérjehiány esetén albumint, immunglobulin-hiány esetén immunglobulin-készítményeket kell előnyben részesíteni. A plazmakészítmények okozta kockázatokat tovább csökkenthetjük, ha FFP-alternatívaként rekombináns véralvadási faktorkészítményeket (Advate, NovoSeven, Kogenate FS, BeneFIX stb.), illetve, ahol lehetséges, az endotheliumból VIII-as faktort mobilizálni képes DDAVP-t (Octostim) alkalmazunk.

A különböző labilis vérkészítmények tárolási hőmérsékletét, lejárati idejét, alkalmazásuk indikációit a 7.3. táblázat foglalja össze.

Fagyasztott plazma

A fagyasztott plazma előállítása során a teljes vérből nyert plazmát a vérvételt követő 24 óra múlva fagyasztják le, mely így már hatóanyagként csak a stabil alvadási faktorokat, valamint albumint és immunglobulint tartalmaz. A fagyasztott plazma külföldön még ismert készítmény, de Magyarországon évek óta megszűnt a gyártása.

Folyékony plazma

A folyékony plazma albumint, immunglobulint tartalmazó készítmény. Magyarországon nem kerül előállításra. Albumin-, immunglobulin-pótlásra helyette gyári plazmakészítményeket kell választani.

Cryoprecipitatum

Az FFP-ből, a vérellátóban történő további feldolgozásával nyerik a cryoprecipitatumot, mely tartalmazza a VIII-as, a von Willebrand faktort, a fibrinogént, a XIII-as faktort, valamint a fibronektint. Egy egység cryoprecipitatum közel 100 IU FVIII-t és kb. 200 mg FI-t tartalmaz. A cryoprecipitatumot felhasználásig -25°C alatti hőmérsékleten tárolják, beadása felolvasztva, intravénásan, 8–12 óránként ismételve történhet. A magyar vérellátás ezt a készítményt már nem állítja elő.

7.3. táblázat. Vértérszítványok tárolási hőmérséklete, lejárat ideje, indikációi

Készítmény neve és kódja		Tárolási hő	Lejárat ideje	Indikáció
Teljes vér: 00 151		?	?	?
		(nem tárolják, 24 órán belül feldolgozzák)	(24 órán belül feldolgozzák)	(Komponens terápia!)
Helyreállított vér: 13 200		+ 4°C ± 2°C	Gyártástól szá- mított 24 óra	ÚHB, masszív transzfúzió, motoros szívűműtét
Vörösvérsejt-készítmények:				
Határreteg-szegényített, adenin- tartalmú oldatban reszuszpendált 4760		+ 4°C ± 2°C	35 nap	Hypoxiás tünetek, oxigéntranszport javítása, oxigénszállító kapacitás növelése, keringő vértér fogat helyreállítása, akut, krónikus anémia
Mosott	Adenintartalmú oldatban reszusz- pendált 29 160	+ 4°C ± 2°C	Gyártástól szá- mított 48 óra	Plazmafehérje-mentes készítmény IgA-hiány, plazmafehérje allergia, anafilaxia, anamnézisben NHLTR,
	Élettani sóoldatban reszuszpendált 29 150	+ 4°C ± 2°C	Gyártástól szá- mított 24 óra	nem csoportazonos (DE MINDIG KOMPATIBILIS!) vvs adásakor, PNH (?), intrauterin transzfúzió, fővércsoport-tévesztéses transzfúzió, ABO-inkompatibilis őssejt-transzplantáció
Leuko- redukált (szűrt)	5360 (egy egységnyi)	+ 4°C ± 2°C	35 nap	Fehérvérsejt-mentes készítmény NHLTR a transzfúziós anamnézisben, HLA-immunizáció megelőzése (transzplantá- cióra váró vagy azon átesett és/vagy tartós thrombocytopótlásra szoruló beteg), CMV-átvitel megelőzése, masszív transzfúzió (RDS megelőzése)
	5366-5369 (osztott)	+ 4°C ± 2°C	Osztástól szá- mítva 14 nap	
Szűrt-mosott	27 150 (élettani sóoldatban reszusz- pendált)	+ 4°C ± 2°C	Gyártástól szá- mított 24 óra	Szűrt és mosott vér indikációja egyaránt fennáll. A preferált eljárás az adenintartalmú oldatban való reszuszpendálás
	27 160 (adenintar- talmú oldatban reszuszpendált)	+ 4°C ± 2°C	Gyártástól szá- mított 48 óra	
	27 166-27 169 (osz- tott, adenintartalmú oldatban reszusz- pendált)	+ 4°C ± 2°C	Gyártástól szá- mított 48 óra	
Fagyasztott		- 30 °C	1 év, rekonstru- álást követően 24 óra	Plazmamentes, fehérvérsejt- és thrombocyt- szegényített készítmény Ritka vércsoport, autotranszfúzió
		- 196 °C	Évek, évtized, rekonstruálást követően 24 óra	

7.3. táblázat. Folytatás

Készítmény neve és kódja	Tárolási hő	Lejárat	Indikáció
Thrombocyta-készítmények:			
4 buffy coatból manuálisan, additív oldatban (19204)	+ 22 °C ± 2°C	5 nap: csakis vérellátóban, kiadva 6 óra	Thrombocytopenia, thrombocytopathia (részletesen lásd 9. és 10.1. fejezetben)
Leukoredukált 4 buffy coatból (szűrt) automatával, additív oldatban (19404)	+ 22 °C ± 2°C	5 nap: csakis vérellátóban, kiadva 6 óra	Thrombocytopenia, thrombocytopathia és szűrt minőségű készítmény igénye (lásd leukoredukált készítmény indikációját)
Aferezisből plazmában 10 egységes: 12 031, 12 131, 5 egységes: 12 431, 12 531, 12 631, 12 731 additív oldatban 10 egységes: 12 034, 12 134, 5 egységes: 12 434, 12 534, 12 634, 12 734	+ 22 °C ± 2°C	5 nap: csakis vérellátóban, kiadva 6 óra	Thrombocytopenia, thrombocytopathia és szűrt minőségű készítmény igénye (lásd leukoredukált készítmény indikációját) elsősorban: HLA- vagy thrombocytaszpecifikus antigénekkal szembeni immunizáció, immuneredetű thrombocyta refrakter állapot, HLA-kompatibilis/identikus thrombocyta igénye, hemopoetikus őssejt-transzplantációra váró vagy azon átesett beteg
Közegcserélt, élettani sóoldatban szuszpendált (mosott)	Előbbi thrombocyta készítmények, melynek utolsó számjegye 2-re változik	+ 22 °C ± 2°C	Előállításától számított 6 óra
Osztott (2 E-s). Csakis szűrt minőségű lehet	19 364, 19 374 Közegcserélten: 19362, 19372 Irradiálva: 39 364, 39 374, 39 362, 39 372	+ 22 °C ± 2°C	Kiadva 6 óra (a 19374 és a 39374 a vérellátóban 5 nap) (mosott: előállításától 6 órán belül)
Fagyasztott	13 031, 13 131 Autológ: 17 031, 17 131 Közegcserélve utolsó számjegy 2-re, irradiálva első számjegy 3-ra cserélődik	- 80, - 90 °C - 96 °C	2 év, rekonstrukciót követően 6 óra Évekig, rekonstrukciót követően 6 óra
Fehérvérsejt-készítmények:			
Aferezises granulocita koncentrátum 16411	+ 22 °C ± 2°C	24 óra, de célszerű az előállítását követő 6 órán belül transfundálni	Agranulocytosis (abszolút granulocytaszám $0,5 \times 10^9/l$ alatt) és Gram-negatív vagy pozitív kórokozók okozta sepsis és/vagy gombás fertőzés, mely 48 óra alatt nem reagál a széles spektrumú antibiotikus, antimikotikus kezelésre, a csontvelő-elégtelenség reverzibilis, a G-CSF, GM-CSF, valamint a nagy dózisú IVIG-kezelés hatástalan, granulocyta funkciózavar, krónikus granulomás betegség

7.3. táblázat. Folytatás

Készítmény neve és kódja	Tárolási hő	Lejáratási idő	Indikáció
Plazmakészítmények:			
Friss fagyasztott plazma			
Klinikai betegellátásra: 18 200 (soha nem transzfundált férfit donorok plazmája)	- 25 °C alatt	2 év	Adása csak alvadási laboratóriumi vizsgálatok (PI, APTI, TI, faktoraktivitás, AT-szint) eredményeinek ismeretében! FV, FXI hiány + vérzés, műtét, egyéb, nem izolált faktorhiány és gyári alvadási faktor koncentrátum nem áll rendelkezésre + vérzés, műtét, komplex véralvadási zavar, hígulós coagulopathia (ha APTI-, PI-megnyúlás 1,5–1,8-szoros, FI 1 g/l alatt, alvadási faktorszint 25% alatti), masszív transzfúzió, K-vitamin-hiány + vérzés, kumarinhatás felfüggesztése vérzés vagy sürgős műtét esetén, TTP, HUS – mérlegelendő antithrombinopathia, műtét vagy heparinkezelés hatástalansága esetén, ha nincs AT-koncentrátum, C1-észteráz inhibitorhiány, DIC, legalább kétszeres volumenű plazmacsere-kezelés
Gyári továbbfeldolgozásra: 18 200 vagy 18 600 (nődonor plazmája és/vagy ellenanyag és/vagy transzfundált donorok plazmája)	- 25 °C alatt	Feldolgozásig	Alvadási faktor-, albumin-, immunglobulin készítmények alapanyaga
Szűrt minőségű (leukoredukált) FFP: 18 300 (18 305: irreguláris vörösvérsejt-ellenanyag vizsgálat is történt)	- 25 °C alatt	2 év	FFP és leukoredukált készítmény együttes indikációjakor a 18 305-ös készítménykódú FFP: helyreállított vérhez, pl. vércsere esetén
Szűrt minőségű (leukoredukált), osztott, irradiált FFP: 38 306, 38 307, 38 308, 38 309: (donornál irreguláris vörösvérsejt ellenanyag-vizsgálat is történt)	- 25 °C alatt	2 év	Neonológiai ellátásra FFP indikációja esetén (egy donor plazmája maximum négy részre osztható) Ez a készítménytípus mindig irradiált is!
Szűrt minőségű (leukoredukált), irradiált FFP: 38 300	- 25 °C alatt	2 év	Leukoredukált és irradiált készítmény együttes indikációjakor
Irradiált készítmények:			
(Előbbi – legtöbbször szűrt minőségű – készítmények kódjának első számjegye 3-asra változik)	L. az adott készítmény típusnál	L. az adott készítménytípusnál, de a vörösvérsejt-készítményt a K ⁺ terhelés miatt mielőbb transzfundálni kell	TA-GVHD kivédésére: összejt-transzplantáció, veleszületett immundeficiencia, SCID, Wiskott–Aldrich-szindróma, szerzett immundeficiencia (lymphoma, leukaemia, ALL, szolid tumor, máj-, vesetranszplantáció, aplasticus anaemia kemoterápiájakor), intrauterin transzfúzió (ezen átesett újszülött vércsere transzfúziója), 1200 g alatti újszülött, granulocyt-transzfúzió, vérrokon (első-, másodfok) transzfúzió, HLA-identikus és/vagy keresett trombocytakészítmény

Fibrinragasztó

A fibrinragasztó egy új lehetőség a beavatkozások okozta vérzések kezelésére. Az autológ fibrinragasztó preoperatív is előállítható (hazai előállítású fibrinragasztó jelenleg nem érhető el). Előnye, hogy használatával a vírusfertőzés és a prionátvitel is elkerülhető. A készítmény biztonságát növeli, hogy a szokásos donorszűrőtesztet kiegészítik HIV, HBV, HCV nukleinsav amplifikációs tesztel (NAT). A fibrinragasztó *gyártása* 200–400 ml (1–2 egység) AB-s, humán, -30°C alá fagyasztott FFP-ből, annak $+37^{\circ}\text{C}$ -os vízfürdőben végzett felolvasztása után fibrinragasztót előállító automatával történik. A mintegy 16 ml hatóanyagot (cryoprecipitatum: koncentrált fibrinogén, FXIII, FVIII, VWF, fibronektin és kalcium jelenlétében a prothrombinból képződött thrombint) négy részre osztják. A hatóanyagok az alvadási kaskád utolsó szakaszát utánozzák: a thrombin és a fibronektin kalcium jelenlétében segíti a fibrinogén hatást, a fibrinképződést, a stabil coagulum kialakulását. Ha a termék fibrinogén tartalma nagyobb, nő a ragasztó mechanikai ereje, ha a thrombin mennyisége nagyobb, nő a fibrin-polimerizáció sebessége. A fibrinragasztó -30°C alatti hőmérsékleten 1 évig tárolható. Felolvasztása $+34$ – $+37^{\circ}\text{C}$ -on történik, majd speciális applikátorok (lineáris, illetve spray-szerű szóróvéggel) segítségével juttatható a vérző felületre. A fibrinragasztó használatának *előnye* a gyors véralvadás, a gyorsult sebgyógyulás, az angiogenesis elősegítése, a vérvesztés csökkentésével kevesebb a vörösvérsejt-transzfúzió igénye, véd a bakteriális fertőzések ellen, csökkenti a patogén-átviteli kockázatot, használatával elkerülhető az állati eredetű anyagokkal szembeni allergia. Felszívódása biológiai úton történik. Javasolt *alkalmazási területei*: szív, ér, mellkas, ideg, szem, fej-nyaki, plasztikai, helyreállító, baleseti sebészet, szövetillesztés, bronchopulmonalis fistulakezelés, máj, lép parenchyma-sérülés, kanülálás, éranastomosis-készítés.

Vírusinaktivált gyári, stabil vérkészítmények

Az illetékes nemzeti hatóságok engedélyével működő véradó állomásokról származó emberi plazmából (FFP), több ezer literes plazmapoolból a gyógyszergyárak vírusinaktivált, biztonságos, ismert hatóanyag-tartalmú plazmakészítményeket állítanak elő.

Albumin

A májban termelődő albumin a szervezet fontos *transzport fehérjéje*, zsírsavak, bilirubin, hormonok, számos

gyógyszer szállítója. Az albumin elektrosztatikus tulajdonsága révén az endothelium glycocalyxához kötődik, mintegy tömörítve azt, s így csökkentve a vaszkuláris permeabilitást. A neutrofil sejtek oxidatív szétrobbanását gátolva, a gyulladásos mediátorokat, szabadgyököket megkötve a gyulladásos válaszokat is csökkenti. Ismert az albumin anti-apoptotikus hatása is. A legjelentősebb extracelluláris antioxidáns, thiol-csoportjai révén fenntartja a plazma redox státuszát. Haemorrhagiás shockban javítja a mezenterialis mikrocirkulációt, a hemodinamikát. Enyhén antitrombotikus és antikoaguláns hatású. Az albuminkoncentráció 10 g/l-es csökkenése a halálos esélyét 1,5-szeresére, a morbiditást 2-szeresére növeli. Biológiai felezési ideje 18–20 nap. Szintje jelentősen csökken trauma, sepsis, égésbetegség, fertőzés, sugárkezelés, acidosis, alkohol, elégtelen táplálkozás hatására. Óránként a plazmaalbumin 5%-a jut az interstitiumba (transzkapilláris áramlással), majd vissza az intravaszkuláris térbe (limfatikus keringéssel). Az agyszövet capillarisai a fehérjékre nézve impermeábilisek. A májban az albumin szabadon jut át a capillarisfalon. Normális capillaris permeabilitás esetén az albumin lassan hagyja el az érpályát (90%-a 2 óra múlva is intravaszkulárisan található). Capillaris endothelkárosodáskor a capillaris permeabilitás fokozódása miatt (nagy műtét, trauma, égés, tumor, sepsis, distribúciós shock) generalizált oedemát eredményezve jelentős mennyiségű folyadék és albumin kerülhet az interstitialis térbe. További folyadékbevitellel nő az interstitialis folyadék mennyisége is, melyet tovább emel az interstitiumban megjelenő albumin, mely az intracellularis térből folyadékot von el, ezzel cellularis exsiccosis veszélyét is okozva. A 25 g/l alatti albuminkoncentráció a mortalitás független prediktora.

Az albuminkészítmények gyógyszergyárakban sokezer donoros plazmapoolból kerülnek *előállításra*. Tisztított, nagy fehérjertartalmú (az összfehérje 95%-a albumin), fizikai és kémiai kombinált módszerrel patogénredukált, vírusbiztonságos készítmények. Kétféle koncentrációját állítják elő. Az 5%-os, izoonkotikus albumin beadásakor a keringő térfogat a beadott albumin mennyiségével nő. A 20%-os, hiperonkotikus albumin 100 ml-ének beadása 400 ml keringő térfogat emelkedéshez vezet. Száraz, fénytől védett helyen, $+2$ – $+8^{\circ}\text{C}$ -on tárolható. A beadás előtt mindig ellenőrizni kell a lejárati idejét (általában 3 év). Beadás intravénásan történik. Nagy a vízkötő kapacitása (1 g albumin 18 ml vizet köt), és relatíve hosszú (normális capillaris permeabilitás esetén 4 óra) az intravaszkuláris tartózkodási ideje, így megbízható volumenexpander, az intravaszkuláris kolloid ozmotikus nyomás 80%-át biztosítja. Túladagolás esetén interstitialis oedemát okozhat.

Az albuminkészítmény nem tekinthető táplálékforrásnak (alacsony a triptofán-, metionin-, izoleucinszintje,

lassú a metabolizációja). Költség/kalória tekintetében a legdrágább tápanyag. Hypalbuminaemiás, kritikus állapotú betegnél az albumininfúzió klinikailag jó hatású, de a kórfolyást gyakorlatilag nem befolyásolja. Cirrhosis hepatitisban a portalis hypertensio miatt lényegesen nem befolyásolja az ascitest és az oedemát. Dehidrációban a 20%-os albumin cellularis exsiccosis okoz.

Az albumin indikációs területének behatárolását segítik a SAFE-, illetve az Albios-tanulmányok. 2004-es ausztráliai és új-zélandi, nagyszámú, prospektív vizsgálat (SAFE: Saline versus Albumin Fluid Evaluation) szerint az albumin adása előnyös septicus betegek kezelésekor, ill. cirrhosis, súlyos hypalbuminaemia, égésbetegség esetén elismert az indikációja. Koponyasérülteknél viszont hátrányosnak találták az albumin adását. Ascites miatt végzett nagy volumenű paracentesisben (legalább 4 liter) a fehérjepótlás egyértelműen elfogadott (spontán bakteriális peritonitis esetén is). Bakteriális peritonitis kezelésében is hasznosnak tűnik az albumin alkalmazása (csökkenteni képes a veseelégtelenség kialakulását). A hepatorenális szindróma kezelésében is jelentős szerepe lehet az albuminnak (a vasoconstrictorok mellett). A 2014-es ALBIOS (Albumin Italian Outcome Sepsis) tanulmány szerint a nagyon súlyos állapotú betegekben célszerű az albuminszintet 30 g/l felett tartani.

A humán albuminkészítmény *indikációja* az intravaszkuláris kolloid ozmotikus nyomás emelése (nephrogen, hepatogen oedema, cirrhosis, nagy volumenű ascites lebocsátásakor, hepatorenális szindróma), ekkor 20%-os albumint és diuretikumot adnak. Cél, hogy a szérum albuminszintje elérje a 30 g/l-t. Súlyos betegséget vagy sérülést követő fehérjeháztartási zavar esetén, amikor a májkárosodás az albuminképződés csökkenését okozná, adható a 20%-os albumin. Tüdő-, agyoedema kezelésekor (az albuminhoz mellékelt gyógyszerügyi tájékoztató szerint adható, bár a klinikai gyakorlat agyoedemában kimondottan ellenzi az albumin használatát, mivel az agyoedemát fokozza) a 20%-os albumin diuretikummal együtt használható. Csak nagyon indokolt esetben, mert RDS-kockázattal járhat, mivel súlyosbíthatja a shock-tüdőt. A bevitt albumin kétharmada ugyanis kijut az extravasalis térbe, és csökkenti a pulmonalis oedema mobilizációját. Égésbetegségben jelentős a protein-, nátrium-, volumencsökkenés. Az égést követő első négy napban a sebeken keresztül a plazma albumintartalmának kb. kétszerese elvész, így mielőbb szükséges a 20%-os albumin adása (csecsemőknél 12, kétéves korig 18, gyermekkorban 24 órán belül). Az égés első 24 órájában a beadott krisztalloidok mennyisége még az albumin többszöröse kell, hogy legyen, ezt követően azonban már inkább az albumin adandó a betegnek a testfelület 50%-át meghaladó égés esetén. Súlyos, diuretikus terápiára nem rea-

gáló nephrosis szindrómában, kifejezett oedemával járó esetekben az elveszett albumin pótlására 20%-os albumin javasolható.

Akut volumenpótlásra, hemodinamikai reguláció biztosítására, vértér fogat fenntartására, ha a krisztalloid, a szintetikus volumen expander beadott dózisa elérte a felső határt, vagy a szintetikus kolloid adása kontraindikált, akkor az 5%-os albumin adható. Várandósaknál, szoptatás alatt, valamint gyermekeknél a szintetikus kolloidok helyett ugyancsak az 5%-os albumininfúziót kell alkalmazni. A volumennövelő hatás kb. 48 órán át tart. Kritikus esetben az albuminoldat alkalmazásának nincs mennyiségi korlátja, ha egyidejűleg a vörösvérsejt-, thrombocyta- és alvadási faktorpótlás szakszerűen biztosított. A kezelés alatt rendszeresen ellenőrizendő a beteg folyadék- és elektrolit-anyagcseréje. A kardiovaszkuláris állapottól függően lehetséges a gyors vagy nagy nyomású albumininfúzió alkalmazása. Akut vérvesztés terápiájának részeként, ha közel 30–35%-os a keringő térfogat elvesztése, 5%-os humán albumin adható a krisztalloidok, a kolloid oldatok adása és a vörösvérsejt-transzfúzió mellett, de hangsúlyozva, hogy akut vérzés, trauma esetén a folyadékreszuszcitációt elsődlegesen krisztalloid oldatokkal kell elvégezni. Ha a vérkészítmények elérhetősége kétsésemes, elsősorban a szintetikus kolloidok adása javasolt. Intenzív terápiás aferezisekben és HUS-ban a hemodialízis kezelésekor a fehérjepótlás 5%-os albuminnal történik. Májelégtelenségben az onkotikus deficit megszüntetésére, a bilirubin megkötésére, valamint súlyos fehérjevesztéses állapotokban (ileus, peritonitis, necrotizáló pancreatitis, malnutritio, májcirrhosis, exfoliatív dermatitis), 5%-os albumin javasolható. Az albumin adása javasolt májtranszplantáció során is a jelentős oedema és hypalbuminaemia kialakulása miatt. Az újszülött- és gyermekellátásban az ÚHB okozta hydrops foetalisban végzett intrauterin transfúzió, az icterus gravis miatti teljes vércsere esetén a szabad bilirubin megkötésére, illetve súlyos haemolysisben a bilirubin-kimosás növelésére, polycythaemiában, hyperviscositas esetén a részleges vércsere mellett, valamint hypoproteinaemiában a parenteralis táplálás részeként az 5%-os albumin választandó. Szívsebészeti beavatkozások esetén a CPB pumpa feltöltéséhez elsősorban krisztalloidok, másodsorban kolloidok használhatók, a cardialis cachexia kezelésére 20%-os, a haemodinamikai reguláció biztosítására, az onkotikus nyomás fenntartására 5%-os albumin alkalmazható.

Tilos albumint adni hypertonia-betegségben, szívelégtelenség, keringés túlterhelés kockázata, akut veseelégtelenség esetén. A cellularis exsiccosis kialakulásának fokozott kockázata miatt tilos 20%-os albumint adni dehidrációban, nagyfokú vérvesztésben, traumás shockban.

Albumin adásakor előfordulhatnak keringési reakciók (vérnyomáscsökkenés, pulzusszám-emelkedés), melyek inkább az alapbetegségekre vezethetők vissza (pl. a Guillain-Barre-szindrómában: az alapbetegség vegetatív instabilitással jár), valamint a készítmény kalciumkötése miatt kalciumszint-csökkenés is kialakulhat. Albumin-túladagoláskor (több mint 1 g/tskg dózis, a 20%-os albuminból a megengedett 300 ml feletti adáskor) légzési elégtelenség (RDS-t kiváltva), pH-csökkenés, hypernatraemia következhet be.

Az albumint infúzió formájában kell beadni. Felnőtteknél az izoonkotikus, 5%-os albuminból naponta maximum 1000–1500 ml adható, 60–80 csepp/perc (esetenként 16–18 ml/perc) sebességgel. A hiperonkotikus, 20%-os albumin maximum 200–300 ml/nap térfogatban, 20 csepp/perc (1 ml/perc) sebességgel infundálható. Gyermek kezelésekor bármelyik típusú albuminoldatból arányosan kevesebbet és lassabban szabad adni. A készítmény beadása előtt a készítmény típusát (izo-, hiperonkotikus, térfogat), lejárati idejét, az oldat tisztaságát ellenőrizni kell. Csak a nem lejáratos, tiszta oldat infundálható.

Az albumin adása lényegesen kevesebb komplikációval jár, mint a sokkal veszélyesebb FFP adása, bár egyes vélemények (Cochrane-csoport 1998) szerint az albumin növeli a mortalitást, de ennek bizonyításához homogén, randomizált, nagyszámú, albuminnal kezelt betegcsoportok vizsgálatára volna szükség, mely a csoport elemzéseiben szereplő irodalmakban nem található meg. Az időben egymás után következő vagy az egymás melletti tényezők között nem feltétlen van oki összefüggés, az csak az összes körülmény elemzése alapján igazolható. Ezek nélkül téves következtetések vonhatók le akár pl. az albuminkezeléssel kapcsolatban is, mint ahogy ezt a SAFE- és ALBIOS-tanulmányok alá is támasztották, és az albumin felhasználás a megfelelő indokoltaságú területeken szakmailag is létjogosultságot nyert.

Immunglobulin-készítmények

Az immunglobulin-készítmények több ezer donor poolozott plazmájából gyógyszerigyárakban előállított, ellenanyag-tartalmú, patogénredukált készítmények. Az antitestek specifikása alapján polivalens vagy monovalens immunglobulin-készítményeket tudnak gyártani. A polivalens immunglobulin-készítmények az adott népességben előforduló gyakori antigének (kórokozók, vércsoport antigének) elleni ellenanyagokat (IgG, IgM, IgA) különböző titerben tartalmazzák. Intramuscularisan adhatók be, a tisztított készítmények intravénásan (IVIG) is alkalmazhatók. A monovalens (hyperimmun) immunglobulin-ké-

szítményeket reconvalescens betegektől vagy immunizált donoroktól plazmaferézissel nyert plazmából állítják elő. A készítmény nagy titerben tartalmazza a kérdéses ellenanyagot. A tisztított változatok intravénásan is alkalmazhatók, a kevésbé tisztítottak beadása csak intramuscularisan történhet.

Monovalens immunglobulin-készítmények

Anti-D-IgG

Az anti-D-IgG-t az Rh(D)-re immunizálódott nőbetegek vagy az Rh(D)-pozitív vörösvérsejtekkel immunizált férfiak plazmaferézissel nyert plazmájából gyógyszerigyárakban állítják elő. A vírusbiztonságot kombinált vírusinaktiválási eljárással érik el. Az anti-D-IgG úgy akadályozza meg az Rh(D)-izoimmunizáció kialakulását, hogy az Rh(D)-pozitív vörösvérsejtekre kötődve, direkt Coombs-pozitívvá teszi őket, s az így fedetté vált sejtek a lépben hemolizálódnak, még mielőtt az immunrendszer felismerné őket. 300 µg anti-D IgG 15 ml Rh(D)-pozitív vörösvérsejt immunizáló hatását képes kivédeni. A készítményt az Rh(D)-pozitív vörösvérsejtekkel történő kontaminációt követő 72 órán belül intramuscularisan kell beadni az Rh(D)-immunizációra potenciálisan veszélyeztetett személynek. A hatóanyagot tartalmazó ampullákat $+4 \pm 2$ °C-on kell tárolni. Beadás előtt a készítmény típusát, lejárati idejét, hatóanyag mennyiségét, az oldat tisztaságát ellenőrizni kell. Az ampullák tartalmát nem lehet osztani.

Az anti-D-IgG-t elsősorban a szülészeti gyakorlatban alkalmazzák az Rh(D) izoimmunizáció megelőzésére. Az injekciót minden Rh(D)-negatív anyának be kell adni, ha a magzata nem Rh(D)-negatív, vagyis, ha a magzati vörösvérsejt Rh(D)-antigénje nem ismert (abortuszok), ha a magzat Rh(D)-pozitív, vagy ha a magzat Rh(D)-variáns (partialis D, weak D). A további Rh(D)-immunizáció csökkentése érdekében az anti-D-IgG az előzetesen már immunizálódott, anti-D-ellenanyaggal már rendelkező Rh(D)-negatív nőknek is beadható. Ugyancsak szükséges az anti-D-IgG beadása, ha az anya Rh(D)-variáns. A 12. várandóssági hét előtt bármilyen beavatkozás után 72 órán belül intramuszkulárisan 50 µg, a 12. várandóssági hét után 300 µg (pl. abortus, amniocentesis, hasi trauma, szülés esetén), ikerszülés esetén 600 µg anti-D-IgG-t kell adni. Azon országokban, ahol titrlják az anyai keringésbe került magzati vörösvérsejtek mennyiségét, az anti-D-IgG dózisát a magzati vörösvérsejtekhez számítják.

Az anti-D-IgG alkalmazása bizonyos transzfuziológiai események kapcsán is bekövetkezhet. A gesztációs korban levő Rh(D)-negatív nőbetegnél történő téves, Rh(D)-pozitív vörösvérsejt transzfúziója esetén az Rh(D)-pozitív

vér transzfúzióját meg kell szakítani, és az anti-D-IgG-t megfelelő dózisban be kell adni. Anti-D-IgG beadása nélkül az Rh(D)-pozitív vörösvérsejtek a responder szervezetben immunválaszt váltanak ki, mely révén a recipiens által termelt anti-D-ellenanyag a transzfundált Rh(D)-pozitív donor vörösvérsejtek elhúzódó haemolysisét okozza. 30–40 ml-nél nagyobb mennyiségű Rh(D)-pozitív vörösvérsejt vagy férfi recipiens esetén az anti-D-IgG beadása nem szükséges, sőt a beadott anti-D-IgG a transzfundált vörösvérsejtekre kötődve azok azonnali, extravascularis haemolysisét okozná. Thrombocyt-transzfúziók után anti-D-IgG-t csak akkor kell adni, ha a recipiens Rh(D)-negatív leánygyermek vagy szülőképes korú nő, és csak Rh(D)-pozitív thrombocyt áll rendelkezésre. Ha a transzfundált Rh(D)-pozitív thrombocyt mennyisége kevesebb, mint 10 egység: 250 µg, ha több, mint 10 egység: 500 µg anti-D IgG-t kell 72 órán belül intramuscularisan beadni a betegnek.

Tetanusz-IgG

A monovalens, tetanusz ellenanyagot tartalmazó immunglobulin-készítmény akkor alkalmazható, ha a sérült beteg nem részesült aktív tetanuszimmunizációban, illetve, ha a tetanuszterápia vált szükségessé. A magyar polivalens immunglobulin-készítmény, a Humaglobin nagy mennyiségben tartalmazza a tetanusz-ellenanyagot, így a Humaglobin tetanuszterápiára is alkalmazható.

Hepatitis B vírus elleni immunglobulin-készítmények

Hepatitis B vírussal történő kontaminációt követően 72 órán belül (majd 4 hét múlva ismételve) alkalmazható a hepatitis B vírus elleni ellenanyagot tartalmazó, intramuscularisan beadható Aunatív vagy az intravénásan is injektálható Hepatect nevű készítmény. Ugyancsak adható a vertikális (HBV pozitív anya csecsemőjének védelmére) és a horizontális transzmisszió megelőzésére. Az immunglobulin dózisa intramuscularisan 0,1 ml/tskg, az intravénásan alkalmazhatóé 0,12–0,2 ml/tskg.

Varicella/zooster elleni IgG

Az immunszupprimált betegnek (pl. gyermekhematológiai osztály) vagy a várandósság utolsó napjaiban levő nőnek varicellával történő kontaminációját követően 1 ml/tskg dózisban, 72 órán belül Varicella/zooster elleni IgG-t tartalmazó injekciót (pl. Varitect) kell adni. A készítményt övsömör kezelésére az 1. és 3. napon, 2 ml/tskg dózisban adják.

Cytomegalovírus (CMV) elleni IgG

Immunszupprimált betegek (szerv-, őssejt-transzplantációs, hematoonkológiai osztályok) CMV-vel történt kon-

taminációját követően mielőbb (maximum 72 órán belül) CMV elleni antitestet tartalmazó immunglobulin-készítményt (Humaglobin, Cytotect) kell beadni. A Humaglobin készítmény a magyar donorok nagymértékű CMV-átfertőzöttsége miatt különösen nagy titerben tartalmazza a CMV-elleni IgG-t. Ha a CMV-negatív vagy -pozitív beteg CMV-pozitív donortól kap transzplantátumot, 2 hetente, 5 alkalommal 1–2 ml/tskg anti-CMV-IgG adandó. CMV-profilaxisra 3 hetente 1 ml/tskg, kezelésre a tünetek fennállásáig másnaponta 2 ml/tskg dózist kell számítani.

Egyéb immunglobulin-készítmények

Kullancs encephalitis elleni IgG (FSME-bulin) a kullancs-csípést követően, encephalitis megelőzésére 0,1 ml/tskg dózisban intramuscularisan alkalmazható. Oltatlan csecsemők pertussis megbetegedése esetén pertussis elleni IgG (Perbulin), rabies kockázata esetén rabies immunglobulin (RIG, 1x20 IU/tskg) adható.

Polivalens immunglobulin-készítmények

Intravénás immun-gammaglobulin (IVIG, IVGG) terápia

Az IVIG-kezelés a polivalens immunglobulin készítmények intravénás beadását jelenti. Akkor indokolt, ha a beteg IgG-szintje kevesebb, mint 500 mg/dl, s a terápia akkor hatékony, ha a beteg IgG-értéke e fölé nő. A ma használt készítmények biológiai félféletideje 14–21 nap (ugyanannyi, mint az élő szervezetben levőé), egyaránt rendelkeznek antitoxikus, antiinfekciós hatással. A készítmények + 4 °C-on tárolhatók.

Az IVIG-kezelés számos betegségben *alkalmazható gyógymód*, de általában nem önmagában, hanem további kiegészítő kezelések (pl. antibiotikum, antimikotikum, plazmaferezis, stb.) révén hatékony. Az IVIG-kezelés rendkívül költséges, de ha az adott betegségben bizonyított az eredményessége, akkor adását már a betegség korai stádiumában (a legjobb eredmény a sepsis első 8 órájában megkezdett kezeléstől várható) el kell kezdeni, így várható tőle a terápia sikere. A későn kezdett IVIG-terápia nem elég hatékony (pl. sepsisben), csak az osztály költségeit növelheti. A súlyos fertőzésekben a beteg immunglobulinszintje jelentősen csökkent, mely a septicus sokkos betegek halálozási arányát növeli. Ezen mortalitás csökkenthető IgM-dúsított IVIG-készítményekkel. Az IgM a fagocitózist, a neutrofilek baktericid aktivitását, a komplementaktivációt és a toxinok neutralizációját sokkal jobban serkenti, mint az IgG.

IVIG-terápia indokolt:

- Primer vagy szekunder antitesthiányos szindrómákban: agammaglobulinaemia, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 szelektív hiánya, ataxia teleangiectasia, újszülöttek

elhúzódó átmeneti hypogammaglobulinaemiája, immunszuppresszív kezelés hatása, symptomaticus AIDS, monoclonalis gammopathiák, immunglobulinok elvesztése, égés, politraumatizáció.

- Passzív immunizáció (bakteriális, vírusos betegség) esetén
- Súlyos sepsisben és septicus shockban (antibiotikumokkal együtt), s mivel a sepsis nem egy homogén betegség, célszerű az IVIG-kezelésre leginkább alkalmas alcsoportokat megnevezni (Molnár Zs., Nierhaus A., Esen F.: Immunglobulinok szepszisben – milyen betegeknek használn leginkább. *Foc. Med.* 2014. XVI. 1. 3-7. alapján):
 - sebészeti betegek hasüregi ferőzései (peritonitis), valószínűleg Gram-negatív baktériumfertőzések
 - meningococcus-sepsis
 - toxikus sokk-szindróma (*Streptococcus*, *Staphylococcus* esetén),
 - lépteltávolítás utáni elhatalmasodó fertőzés
 - necrotic fascitis
- Autoimmun megbetegedésekben: SLE, haemophagocytosis-syndroma, rheumatoid arthritis, Bechterew-kór, Still-betegség, polyarteritis nodosa, AIHA, ITP, myasthenia gravis, epilepsia (IgG2-hiány), West és Lennox–Gastaut-syndroma, Chauffard–Ramon-syndroma, Guillain–Barre-syndroma. Autoantitestek patogenitásának igazolásakor: thyreoglobulin-, acetylcholine-, DNS-, intrinsic faktorelles antitestek, chronicus demyelinisatiós polyradiculoneuropathiás gyulladás, antineutrophil cytoplasm-ellenes antitest (ANCA), szerzett von Willebrand-kór, primer antifoszfolipid syndroma (lupus anticoagulans).
- További indikációs területek: pure red cell aplasia, sarlósejtes aplasticus crisis, különböző cytopathiák, leukae-miák, neutropenia, heparin indukálta thrombocytope-nia (HIT), acut myocarditis, Kawasaki-kór (mucocutan lymph node syndrome), felnőttkori Kawasaki-syndroma terápiája, pyoderma gangrenosum, pneumonia, Crohn-betegség, colitis ulcerosa, IgA-nephropathia, Henoch–Schönlein-syndroma, Basedow-ophthalmo-pathia, szerzett autoimmun polyendocrinopathia syndroma, amyloidosis kezelése.

Ez a sokféle betegség, melynek kezelésében szóba jön az IVIG-terápia, megerősíti, hogy az IVIG nem csak önmagában, hanem más kiegészítő kezelésekkel együtt hatásos. Az IVIG-kezelés specifikus és aspecifikus módon fejti ki hatását. *Specifikus módon* úgy hat, hogy a fertőző ágenssel szemben ellenanyagokat tartalmaz, reakcióba lép baktérium epitópokkal s gátolja a baktériumok proliferációját (bakteriosztatikus hatás), kapcsolódik a kerin-

gésben levő toxinokkal (antitoxikus hatás), opszonizáció és fagocita-funkció fokozása révén segíti a baktérium eltávolítást, megköti a patogén-autoantitesteket (idiotípus-antiidiotípus reakciók), csökkenti szintézisüket, megköti a keresztreagáló antigéneket. *Nem specifikus hatásai* révén többek közt blokkolja az Fc-receptorokat (a thrombocytákét is), a fagociták receptorához kapcsolódva blokkolja a RES-t, csökkenti a citokingének transzkripció-ját (down reguláció), korrigálja az IgG-alcsoport-, -csoport-hiányt, aktiválja a szuppresszor aktivitású sejteket, anti-CD5-antitesteket tartalmaz, zavarja az antigén-prezentációt, csökkenti a szuper antigénné válás lehetőségét, fokozza az NK (natural killer) sejtek aktivitását, down regulálja az aktivált monocyta-makrofág rendszert, az aktivált komplementfaktorok fokozott clearance-ét eredményezi, s megváltoztatja a keringő immunkomplexek szolubilitásának jellegét.

IgM-mel dúított polivalens immunglobulin-készítmények különösen a sepsis korai szakában hatásosak, de nem önmagukban, hanem megfelelő antibiotikumokkal együtt. Az IgM a baktérium falához tapadva megváltoztatja a baktérium sejthártya tulajdonságát, ezzel könnyebbé teszi az antibiotikum behatolását a baktériumba, valamint megköti, neutralizálja az exotoxinokat és az elpusztuló baktériumokból kiszabaduló endotoxinokat, továbbá hatékonyan fokozza a baktériumok fagocitózist, lízist.

IVIG-kezelés megkezdése előtt ellenőrizni kell a beadandó készítmény típusát, dózisát, lejáratát, az oldat színét, áttetszőségét, lepedékmentességét. A beadás előtt +37 °C-ra kell melegíteni, szükség esetén oldani, hígítani kell a készítményt, majd fecskendővel, cseppinfúzióban vagy motoros fecskendővel lehet injektálni. Az IVIG-terápia mindig lassan, 30–45 perc alatt cseppinfúzióban történhet. Az IVIG okozta esetleges súlyos szövődmények miatt a beteget nem lehet magára hagyni, a kezelés teljes ideje alatt figyelni kell.

A profilaktikus IVIG-alkalmazás dózisa 200 mg/tskg kéthetente vagy 400 mg/tskg négyhetente. Terápiás jelleggel általában az 1. és a 2. napon 800 mg/tskg, a 3–5. napon 200–400 mg/tskg immunglobulint kell adni, majd 21–30 nap múlva a kezelés megismételhető. Az IVIG-kezelés előtt, majd az azt követő fél év múlva célszerű a beteg virológiai státuszának (HIV, HBV, HCV) vizsgálata. Az esetlegesen bekövetkező szerokonverziót az Országos Vérellátó Szolgáltatnak, illetve a készítmény gyártójának kell jelenteni.

Az IVIG-kezelés súlyos szövődményeket okozhat. A korai anafilaxiás reakció (arcpír, verejtékezés, légszomj, tachycardia, mellkasi nyomás, shock) néhány ml beadása után azonnal jelentkezhet. Oka nem ismert, elsősorban antitesthiányos betegeknél fordul elő. Nagyobb mennyi-

ségű IVIG-terápia után előfordulhat késői anafilaxiás reakció is (pl. konzerválószerrel szembeni érzékenység esetén). Ekkor az általános tünetektől (arcpír, láz, izomfájdalom, hátfájás, émelygés, hányás, hidegrázás stb.) kezdve shock is kialakulhat. Az anafilaxiás reakció oka az antigénfeleslegben kialakuló keringő immunkomplex-képződés, komplementaktiválódás, de IgE-ellenes antitest képződése is lehet. IgA-hiányos betegek IVIG-kezelésekor is kialakulhat az anafilaxiás reakció, melynek okai az IgA ellen képződő IgG és IgE típusú antitestek. Immunglobulin-készítmény túl gyors infúziójakor a vago-vasalis reakció része lehet a fellépő fejfájás, hányás, hasmenés, láz, de mindennek oka lehet a készítményt szennyező fehérje is. A polivalens készítmények tartalmaznak vörösvérsejt-ellenes antitesteket is, melyek ritkán DAT-pozitivitást, immunhaemolysist eredményezhetnek. Az immunglobulint stabilizáló sucrose a recipiensben hyperosmolaritást, osmoticus nephrosist okozhat. A kialakuló hyperviscositas keringési zavarhoz, thromboemboliához (mélyvénás thrombosis, pulmonalis embolia, stroke) vezethet.

IVIG-kezelésre alkalmazható hazai polivalens, vírusmentesített immunglobulin-készítmény a Humaglobin. Összfehérje-mennyisége 50 mg/ml, 15–15 mg/ml glicint és glükózt tartalmaz, pH-ja 6,4–7,2. A fehérjetartalom legalább 95%-a immunglobulin, melynek legalább 99%-a IgG, valamennyi IgG-alosztállyal. IgA-tartalma legfeljebb 50 µg/ml. Nincs benne IgM, IgE, konzerválószer, IgG-aggregátumok. Nem aktiválja sem a komplementrendszert, sem a véralvadási faktorokat. Általában 100 mg/tskg IgG a szérum IgG-szintjét 200–250 mg/dl-rel növeli. +4 °C-on a gyár által megadott lejárati ideig tárolható. A készítmény 5%-os koncentrációban 10, 20, 50 és 100 ml-es kiszerelésben szerezhető be.

A Humaglobin *alkalmazható* primer antitesthiányos állapotokban (agamma-, hypogamma-globulinaemia, nemhez kötött agammaglobulinaemia, súlyos kombinált immunhiány, változó immundeficiencia, IgG-alosztályhiányok, Wiskott–Aldrich-syndroma, ataxia teleangiectasia, súlyos fertőzésekkel társult átmeneti immundeficiencia), HIV-fertőzött betegek kezelésére, szekunder antitesthiányos állapotokban (ALL, AML, Hodgkin, non-Hodgkin lymphomák, plasmocytoma, myeloma multiplex, intenzív kemoterápia), allogén őssejt-transzplantációt követő immunhiányban, kora-, újszülöttkori sepsisben, fehérjevesztéses állapotokban (kiterjedt égés, műtét, terápiás plazmaferézis kapcsán kialakuló immunhiány), immunkomplex és autoimmun betegségekben (ITP, Guillain–Barre-syndroma, autoimmun neutropenia, AIHA, NAIT, PTP, polymyositis, gyermekkori systemás rheumatoid arthritis, Kawasaki-betegség, myasthenia gravis, multifocalis motoros neuropathia), vírusfertőzések meg-

előzésében (CMV, HAV, kanyaró, bárányhimlő), tetanusz megelőzésére, kezelésére, rezisztens gyermekkori epilepsziabetegségben (Lennox–Gastout- és West-syndroma), és a Humaglobin különösen hatékony az immun eredetű habituális abortus kezelésében.

Humaglobin gyors *beadásakor előfordulhat* láz, hidegrázás, hypotonia, ritkán átmeneti fejfájás, rossz közérzet, gyengeség, hányinger, mellkasi szorító érzés, normális pulzus mellett szívdobogásérzés, nehézlégzés. A panaszok a cseppszám csökkentésével megszüntethetők. IgA-hiányos betegnél allergia, anafilaxia következhet be. Az immunglobulint stabilizáló sucrose a vesebeteg recipiensben hyperosmolaritást, osmoticus nephrosist hozhat létre. Időseknél, szívbetegekben hyperviscositas is kialakulhat, következményes akut keringési zavarokkal, thromboemboliával (mélyvénás thrombosis, stroke, pulmonalis embolia). Emberi immunglobulinra való túlérzékenység esetén adása kontraindikált. Humaglobin-terápia után aktív védőoltás csak 12 hét múlva alkalmazható.

A Humaglobin beadása a liofilizátum +37 °C-ra történő felmelegítése, a mellé adott oldószerrel történő feloldása, makroszkópos ellenőrzése után, intravénás infúzióban történik. Szükség esetén élettani sóoldattal 4–5-szörösére hígítható. Csak az átlátszó vagy maximum az enyhén opálos, aggregátumot nem tartalmazó oldat adható be. 0,01–0,02 ml/perc/tskg vagy 1 ml/perc sebességgel adagolható, mely fokozatosan növelhető 2–3 ml/percre. A mellékhatások a lassú beadással elkerülhetőek.

Alvadási faktor koncentrátumok

A gyógyszergyárakban emberi plazmából (FFP), több ezer literes plazmapoolból vírusinaktivált alvadási faktor készítményeket (plazma eredetű faktorkészítmények) állítanak elő. (A rekombináns készítményeket lásd a 13. fejezetben). Az alvadási faktor koncentrátumok intravénásan alkalmazható, speciális vérzéscsillapító, erősen tisztított, liofilizált szerek (nem tartalmaznak konzerválószer, albumint). Faktortartalmuk fajlagos aktivitása (1 mg fehérjetartalomra eső FVIII-, illetve FIX-aktivitás) alapján léteznek közepes (kisebb, mint 50 IU/ml), nagy (50–100 IU/ml) és ultra nagy (több mint 1000 IU/ml) tisztaságú faktorkoncentrátumok. *Előnyük* a magas és pontosan ismert faktoraktivitás, a biztonságos alkalmazás, valamint, hogy alkalmazásuk kapcsán ritkán fordulnak elő mellékhatások. A vírusbiztonságot a donorok előzetes fertőző ágens kivizsgálásán túl a vírusinaktivált végtér-mék PCR-technikával történő HBV-, HCV-, HIV-ellenőrzése jelenti. A vírusinaktiválás során kombinálják a fizikai és a kémiai módszereket, ezzel a vírusátvitel rizikójának veszélye csaknem teljes valószínűséggel kizárható. Az eddig még ismeretlen ágensek miatt azonban nincs 100%-os

biztonság. Az alvadási faktor készítményeket $+4 \pm 2$ °C-on kell tárolni. Ma már arra is van lehetőség, hogy bizonyos készítményeket $+22$ °C-os szobahőmérsékleten tároljanak. Ez a haemophiliás beteg számára jóval nagyobb szabadságot biztosít: faktorkészítményét magával viheti, akár külföldre is elutazhat. A hatóanyag bomlása miatt arra mindig figyelni kell, hogy a feloldott készítményt három órán belül fel kell használni!

Az alvadási faktorkészítményeket hazánkban elsősorban veleszületett vérzékenységben szenvedők kezelésére alkalmazzák, de a szerzett vérzékenységek kezelésére is ugyanezen készítmények használhatók. A *beadandó alvadási faktor* mennyiségét, adagolási ütemét a pótlandó alvadási faktor mennyisége és felezési ideje határozza meg. *Terápiás (on demand) felhasználás* esetén labilis faktor hiányakor (pl. FVIII pótlásakor) a kívánt faktorszint-emelkedést (szükséges faktorszint és a beteg aktuális faktorszint-különbsége) be kell szorozni a beteg testsúlykilogrammjaival és osztani kettővel (mivel pl. 1 IU FVIII-koncentrátum 2%-os FVIII:C-emelkedést okoz) s ezt kell 8–12 óránként ismételni a vérzés megszűntéig, a sebgyógyulás végéig. A von Willebrand-betegség kezelése, szupportációja a von Willebrand-betegség típusától függ, de az általánosságban javasolható dózis a FVIII-ra vonatkoztatott 20–40 IU/tskg, 12–24 óránként adva. Stabil faktor (pl. FIX) pótlásakor a dózisszámítás módja a kettővel osztás kivételével (mivel pl. 1 IU FIX-koncentrátum 0,8–1%-os FIX: C-emelkedést okoz) ugyanúgy történik, mint a labilis faktorpótlás esetén, s a stabil faktort elegendő 24 óránként adagolni. Az első vérzéscsillapító dózist a vérzéssel járó beavatkozás, műtét előtt 1 órával érdemes beadni. A szubsztitúció ilyenkor történhet intermittálva, naponta többször vagy folyamatos, infúziós kezelésként. Vérzékeny beteg ízületi vérzése, izomcsoportok haematomái (felszínes, mély) esetén, intramuscularis injekció beadásakor az elvárando faktorszint 40–60%, s ezt kell legalább 1–3 napig fenntartani. Foghúzáshoz 40–50%, gastrointestinalis vagy intrathoracalis vérzés kezelésére 60–80%, kis műtét, biopsziák esetén 30–50%, nagy műtét végzéséhez 60–100% alvadási faktorszint biztosítása szükséges, a betegnek a faktort 4–14 napig, illetve a sebgyógyulásig kell adni. Intracranialis vérzés esetén ugyancsak 60–100% faktorszint biztosítására van szükség. A faktorpótlás *hatékony-ságát* az APTI mérésével, az adott alvadási faktorszint meghatározásával és inhibitor szűrésével kell ellenőrizni. Inhibitor megjelenésére utal, ha a kellő faktorpótlás ellenére a vérzések nem csökkennek, nem szűnnek meg, az alvadási idő megnyúlt marad, s az alvadási paraméterek a normál plazmával nem korrigálhatók.

Profilaktikus pótlás esetén haemophilia A-s betegnek heti 3 x 25–50 IU/tskg FVIII-at, haemophilia B-ben

heti 2 x 25–50 IU/tskg FIX-et, von Willebrand betegségben heti 2 x 20–30 IU/tskg von Willebrand-faktort is tartalmazó készítményt adnak.

Az alvadási faktor liofilizátumot a hozzá mellékelt és $+20$ – 37 °C-ra felmelegített oldószerrel az ampulla lassú, körkörös forgatásával, erős rázás, habképződés nélkül, kb. 10 perc alatt kell feloldani, majd a feloldott hatóanyagot filteren keresztül kell a fecskendőbe felszívni. A filter levétele után a fecskendő tartalma intravénásan, lassan, 2–4 ml/perc sebességgel *adható be*. Infúziószerű beadás esetén szűrőbetétes infúziós szerelékkel kell használni, az infundálás is csak lassan történhet. Az alvadási faktorkészítmény, mint ahogy egyik vérkészítmény sem, nem vegyíthető más gyógyszerrel. Beadást követően a beteg dokumentációjában rögzíteni kell a koncentrátum azonosítószámát (veleszületett vérzékeny beteg esetén a gondozási naplóba), a felhasznált eszközöket pedig a veszélyes hulladékgyűjtőbe kell kidobni.

Alvadási faktor beadása kapcsán is jelentkezhetnek *szövődmények*. A ritkán előforduló *azonnali* mellékhatásként nem hemolitikus lázas reakció, borzongás, hidegrázás, fejfájás, bőrpír, hányinger, hányás fordulhat elő. Néha a faktor vércsoportellenes ellenanyag-tartalma DAT-pozitivitást és immun haemolysist okozhat (a napjainkban használatos, nagy tisztaságú készítményekben nincsenek agglutininok). Az alvadási faktorról történő kezelés során ritkán allergia, anafilaxia is jelentkezhet. *Korai* mellékhatásként (a faktor beadását követő néhány órán belül), ritkán, elsősorban FIX-tartalmú készítmények injektálása után DIC, embolia, thrombocytaszám-csökkenés (heparin-túlérzékenység jeleként) alakulhat ki. A DIC, embolia megelőzése érdekében a FIX-készítmények heparint is tartalmaznak. Az alvadási faktorpótlás *késői* szövődménye vírusátvitel, inhibitor megjelenése, esetleg vörösvérsejt-, fehérvérsejt-, thrombocytaellenes antitestek képződése lehet. A szövődmények jelentéskötelezettek.

Veleszületett vagy szerzett vérzékeny betegek kezelésére hazánkban jelenleg használható néhány alvadási faktorkoncentrátum:

VIII-as faktor tartalmú készítmények: plazma eredetűek a Humaclo, Haemoctin SDH, Beriate, Octanate, rekombinációs technológiával előállítottak a Recombinate, Helixate, Advate, Refacto, NovoEight. Von Willebrand-faktort is tartalmazó FVIII koncentrátumok a Haemate P, az Immunate és a Wilate.

IX-es faktorkészítmények: Aimafix, Immuline. A rekombinációs BeneFIX hazánkban nem elérhető.

A K-vitamin-dependens alvadási faktorokat tartalmazza a Prothromplex Total és a Beriplex, valamint az aPCC (II., VII., IX., X.) és a Prothromplex TIM (II., IX., X.).

Egyéb készítmények: a Haemocomplettan intravénásan alkalmazható fibrinogén (kezdő adagja általában 1-2 g, súlyos vérzéskor 4-5-8 g), a hatékonyságot a fibrinogén koncentrációval vagy viszkoelasztikus vizsgálattal kell ellenőrizni, ezek eredményétől függően szükség esetén további infúzió adható. Cél a plazma fibrinogén szintet 100 mg/dl felett tartani, de a trombózisképződés elkerülése érdekében nem célszerű a fibrinogén szintet a normál érték felső szintje, azaz 200 mg/dl fölé növelni.

A Fibrogammin FXIII-koncentrátum. Rekombináns FXIII koncentrátum a Novothirteen.

A rekombináns aktív VII-es faktort tartalmazó NovoSeven jó hatású inhibitoros haemophiliás betegek, veleszületett FVII defektusos betegek esetén, továbbá nagy műtéti vérzések kezelésére (utóbbi jelenleg off label indikáció). FVIII ellenes inhibitor jelenlétekor bypass készítmények: aPCC (aktivált prothrombin komplex koncentrátum), FEIBA (factor eight inhibitor bypassing activity, FII, FIX, FX és aFVII tartalmú) is adható.

Antithrombin-koncentrátum

Veleszületett antithrombin-hiányos beteg thrombosisának kezelésére (heparinterápia hatástalanságakor), műtét, várandósság, szülés esetén, szerzett antithrombin-hiányos állapotokban (DIC, sepsis, cirrhosis hepatis, nephrosis syndroma, vastagbélgyulladás) alkalmazható gyári készítmény. Tárolása +4 °C-on történik. Cél az antithrombin szintjének 70% felett tartása, ennél alacsonyabb értéknél nő a thrombosis kockázata. DIC-ben a kívánt faktorszint-emelkedés x tskg dózisban kell a faktort adni, egyéb esetekben ezen dózisszámítás felezhető, vagy kezdő adagként 1500 IU, fenntartó adagként a kezdő dózis fele adandó 8-24 óránként. A beadás sebessége ne haladja meg az 5 ml/percet.

Antithrombin-koncentrátum adásakor ritkán mellékhatások (láz, urticariaszerű kiütés, hányinger, dyspnoe, anafilaxia) észlelhetők. Mivel a heparin fokozza a hatását, az együtt adás fokozott vérzésveszéllyel jár.

Ajánlott irodalom

- Contreras M (ed.): *ABC of Transfusion*. 4. edition, London, Wiley-Blackwell, 2009.
- Guide to the preparation use and quality assurance of blood components*. 16. edition. Strasbourg, Council of Europe Publishing, 2010.
- Klein HG, Anstee DJ (eds): *Mollison's Blood Transfusion in Clinical medicine*. 11. edition, London, Wiley-Blackwell, 2005.
- Kochhar PK (ed.): *Blood transfusion in clinical practice*. Rijeka, Croatia, In Tech, 2012.
- Lehoczky D. (szerk.): *Hematológiai betegségek korszerű kezelése* (A Magyar Transzfuziológiai és Hematológiai Szakmai Kollégium és a Tudományos Társaság kezelési irányelvei). Budapest, Zafir Press, 2011.
- McCullough J: *Transfusion Medicine*. 3. edition, Oxford, Wiley-Blackwell, 2012.
- Murphy MF, Pamphilon DH (eds): *Practical Transfusion Medicine*. 3. edition, Oxford, Wiley-Blackwell, 2009.
- Petz DL et al.: *Clinical Practice of Transfusion Medicine*. 3th edition, New York, USA, Churchill Livingstone Inc, 1996.
- Robach JD (Ed): *AABB Technical Manual*. 17. edition, Bethesda (Maryland), American Association of Blood Banks, 2011.
- Standards for Blood Banks and Transfusion Services*. 27. edition, Bethesda (Maryland), American Association of Blood Banks, 2011.
- Transzfúziós Szabályzat*. Az OVSZ módszertani levele. 2. kiadás, Budapest, Országos Vérellátó Szolgálat, 2008.
- Vezendi K. (szerk.): *Preparatív és klinikai transzfuziológia*. 2. kiadás, Szeged, C&T Hungary Kft, 2005.