

## Új lehetőségek a vérkészítmény előállításban III.

### Plazmakészítmények

Tápai Katalin  
OVSZ Szegedi Regionális Vérellátó Központ

A teljes vérből előállítható plazmakészítmények az alábbiak:

#### Friss Fagyasztott Plazma (FFP)

Kód	Megnevezés	Lejáratási idő
18200	FFP, 1 E, (-25 és -40 °C között)	1 év
18307	FFP, 1 E, sejtszegény, osztott, (-25 és -40 °C között)	1 év
18211	FFP, gépi aferezisből, .. E, (-25 és -40 °C között)	1 év

A friss fagyasztott plazma *előállítása* teljes vérből centrifugálással (180-290 ml/donáció) vagy nagyobb mennyiségben plazmaferezis eljárással (közel 800 ml/donáció) történik (14, 40). A plazmát a vérvételt követő 24 órán belül gyorsfagyasztóban – 40 °C alatti hőmérsékletre fagyasztják le. Ezzel az eljárással a plazma valamennyi alkotórésze megőrizhető. Mind a labilis, mind a stabil véralvadási faktorokat tartalmazza. A készítmény megfelelőségének feltétele a 70 %-nál nagyobb FVIII:C aktivitás (34, 35). A friss fagyasztott plazma az alapanyaga a különféle gyógyszerügyi plazmakészítményeknek: alvadási faktorkoncentrátumoknak, albumin- és immunglobulin készítményeknek. Ezen hatóanyagokon kívül tartalmazza a véralvadási rendszer inhibitorait (fibrinolitikus enzimek, antitrombin-III, protein C, protein S stb.), kininogént, fibronectint, proteáz inhibitorokat, C1-észteráz inhibitorot, illetve a komplement rendszer komponenseit, valamint a vér alvadását megakadályozó citrát tartalmú alvadásgátlót (CPD-t, vagy ACD-A-t). Minimális mennyiségben mindig található benne szennyező sejt (fehérvérsejt < 0,1 x 10<sup>9</sup>/l, vörösvérsejt < 6 x 10<sup>9</sup>/l, trombocita < 25 x 10<sup>9</sup>/l) /45, 46, 47/, melynek következményeként a recipiensben HLA- és/vagy vörösvérsejt és/vagy trombocita antigénnel szembeni izoimmunizáció, vírusfertőzés átvitel jöhet létre. Az FFP-t szennyező sejtek száma csökkenthető a lefagyasztást megelőző újabb centrifugálással.

Egy donortól származó plazma - még a lefagyasztás előtt - maximum három fele osztható (47). *Tárolása csakis -25 °C-nál alacsonyabb hőmérsékleten*, fagyasztó szekrényben lehetséges. Ezért nem célszerű a kórházi osztályos hűtőkben tárolni, mivel azok fagyasztó terében a hőmérséklet általában csak – 18 °C körüli.

Az FFP-t *ABO vércsoport azonosan (esetleg ABO kompatibilisen*, pl. az AB-s FFP mindenkinek adható, de a vvs szennyezettségre tekintettel kell lenni!) szabad transzfundálni (34). Pontos *adagolása* a hatóanyag tartalom ismeretének hiányában nem határozható meg. Tapasztalatok szerint az FFP-t a véralvadási paraméterek monitorozása mellett 12-24 óránként 10-15-20-30 ml/tskg dózisban kell adni. A vérzési zavarok kezelésére általában 1-2 E-nél több FFP-t érdemes transzfundálni. Ennél kevesebb nem vált ki kellő terápiás hatást, csak a készítménnyel járó veszélyeknek teszi ki a beteget. Az FFP terápia hatásosságának megítélésére az aktivált parciális tromboplastin idő (APTI) alkalmas (a prothrombin mérése a FVII rövid félélet ideje miatt kevésbé megfelelő módszer).

Az FFP-t beadás előtt elektromos vérkészítmény melegítőben + 37 °C-on kell felolvasztani. A készítmény makroszkópos ellenőrzése (a zsák épsége, a rajta szereplő adatok megléte, a plazmatartalom megfelelősége) után, a biológiai próbát követően transzfundálható.

A készítmény az *egyik legveszélyesebb vérkészítmény*, mert a plazmát nem vírusmentesítik (2, 3, 6, 7, 11, 12, 14, 30, 33, 34). A beadásra kerülő FFP egy részét az Európai Unió egyes államaiban metilénkék-UVA vagy psoralen-UVA kezelésnek vetik alá (az eljárás viszont a plazma FI, FV és FVIII aktivitását csökkenti, növelve így a plazma felhasználást /8, 22/), az USA-ban solvens/detergens módszert használnak vírusmentesítésre (

az eljárás csökkenti a FVII, vWF, PS, antiplazmin aktivitást (17, 42) (1, 3, 7, 14, 16, 21, 24, 27, 28, 29, 30, 49). Mivel a költségek a nem kezelt FFP-hez képest közel kétszeresek (24), ezen országokban sem minden FFP vírusinaktivált (13). A kezelt FFP-t viszont karanténban tartják (13), és csak akkor kerül sor terápiás felhasználására, ha a donor újra vért ad és ennek a donációnak a vírus- és lues-szerológiai eredményei is negatívak. Magyarországon az FFP karantén és vírusinaktiválás lehetősége egyelőre nem áll rendelkezésre. Az FFP-vel potenciálisan lehetséges fertőzés átvitel kockázatát csökkenthetjük az önkéntes, térítésmentes véradással, a donorok orvosi vizsgálatával (önkizáró nyilatkozat a rizikócsoportbeli donorok esetén), a levett vérek szűrővizsgálatával (HBV, HCV, HIV, lues), de leginkább az FFP indikációjának pontos behatárolásával (9, 11, 12, 14, 16).

A készítmény adását laboratóriumi véralvadási vizsgálatoknak (PI, APTI, TI, faktoraktivitás, AT-III szint) kell megelőznie. Megnyúlt PI, APTI esetén az FFP profilaxis helyett a kórok tisztázandó.

FFP **indikációját** számos forrás tartalmazza (14, 23, 24, 27, 33, 34, 35, 36, 37, 48).

FFP adható izolált véralvadási faktorhiányban vérzés vagy műtét esetén, vagy ha klinikai tünetekkel járó szerzett vagy veleszületett FV, illetve FXI hiány áll fenn, vagy egyéb szerzett vagy veleszületett vérzékenység áll fenn és nem áll rendelkezésre gyári alvadási faktorkoncentrátum (44). Ekkor az FFP dózisa: 15-20 ml/tskg/24 óra (FV hiányban: 20 ml/testsúlykg/12 óra, FXI hiányban: 10 ml/testsúlykg/24 óra).

Vérzést okozó komplex véralvadási zavarban, hígulós coagulopathiában, K-vitaminhiányban ugyancsak adható FFP. Helyette azonban inkább vírusinaktivált faktorkészítmény (Prothromplex Total, Beriplex) alkalmazására kell törekedni. Kumarin hatás azonnali felfüggesztésére vérzés vagy sürgős műtét esetén szintén adható FFP.

Thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP) plazmacserével történő kezelésekor a szubsztitúcióra FFP-t, illetve inkább FVIII szegény plazmát alkalmaznak (43). Az FFP dózisa akut TTP-ben 30ml/testsúlykg (indukció), krónikus, intermittáló TTP-ben 10-20 ml/testsúlykg. Alkalmazható az FFP a haemolyticus uraemiás szindróma (HUS) kezelésekor is.

Antithrombinopathiákban műtét vagy heparin kezelés hatástalansága esetén, ha nem áll rendelkezésre antithrombin koncentrátum, FFP adható. Szerzett vagy veleszületett protein S hiányban, vagy protein C súlyos hiányakor, ha nincs gyári protein C koncentrátum (Ceprotin, BAXTER), FFP javasolt.

C1-észteráz inhibitor hiányában bekövetkező örökletes angioneuroticus oedema esetén 2 E FFP 1-4 napig elegendő hatású lehet, bár az FFP a komplement tartalom miatt kezdetben átmeneti romlást okozhat. FFP helyett a vírusbiztonságos C1 Inactivator (Behring) javasolható.

Diffus intravasculáris coagulatio (DIC) kezelésekor a kiváltó ok megszüntetése, a DIC klinikai formáitól függően heparin, antithrombin koncentrátum, aktivált PC adása mellett a hiányzó alvadási faktorok FFP-vel történő pótlására is szükség lehet (37).

Az FFP alkalmazására plazmacsere beavatkozásoknál is sor kerülhet, bár a másfélszeres volumenű plazmacsere esetén (mely kb. 50-70 %-os alvadási faktor és fehérje csökkenést okoz), ha előtte haemostasis zavar nem állt fenn, nem várható vérzés előfordulása (a véralvadási faktorok a FI kivételével a plazmacsere után 12-24 óra múlva normalizálódnak). Kétszeres vagy nagyobb volumenű plazmacsere esetén azonban kialakulhat vérzékenység, melynek megelőzésére FFP (15 ml/testsúlykg) adható. Korszerűbb eljárás az 5 %-os human albumin, intravénás immunglobulin (IVIG) és gyári véralvadási faktorkoncentrátumokkal történő kezelés.

Az FFP adását antifoszfolipid antitest jelenléte is indokolhatja.

Masszív transzfúzióban profilaktikus FFP adás nem indokolt (alvadási faktor szint csökkenése túlbecsült, laborvizsgálatok jelentősége!). Szükség esetén 3-4 E vörösvérsejt koncentrátum beadását követheti 1 E FFP transzfúziója.

Cardiopulmonalis bypass műtéteknél inkább trombocita működési zavar alakul ki. A vérzékenység inkább trombopátiára és heparin hatásra vezethető vissza, mintsem alvadási faktorhiányra, így FFP adása nem indokolt.

FFP transzfúzióját az **alábbi esetekben kerüljük el** (35):

plazmafehérje-allergia, cardialis decompensatio, pulmonalis oedema, keringés túlterhelés kockázata, bizonyított IgA hiány, vértérfogat pótlás (hypovolaemiában krisztalloidok, kolloid oldatok, albumin adása szükséges), immunglobulin pótlása (immundeficienciákban intravénás immunglobulin készítmények adandók), fehérje pótlás vagy a kolloid ozmotikus nyomás befolyásolása (albumin adandó), sebgyógyulás javítása, mesterséges táplálás, ha prothrombin idő megnyúlás nem jár klinikailag kimutatható vérzéssel, neonatalis hyperviscositas syndroma (kolloid oldatok megfelelőek), vércsere esetén a szérum bilirubin csökkentése (inkább a vírusbiztonságos albumin adandó), újszülöttkori sepsis kezelése (IVIG-gel történjen), valamint cardialis elégtelenség. Amennyiben a beteg csak mosott vörösvérsejt koncentrátumot kaphat, FFP sem adható.

Ha gyári vírusmentesített plazmakészítmény biztosított, az FFP helyett ezt javasolt alkalmazni (5, 6, 16, 23, 27).

Az FFP transzfúziója számos **mellékhatást** is okozhat (1, 3, 7, 14, 16, 21, 24, 27, 28, 29, 30, 41, 49). Mivel nem vírusmentesített készítmény, adásával fehérvérsejttel asszociált (EBV, CMV) és nem asszociált (HBV, HCV, HIV) vírusok átvitele következhet be, de közvetíthet baktérium, protozoon okozta fertőzést is.

A plazmában levő sejtszennyezettség (fehérvérsejt, trombocita, vörösvérsejt) révén mindhárom sejtvonala irányában immunizáció alakulhat (11, 33). Az FFP adását pyrogen reakció is kísérheti (endotoxin, citokin hatás) /11/.

Rövid időn belül nagy mennyiségű FFP beadása hypervolaemiát (különösen cardiovascularis betegségben), citrát intoxikációt, pH csökkenést okozhat (11, 33).

A plazmában esetlegesen jelenlevő donor típusú granulocytá elleni antitestek (ezekre a donorok mintáját nem kell vizsgálni) a releváns antigénnel rendelkező recipiens szervezetében transzfúzióval kapcsolatos tüdőszövődményt (TRALI) válhatnak ki (különösen nő donortól származó plazma esetén). A készítményt szennyező fehérvérsejtek a recipiens antitestjeivel kapcsolatba kerülve respirációs distress syndroma (RDS) kialakulásához vezethetnek (33).

FFP adásakor előfordulhat allergiás, anafilaxiás reakció is (14, 23, 27, 32). Oka lehet a donor és a recipiens közötti fehérje inkompatibilitás, olyan gyógyszer vagy fehérje a donor plazmájában, melyre a recipiens érzékeny, illetve anti-IgA-val rendelkező IgA hiányos beteg plazma transzfúziója is.

Plazma transzfúzió is kiválthat transzfúzióval kapcsolatos graft versus host betegséget (TA-GVHD). Ez megelőzhető a plazma lefagyasztás előtti besugarazásával.

FFP adása növeli a véralvadási faktorok elleni inhibitor kialakulásának kockázatát. Komplement tartalmánál fogva aktiválódhat a recipiens autoimmun betegsége. Hatására heparin neutralizáció is bekövetkezhet.

Mindezek a szövődmények elkerülhetők, ha a betegellátásban csak indokolt esetben adnak FFP-t. Volumenpótlásra krisztalloidokat, szintetikus kolloid oldatokat, vérzések esetén FVIII-t mobilizáló gyógyszerkészítményt, illetve gyári, vírusbiztonságos alvadási faktor koncentrátumokat (4, 5, 9, 23, 27), valamint fehérje-, immunglobulinhiány esetén immunglobulin- (20), albumin (2, 23, 27, 48) készítményeket kell előnyben részesíteni.

### **Fagyasztott plazma (FP)**

Nagy vírusátviteli kockázatú, korszerűtlen készítmény, melynek alkalmazása ma már nem elfogadott.

### **Krioprecipitátum** (Magyarországon nem kerül előállításra)

Fibrinogént, FVIII-t, Willebrand faktort, FXIII-at és fibronektint tartalmazó plazmakészítmény, melyet plazmaferezisből származó FFP tovább feldolgozásával a vérellátók állítanak elő (14). Nem vírusinaktivált készítmény.

Rendkívüli körülmények között, ha nem áll rendelkezésre faktorkoncentrátum, FI, vWF, FVIII, FXIII hiányokban, illetve komplex véralvadási zavarokban, DIC-ben is használható (14).

Adása esetén fennáll a fertőzésátvitel (vírus, baktérium), allergiás, nem hemolitikus transzfúziós reakció, FVIII ellenes ellenanyag létrejöttének kockázata. Nagyon ritkán a készítményben levő AB0 antitestek hemolízist okozhatnak.

## **Emberi eredetű vírusneutralizált gyógyszergyári plazmakészítmények**

### **Albumin**

A gyógyszergyárakban nagy plazmapoolokból állítják elő. Tisztított, nagy fehérje tartalmú (összfehérje 95 %-a albumin), vírusbiztonságos (fizikai és kémiai /kettős, kombinált/ vírusinaktiválás) készítmények (2, 3, 7, 14, 16, 21, 29, 31, 49).

5 %-os, izoonkotikus és 20 %-os, hiperonkotikus albumin kerül előállításra. Nagy a vízkötő kapacitása (1 g albumin 18 ml vizet köt) és relatíve hosszú (4 óra, ha a capillaris permeabilitás nem emelkedett) az intravasculáris tartózkodási ideje. Megbízható volumen expander, az intravasculáris kolloid osmotikus nyomás 80 %-át biztosítja. Túladagolása esetén interstitialis oedema veszélye áll fenn. Dehidrációban a 20 %-os albumin celluláris exsiccósist okoz.

Humán albumin oldat adása *indokolt* az intravasculáris kolloid osmotikus nyomás emelésére (diuretikum mellett, nephrogen, hepatogen oedema) (48). 25-30 g/l albumin koncentráció alatt a 20 %-os albumin készítmény adása javasolt.

Az 5 %-os albumint akut volumenpótlásra, hemodinamikai reguláció biztosítására adják, ha a plazma albumin szintje 25-30 g/l alatti, vagy ha a krisztalloid, szintetikus volumen expander beadott dózisa elérte a felső határt, illetve a szintetikus kolloid adása kontraindikált (48). Várandós kismamánál és szoptatás alatt, valamint gyermekeknél a szintetikus kolloidok helyett ugyancsak 5 %-os albumin infúzió alkalmazandó. A volumennövelő hatás kb. 48 óráig tart. Kritikus esetben az albumin oldat adásának nincs mennyiségi korlátja, ha ezzel egyidejűleg vörösvérsejt és trombocita pótlás, illetve az alvadási faktorok pótlása szakszerűen biztosított. A kezelés alatt rendszeresen ellenőrizendő a beteg folyadék és elektrolit anyagcseréje. A beteg cardiovascularis állapotától függően gyors vagy nagy nyomású albumin infúzió alkalmazása is lehetséges.

Akut vérvesztés terápiájának részeként, ha a keringő vértérfogat közel 35 %-os elvesztése következett be, a krisztalloidok, kolloid oldatok, vörösvérsejt készítmény adása mellett 5 %-os humán albumin adható (48).

Intenzív terápiás aferezisek esetén a fehérjepótlás 5 %-os humán albuminnal történhet.

Égésbetegségben az első négy napban a plazma albumin tartalmának kb. 2-szerese vész el a sebekben keresztül. Mielőbb (csecsemőknél 12 órán, 2 éves korig 18 órán, gyermekkorban 24 órán belül) 20 %-os albumin adása szükséges. Az égés első 24 órájában a beadott krisztalloidok mennyisége az albumin többszöröse legyen, ezt követően azonban elsősorban albumin adandó a betegnek.

Tüdő-, agyoedema kezelésében diuretikummal együtt használható albumin (20 %-os), de csak nagyon indokolt esetekben, mivel RDS-t okozhat (a bevitt albumin 2/3-a kijutva az extravazális térbe súlyosbíthatja a shock tüdőt, csökkentve a pulmonalis oedema mobilizációját).

Haemolyticus uraemiás szindróma (HUS), haemodialysis kezeléskor a szupportáció 5 %-os albuminnal történhet.

Májelégtelenségben (ha a szérum albumin szint kisebb, mint 25 g/l), hypotonia esetén az onkotikus deficit megszüntetésére, bilirubin megkötésére adható albumin.

Súlyos nephrosis szindrómában az elvesztett albumin pótlására 20 %-os albumin alkalmazható. Egyéb fehérjevesztéses állapotokban 20 g/l alatti szérum albumin szint esetén 5 %-os albumin javasolható. Nekrotizáló pancreatitisben a fehérjevesztés pótlására ugyancsak alkalmas az albumin. Használható továbbá szervkonzerváló tartósító oldat részeként is.

Az újszülött- és gyermekellátásban 5 %-os albumin használata javasolt: az újszülöttkori haemolyticus betegség (UHB) okozta hydrops foetalis esetén végzett intrauterin transzfúzió esetén, icterus gravis miatti teljes vércsere előtt a szabad (indirekt) bilirubin megkötésére, illetve súlyos haemolysis esetén a bilirubin kimosás növelésére (18), polycythaemia, hyperviscositas fennállásakor a részleges vércsere mellett, hypoproteinaemiában a parenteralis táplálás részeként.

A szívsebészeti praeoperatív szakban a cardialis cachexia kezelésére 20 %-os albumin adása javasolt. Extracorporalis szívműtéteknél az intraoperatív szakban az onkotikus nyomás és a trombocita funkció megőrzéséhez 5 %-os albuminnal tölthető fel a pumparendszer és az oxygenator. A postoperatív szakban a hemodilúcióhoz, illetve a hypalbuminaemia (szérum albumin < 25 g/l), sepsis, súlyos jobb kamra elégtelenség miatt kialakuló folyadékgyülem, nem szív eredetű pulmonalis oedema kezelésére 20 %-os albumin alkalmazása javasolt.

*Tilos* az albumin adása hypertonia betegségben, szívelégtelenség, keringés túlterhelés kockázata, akut veseelégtelenség esetén. 20 %-os albumin adása (a cellularis exsiccosis kialakulásának fokozott kockázata miatt) kontraindikált dehidrációban, nagyfokú vérvesztésben, traumás shockban.

*Mellékhatásként* albumin adásakor a kallikrein- kininogen- kinin rendszer aktiválódása miatt előfordulhatnak keringési reakciók (vérnyomás csökkenés, pulzusszám emelkedés), melyek kialakulását a gyártási technológia változtatása jelentősen csökkentette. Az új gyártási technológiával a pyrogen reakciók kockázata is minimálisra csökkent (48).

Az albumin kalciumkötő képessége révén szérum kalcium szint csökkenést okozhat, melynek kivédésére Calcimusc injectio alkalmazható (48).

*Adagolása* infúzió formájában történik. Felnőtteknél az 5 %-os albumin általában 60-80 csepp/perc (esetenként 16-18 ml/perc) sebességgel, maximum napi 1000-1500 ml térfogatban adható. A 20 %-os albumin legfeljebb 20 csepp/perc (1 ml/perc) sebességgel, maximum napi 200-300 ml térfogatban infundálható.

Gyermekek albumin kezelése esetén bármelyik típusú albumin oldat arányosan lassabban, kisebb térfogatban adható.

## Immunglobulinok

Az immunglobulin készítmények nagy számú, több ezer donor plazmájából (plazmapool) gyógyszergyárakban előállított antitest (ellenanyag) tartalmú, vírusbiztonságos, vírusinaktivált készítmények (3, 7, 14, 15, 16, 21, 25, 29, 49). A készítményben lévő antitestek specifikációja alapján lehetnek *polivalens* és *monovalens* immunglobulin készítmények.

a. A **polivalens immunglobulin készítmények** az adott népességben előforduló gyakori kórokozók (vírus-, baktérium antigének) ellen tartalmaznak ellenanyagokat. Beadásuk intramuscularisan, a tisztított készítményeké intravénásan (intravénás immunglobulin, IVIG terápia) történhet.

IVIG terápia az alábbi esetekben indokolt (10, 20):

- *primer vagy secunder antitesthiányos szindrómákban* (agammaglobulinaemia, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 szelektív hiánya, ataxia teleangiectasia, újszülöttek elhúzódó átmeneti hypogammaglobulinaemiája, immunszuppresszív kezelés, szimptomatikus AIDS, monoclonalis gammopathiák, immunglobulinok elvesztése: égés, politraumatizáció),
- *passzív immunizáció* esetén (bakteriális, vírusos betegség),
- *szepszisben* (antibiotikumokkal együtt),
- *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, habituális abortusz (26), autoantitestek patogenitásának igazolásakor: thyreoglobulin-, acetylcholine-, DNS-, intrinsic faktor ellenes antitestek, krónikus demyelinációs polyradiculoneuropathiás gyulladás, antineutrophil cytoplasma ellenes

antitest /ANCA/, szerzett von Willebrand- kór, primer antifoszfolipid syndroma /lupus anticoagulans/, pure red cell aplasia, sarlósejtes aplasticus crisis esetén, különböző cytopathiákban (leukaemiák, neutropenia, heparin indukálta thrombocytopenia /HIT/), akut myocarditis, Kawasaki- kór kezelésében (mucocutan lymph node syndrome), felnőttkori Kawasaki- syndroma terápiájában, pyoderma gangrenosum, Crohn betegség, colitis ulcerosa, IgA nephropathia, Henoch- Schönlein- syndroma, Basedow ophthalmopathia, szerzett autoimmun polyendocrinopathia syndroma, amyloidosis kezelésében).

Ez a sokféle betegség is, melynek kezelésében alkalmazható az IVIG terápia, arra utal, hogy *az IVIG hatása nem specifikus*, nem csak önmagában, hanem más kiegészítő kezelésekkel együtt hatásos.

Az IVIG terápia mindig lassan, 30-45 perc alatt cseppinfúzióban történhet. A kezelés teljes ideje alatt a beteg megfigyelendő az esetlegesen bekövetkező súlyos *szövődmények* miatt (20). Néhány ml beadása után azonnal jelentkezhethet korai anafilaxiás reakció (arcpír, verejtékezés, légszomj, tachycardia, mellkasi nyomás, shock). Oka nem ismert, elsősorban antitesthiányos betegeknél fordul elő. Ritkán, nagyobb mennyiségű IVIG terápia után előfordulhat késői anafilaxiás reakció is (pl. konzerválószerrel szembeni érzékenység esetén). Általános tünetektől (arcpír, láz, hidegrázás, stb.) kezdve shock is kifejlődhet. Az anafilaxiás reakció oka lehet az antigén- feleslegben kialakuló keringő immunkomplex képződés, komplement- aktiválódás, de IgE-ellenes antitest képződése is. IgA hiányos betegek IVIG kezelésekor is bekövetkezhethet anafilaxiás reakció, melynek oka IgG és IgE típusú antitestek képződése az IgA ellen.

Immunglobulin készítmény túl gyorsan történő infúziójakor fellépő fejfájás, hányás, hasmenés, láz a vago-vasalis reakció része lehet, de okozhatja a készítményben lévő kísérő fehérjével való szennyezettség is.

Ritkán immunhaemolysis is előfordulhat, mivel a készítmények vörösvérsejt ellenes antitesteket is tartalmaznak.

A készítményben levő stabilizáló sucrose tartalom a recipiensben hyperosmolaritást, osmoticus nephrosist okozhat. A kialakuló hyperviscositas keringési zavarhoz, thromboemboliához (mélyvénás thrombosis, pulmonalis embolia, stroke) vezethet.

Az észlelt mellékhatások általában a beadási sebesség csökkentésével megszűnnek (20). Adagolási sebessége 0,01- 0,02 ml/perc/testsúlykg, vagy 1ml/perc, melyről a sebesség fokozatosan növelhető 2- 3 ml/percre.

IVIG kezelésre alkalmazható magyar polivalens (baktérium és vírus ellenes hatású), vírusmentesített immunglobulin készítmény, a Humaglobin (5 %-os immunglobulin készítmény, TEVA Rt.) /20/. A fehérjetartalom legalább 95 %-a immunglobulin, melynek legalább 99 %-a IgG. Valamennyi IgG alosztályt tartalmazza. IgA tartalma legfeljebb 50 µg/ml. IgM- t, IgE- t, konzerválószer, IgG aggregátumokat nem tartalmaz. Sem a komplement rendszert, sem a véralvadási faktorokat nem aktiválja. Általában 100 mg/testsúlykg IgG a szérum IgG szintjét 200-250 mg/dl- rel növeli.

b. A **monovalens (hyperimmun) immunglobulin készítmények** előállítása reconvalescens betegektől, vagy immunizált donoroktól plazmaferézis módszerrel nyert plazmából történik. A tisztított készítmények intravénásan is alkalmazhatók, a kevésbé tisztítottak beadása csak intramuscularisan történhet.

Az *anti-D IgG* készítményt az Rh (D) pozitív vörösvérsejtekkel történő kontaminációt követő 72 órán belül intramuscularisan kell beadni a potenciálisan Rh (D) izoimmunizálódásra veszélyeztetett egyénnek (34). Az injekciót minden Rh (D) negatív anyának meg kell adni, ha 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 Du-s. Az *anti-D IgG* prevenció az előzetesen már immunizálódott Rh (D) negatív nőknél (az anyának van *anti-D* ellenanyaga) is alkalmazható, a magzati Rh (D) pozitív vörösvérsejtek további immunizációt okozó hatásának csökkentése érdekében. Nem kell *anti-D IgG* injekciót adni az Rh Du-s, illetve az Rh (D) pozitív várandósnak vagy anyának. Transzfuziológiai

események kapcsán, pl. trombocita transzfúziók után is indokolt anti-D IgG adása, ha a recipiens Rh (D) negatív és csak Rh (D) pozitív trombocita áll rendelkezésre. Ha a transzfundált Rh (D) pozitív trombocita készítmény mennyisége kevesebb, mint 10 E, 250 µg anti-D IgG-t, ha több, mint 10 E, 500 µg anti-D IgG-t kell 72 órán belül, intramuscularisan beadni a betegnek. A Transzfúziós Szabályzat szerint trombocita pótlásnál az Rh (D)-t csak gesztációs korban lévő nőknél kell figyelembe venni (11, 34).

A *tetanusz ellenanyagot tartalmazó* monovalens immunglobulin készítmény (TETIG) akkor alkalmazható, ha a sérült beteg nem részesült aktív tetanusz immunizációban, illetve tetanusz terápia esetén. A magyar polivalens immunglobulin készítmény, a Humaglobin a TETIG-nek megfelelő mennyiségben tartalmaz tetanusz ellenanyagot (20).

A *hepatitis B vírus elleni antitestet tartalmazó* immunglobulin hepatitis B vírussal történő kontaminációt követő 72 órán belül alkalmazható / Hepatect (Biotest)/.

*Varicella/zooster elleni IgG* immunszupprimált egyénnek, vagy várandósság utolsó napjaiban lévő nőnek varicellával történő kontaminációját követően 72 órán belül adandó (pl. Varitect /Biotest/).

*CMV elleni antitestet tartalmazó immunglobulin készítmény* immunszupprimált betegeknek (szerv-, csontvelő-transzplantációs, hemato-onkológiai osztályok) CMV- vel történő kontaminációját követően mielőbb (maximum 72 órán belül) alkalmazható (20).

*Egyéb* monovalens immunglobulin készítmények (kullancs-encephalitis, pertussis, lyssa, stb. ellen) is léteznek.

## Véralvadási faktorkoncentrátumok

Az emberi plazmából (FFP) a gyógyszergyárakban több ezer literes plazmapoolból vírusinaktivált véralvadási faktorkészítményeket állítanak elő (3, 7, 14, 16, 19, 21, 29, 39, 49). Intravénásan alkalmazható speciális vérzéscsillapító, tisztított, liofilizált szerek, melyeknek magas és pontosan ismert a faktoraktivitásuk (szemben az FFP-vel). Vírusbiztonságuk egyrészt a donorok szűrésén, másrészt a végtermék vírusinaktiválásán (kettős: fizikai + kémiai módszerek a burkos és nem burkos vírusok ellen) és PCR módszerű végtermék ellenőrzésen alapul (9, 11, 12, 14, 16).

Hemofília esetén a készítmények *adagolása* a faktorhiány mértékétől, a vérzés helyétől és kiterjedésétől függ (39). Ízületi vérzés, a szájüreg harapásos sérülése, kisebb sérülés (amennyiben a helyi kezelés eredménytelen), im. injectio esetén 20-30 %-os FVIII/IX:C-plazmaszintet 1-3 napig, izom-, gyomor-bélrendszeri vérzés, nagyobb sérülés, kisebb műtét (foghúzás) esetén 30-50 %-os F.VIII/IX:C-plazmaszintet 3-4 napig, intracranialis, hasüregi, illetve mellüregi vérzés, közepes és nagy műtét esetén 70-100 %-os F.VIII/IX:C-plazmaszintet 4-12 napig, illetve a sebgyógyulás végéig kell biztosítani (39).

A hatóanyag dózisa hemofília A-ban: kívánt faktorszint emelkedés  $\times$  tskg/2, 8-12 óránként (1 NE 2 %-os FVIII emelkedést okoz), hemofília B-ben: kívánt faktorszint emelkedés  $\times$  tskg 24 óránként (1 NE 0,8 - 1 %-os FIX emelkedést okoz). von Willebrand betegségben általában 20 - 40 E/tskg FVIII-ra vonatkoztatva naponta egy alkalommal (39).

A faktorpótlás hatékonyságát véralvadási laboratóriumi vizsgálatokkal kell ellenőrizni.

Alkalmazásukkor ritkán előfordulhatnak azonnali (nem hemolitikus lázas reakció, borzongás, hidegrázás, fejfájás, bőrpír, hányinger, hányás, immun-hemolízis, allergia, anafilaxia), korai (DIC, embólia, trombocita szám csökkenés), késői (vírusátvitel, gátlótestes hemofília) *mellékhatások*. A rekombináns véralvadási faktorkészítmények alkalmazása csökkentheti a human eredetű faktorpótlás kockázatait (9).

*Vérzékeny betegek kezelésére alkalmazható véralvadási faktorkoncentrátumok (39):*

FVIII koncentrátumok:

Humafaktor 8 (TEVA Rt. Gödöllő)

Haemoctin SDH (Biotest)

Hemofil M (Baxter)

Immunate (Baxter)

Haemate P(Behring)

FIX koncentrátumok:

Humafaktor 9 (TEVA Rt. Gödöllő)

Immunine (Baxter)

Prothromplex Total/STIM : FII, FVII, FIX, FX (Immuno)

Prothromplex TIM: FII, FIX, FX (Immuno)

Beriplex (Behring)

FEIBA VH (Baxter)

Egyéb faktorkoncentrátumok:

FI: Haemocomplettan (Behring)

FXI: Hemoleven (LFB) (hazánkban nem áll rendelkezésre)

FXIII: Fibrogammin (Behring)

### *Antithrombin-koncentrátum*

A készítmény congenitalis antithrombin (AT) defektus, szerzett antithrombin hiány (DIC, sepsis, cirrhosis hepatis, nephrosis sy, vastagbél gyulladás), esetén alkalmazható. Cél az AT-III szintjének 70 % fölött tartása (39).

Adagja: a kívánt faktorszint emelés x testsúlykg/2 8-24 óránként. Ha akut AT felhasználódás nem áll fenn, akkor 1 E AT/tskg a plazma AT szintjét 2 %-kal növeli. Az antithrombin akut felhasználódásakor 1 E AT/tskg 1 % antithrombin növekedést okoz.

A készítmény mellékhatásai láz, urticaria-szerű kiütés, hányinger, dyspnoe, anafilaxia lehetnek. Az AT hatását a heparin fokozza.

### **Irodalom:**

1. Atance R et al: Transfusing methylene blue-photoinactivated plasma instead of FFP is associated with an increased demand for plasma and cryoprecipitate. *Transfusion* 41. 1548-1552. 2001.
2. Blümel J et al: Inactivation of parvovirus B19 during pasteurization of human serum albumin. *Transfusion* 42. 1011-1018. 2002.
3. Burnouf T et al: Reducing the risk of infection from plasma products: specific preventative strategies. *Blood Rev.* 14. 94-110. 2000.
4. Burnouf T et al: Nanofiltration of plasma-derived biopharmaceutical products. *Haemophilia*. 9. 24-37. 2003.
5. Cai K et al: Ensuring the biologic safety of plasma-derived therapeutic proteins: detection, inactivation, and removal of pathogens. *BioDrugs*. 19. 79-96. 2005.
6. Council of Europe. Pathogen inactivation of labile blood products. Council of Europe Publishing Strasbourg. 2001. *Transzfúzió* 34. 107-112. 2001.
7. Chandra S et al: Effectiveness of alternative treatments for reducing potential viral contaminants from plasma-derived products. *Thromb. Res.* 105. 391-400. 2002.
8. Depasse F et al: The influence of methylene blue light treatment and methylene blue removal filter on fibrinogen activity states and fibrin polymerisation indices. *Transfus. Apheresis Sci.* 33. 63-9. 2005.
9. Di Paola J: Product selection issues in the management of hemophilia B. *Blood Coagul. Fibrinolysis*. 15. 17-8. 2004.
10. Freedman J. et al: Az intravénás immunoglobulin kezelés időszerű kérdései. *Transzfúzió* 36. 3-12. 2003.
11. Gál Gy, Szabó J: *Transzfúziós alapismeretek* Officina 1998.
12. Goodnough LT et al: Transfusion medicine: looking to the future. *Lancet* 361. 161-69. 2003.
13. Gottschall JL et al: The beginning and end of a fresh frozen plasma-donor retested program. *Transfusion* 42./9S/:59S. 2002.
14. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. Recommendation No. R (95) 15. 11<sup>th</sup> edition. Council of Europe, Strassbourg 2005.

15. Van Holten RW et al: Removal of prion challenge from an immune globulin preparation by use of a size-exclusion filter. *Transfusion* 42./13/: 999-1004. 2002.
16. Hoots WK et al: The Food and Drug Administration's perspective on plasma safety. *Transfus. Med. Rev.* 15. 20-6. 2001.
17. Keeling DM et al: Cryoprecipitate prepared from plasma virally inactivated by the solvent detergent method. *Br. J. Haematol.* 96. 194-7. 1997.
18. Marik A és mtsai: A vércsere kezelés újszülött-korban, - az elmúlt tíz év tapasztalatai kórházunkban. *Transzfúzió* 37. 100-105. 2004.
19. Mazurier C et al: In vitro study of a triple-secured von Willebrand factor concentrate. *Vox Sang.* 86. 100-4. 2004.
20. Melicher Ferenc (szerk): *Humaglobin. Klinikai közlemények.* Human 2003.
21. Mintz et al: Pathogen inactivation of plasma using S-59 and UVA light is efficacious and well tolerated in the treatment of end-stage liver disease patients. *Transfusion* 42./9S/:15S. 2002.
22. Mohr H. et al: West Nile virus in plasma is highly sensitive to methylene blue-light treatment. *Transfusion.* 44. 886-90. 2004.
23. Murphy M. F: *Practical Transfusion Medicine.* Blackwell Science 2002.
24. Nifong TP et al: Coagulant stability and sterility of thawed S/D-treated plasma. *Transfusion* 42/13/:1581-1584. 2002.
25. Omar A et al: Removal of neutralized model parvoviruses and enteroviruses in human IgG solutions by nanofiltration. *Transfusion* 42/13/:1005-1010. 2002.
26. Padányi és mtsai: Rekurrens spontán vetélők immunterápiájával elért eredményeink. *Transzfúzió* 37. 71-78. 2004.
27. Petz DL et al: *Clinical practice of transfusion medicine* 3th edition Churchill Livingstone Inc. 1996.
28. Pomper GJ et al: A transzfúzióval átvitt fertőzések kockázata: 2003-as adatok. *Current Opinion in Hematology* 3. 13-19. 2004.
29. Schlegel A et al: Virus inactivation of plasma-derived proteins by pasteurization in the presence of guanidine hydrochloride. *Transfusion* 41./12/: 382-389. 2001.
30. Tabor E, Epstein JS: NAT screening of blood and plasma donations: evolution of technology and regulatory policy. *Transfusion* 42. 1230-37. 2002.
31. Tarin Remohi MJ et al: Costs related to inappropriate use of albumin in Spain. *Ann. Pharmacother.* 34./10/: 1198-1205. 2000.
32. Tápai K, Lázár M: Transzfúziót követő urticaria-esetek Szegeden. *Transzfúzió* 31. 61-64. 1998.
33. Tápai K: Vér-, vérkészítmények (egyetemi jegyzet fejezete). *A preparatív és klinikai transzfuziológia* (szerk: Dr. Vezendi Klára) p.67-94. 2005.
34. *Transzfúziós Szabályzat – OVK módszertani ajánlása* OVSZ Könyvtár 4. – 1998.
35. *Transzfuziológiai, Immunológiai és Hematológiai Szakmai Kollégium Szakbizottságának módszertani levele: A friss fagyasztott plazma (FFP) és a human albumin oldat terápiás alkalmazása* 1997.
36. Tulassay T: Vérekészítmény-igényes betegségek újszülött- és gyermekkorban (Vér- és vérkészítmények indikációja a gyermekgyógyászatban). *Transzfúzió* 35. 19-28. 2002.
37. Udvardy M: A szeptikus állapotok és a haemostasis szabályozásának kapcsolata, szemléletváltás a szeptikus disszeminált intravasculáris coagulatio (DIC) megítélésben. *Transzfúzió* 37. 79-89. 2004.
38. Vezendi K: *Transzfúzió napjainkban – lehetőségek, hátrányok.* *Transzfúzió* 36. 227-235. 2003.
39. Vezendi K: *A haemostasis működése és zavarai (egyetemi jegyzet fejezete).* *A preparatív és klinikai transzfuziológia* (szerk: Dr. Vezendi Klára) p.191-221. 2005.
40. Walker RH: *Technikai kézikönyv (AABB)* 11. kiadás OHVI 1995.
41. Williamson LM: Serious hazards of transfusion (SHOT) initiative: analysis of the first two annual reports. *BMJ.* 319. 16-19. 1999.
42. Williamson LM et al: Solvens/detergens módszerrel kezelt és nem kezelt (ún. standard)

- FFP alkalmazása májbetegek és májtranszplantált egyének coagulopathiája esetén. Transfusion. 39. 1227-1234. 1999.
43. Winters JJ et al: Új irányzatok a plazmacsere-kezelés területén. Current Opinion in Hematology 3. 20-23. 2004.
44. Zimmerman JL: Use of blood products in sepsis: an evidence-based review. Crit. Care Med. 32. 542-47. 2004.
45. 37/2000. (III. 23.) Kormány rendelete az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek gyártásának személyi és tárgyi feltételeiről. Magyar Közlöny 25. 1206-1257. 2000.
46. 86/2004. (IV.20.) Kormány rendelete az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek gyártásának személyi és tárgyi feltételeiről szóló 37/2000. (III.23.) Korm. rendelet módosításáról. Magyar Közlöny 50. 4447-4484. 2004.
47. 3/2005.(II.10.) EüM rendelet az emberi vér és vérkomponensek gyűjtésére, vizsgálatára, feldolgozására, tárolására és elosztására vonatkozó minőségi és biztonsági előírásokról, valamint ezek egyes technikai követelményeiről. Egészségügyi Közlöny LV. 4. 450-466. 2005.
48. Hazai előállítású (HUMAN) plazma-derivátumok a klinikai gyakorlatban. Transzfúzió 33. Különszám 2000:
- A FFP és a human albumin oldat terápiás alkalmazása  
(a Transzfuziológiai, Immunológiai és Hematológiai Szakmai Kollégium módszertani levele, 1997.)
  - Schramm W: A vér biztonsága az Európai Közösségben: Kezdeményezés az optimális felhasználásra
  - Réti M: A HUMAN- és a BIOTEST-albumin összehasonlító vizsgálata plazmacsere során
49. Kórokozók inaktiválása labilis vérkészítményekben. Transzfúzió 34. 7. Különszám 2001.