

Priporočila za uporabo in zdravljenje s svežo zmrznjeno plazmo

Recommendations for the usage and treatment with fresh frozen plasma

Samo Zver,¹ Dragoslav Domanović,² Adela Stecher³

¹ Klinični oddelek za hematologijo, UKC Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana;

² Zavod za transfuzijsko medicino, Štajmerjeva 6, 1525 Ljubljana;

³ Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, UKC Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

doc. dr. Samo Zver dr., med., Klinični oddelek za hematologijo, UKC Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana
e-mail: samo.zver@kclj.si

Ključne besede:

sveža zmrznjena plazma, hemostaza, zdravljenje, masivna krvavitev, koncentrat fibrinogena

Key words:

fresh frozen plasma, hemostasis, treatment, massive bleeding episode, fibrinogen concentrate

Izvleček

Sveža zmrznjena plazma (SZP) je komponenta krvi, ki jo pridobimo z obdelavo polne krvi ali pa jo odvzamemo s plazmeferezo in nato zamrznjeno hranimo. Indikacije za klinično uporabo so pomanjkanje posameznih faktorjev hemostaze, sočasno pomanjkanje več koagulacijskih faktorjev (najpogosteje kot posledica obsežne krvavitve), koagulopatija zaradi bolezni jeter, varfarinska koagulopatija in trombocitopenična purpura. Običajni začetni odmerek SZP je v omenjenih primerih 10–20 ml/kg bolnikov telesne teže. Med zdravljenjem so možni neželeni učinki, najpogosteje alergične reakcije. Uporaba SZP ni na mestu, če je na voljo enako učinkovit in bolj varen način zdravljenja.

Abstract

Fresh frozen plasma (FFP) is a blood component obtained from processed whole blood or collected by plasmapheresis and afterwards stored in frozen state. Indications for the clinical use of FFP are single coagulation factor deficiencies (such as F V and F XI), multiple coagulation factors deficiency (most frequent as a consequence of massive hemorrhage), coagulopathy caused by advanced liver disease, warfarin mediated coagulopathy and thrombotic thrombocytopenic purpura. Standard FFP treatment dose in mentioned indications is generally 10–20 ml/kg of patient body weight. During the treatment attention should be paid to possible FFP treatment related adverse effects. Most frequent are allergic reactions. We should not consider FFP as a treatment approach in clinical situations where equally effective and safer treatment modalities are available.

Uvod

Plazma je tekoči del krvi, ki po telesu prenaša krvne celice in makromolekule. Na njeno sestavo vplivajo spol, starost, rasa, način prehranjevanja in druge osebne značilnosti. Voda tvori 85–90 % prostornine plazme. Ostalo (10 %) sestavljajo beljakovine, ki jih je največ (7 %), ter koloidi, kristaloidi, faktorji strjevanja krvi, hormoni, vitamini, elementi v sledovih in drugo.^{1,2} Plazmo lahko pripravimo iz krvi, ki smo jo odvzeli

z antikoagulantom, in namenimo za transfuzijo bolnikom v celoti. Lahko pa izkoristimo samo njen beljakovinski del za pripravo zdravil iz krvi, kot so albumini, imunoglobulini, posamezni faktorji strjevanja krvi ter komponente komplementa. Plazmo, namenjeno klinični uporabi, imenujemo sveža zmrznjena plazma (SZP) in mora izpolnjevati zahteve iz monografije v Priporočilu za pripravo, uporabo in zagotavljanje kakovosti komponent krvi Evropskega sveta.³ Plazma,

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2012;
81: 7–15

Prispelo: 22. sept. 2011,
Sprejeto: 23. sept. 2011

Priporočila so bila
obravnavana in sprejeta
na rednem letnem
strokovnem sestanku
Združenja hematologov
Slovenije in Združenja za
transfuzijsko medicino
Slovenije v Podčetrtku,
15. in 16. 04. 2011.

namenjena pripravi zdravil iz krvi, je humana plazma za frakcioniranje in mora izpolnjevati specifikacije iz monografije Evropske farmakopeje.⁴ SZP je osnovni plazemski pripravek, ki se uporablja tako za zdravljenje kot tudi za pripravo krioprecipitata in SZP z odstranjenim krioprecipitatom. Za povečanje varnosti lahko zadržimo SZP v karanteni za določen čas. Iz SZP lahko s filtriranjem odstranimo levkocite in inaktiviramo morebitne povzročitelje nalezljivih bolezni.

Zgodovina

Plazmo in serum so že konec 19. stoletja uporabljali za perfuzijo organov v poskusih na živalih in opisovali pomen plazemskih beljakovin, zlasti onkotsko delovanje, pri dinamiki krvnega obtoka.^{5–7} Med prvo svetovno vojno so spoznali, da je zgodnje nadomeščanje plazme pri zdravljenju akutnih obsežnih krvavitev pomembnejše od nadomeščanja eritrocitov, vendar so šele leta 1931 prvič poročali o transfuziji citratne plazme. Pripravili so jo iz centrifugirane polne krvi in dodali fiziološko raztopino za razredčitev izoaglutininov ter shranjevali 24 ur pri temperaturi od +6 °C do +8 °C.^{8,9} Pred drugo svetovno vojno so razvili postopke za daljše shranjevanje plazme: liofilizacijo (zamrzovanje sušenje) in zamrzovanje ter kasneje tudi način priprave albuminov s frakcioniranjem plazme. Liofilizacijo plazme so pozneje opustili, ker je bila tehnično zahtevnejša od zamrzovanja in ni omogočala ohranitve faktorjev strjevanja krvi. Leta 1965 so odkrili, da se iz zamrznjene plazme lahko pripravi krioprecipitat, ki so ga uspešno uporabljali za zdravljenje hemofilije A.¹⁰ Hitro zamrzovanje se je uveljavilo v praksi kot učinkovit način pripravljanja plazme za klinično uporabo.¹¹

Sveža zmrznjena plazma

Sveža zmrznjena plazma (SZP) je komponenta krvi, namenjena za transfuzijo ali frakcioniranje. Pripravljena je iz polne krvi ali zbrana s plazmaferezo in zamrznjena v določenem času na temperaturo, ki ohranja labilne faktorje strjevanja krvi v funkcionalnem stanju.³ SZP pripravimo z ločevanjem

iz centrifugirane polne krvi ali trombocitne plazme (obnovljena plazma, *angl.* recovered plasma). Plazmo lahko odvzamemo tudi krvodajalcu z ročno ali avtomatizirano plazmaferezo (pristna plazma, *angl.* source plasma). Pridobljeno plazmo nato zamrznemo v posebnih zamrzovalnikih, ki jo v eni uri zamrznejo na temperaturo, nižjo od -30 °C. Lastnosti plazme se najbolje ohranijo, če jo zamrznemo v šestih urah po odvzemu krvi ali plazme.¹² To obdobje lahko podaljšamo na 18 ur, če kri takoj po odvzemu shranimo v hladilniku pri temperaturi od +2 °C do +6 °C.¹³ Če je bila kri oziroma plazma takoj po odvzemu hitro ohlajena in shranjena pri temperaturi med +20 °C in +24 °C z uporabo posebnih naprav, ki vzdržujejo predpisano temperaturo, se lahko čas od odvzema krvi ali plazme do zamrzovanja plazme podaljša na 24 ur.¹⁴

Po definiciji je enota SZP pripravljena iz odvzete polne krvi (večinoma 520 ml polne krvi) z antikoagulantom. Vsaka enota SZP mora imeti izmerjeno in označeno prostornino, ki v povprečju znaša 200 do 300 ml, kar je odvisno od hematokrita darovalčeve krvi. Prostornina SZP, pripravljena s plazmaferezo, znaša 500–700 ml. Imeti mora določeno in označeno krvno skupino ABo in RhD ter negativne izsledke predpisanih laboratorijskih testiranj za bolezni, ki se prenašajo s krvjo. Vsebovati mora >70 enot (IE) FVIII na 100 ml SZP, <6,0 × 10⁹/L eritrocitov, <0,1 × 10⁹/L levkocitov in <50 × 10⁹/L trombocitov.³ Zaradi dodanega antikoagulantnega so v SZP spremenjene koncentracije elektrolitov in glukoze. Vsebnost albumina in imunoglobulinov je primerljiva z vrednostmi v polni krvi. Fibrinogena je okvirno 400 mg na enoto SZP. Na kakovost SZP vplivajo način odvzema krvi, vrsta antikoagulant, vsebnost celic, čas in temperatura od odvzema do priprave, hladno aktiviranje in hitrost zamrzovanja, temperatura zamrzovanja, čas shranjevanja, način in trajanje odtajanja ter shranjevanja po odtajanju.^{12,15–22} Za pripravo SZP, ki je namenjena transfuziji bolnikom, uporabljamo v Sloveniji le plazmo krvodajalcev moškega spola, saj je pogostost protilevkocitnih, zlasti protiteles HLA, v njihovi krvi manjša. S tem poskušamo zmanjšati tveganje za nastan-

nek akutne poškodbe pljuč (*angl.* TRALI) po transfuziji SZP. Ženske se lahko v nosečnosti senzibilizirajo in imajo zato pogostejše od moških prisotna protitelesa proti levkocitnim antigenom HLA.

Priporočilo

Lastnosti plazme najbolje ohranimo, če jo zamrznemo v 6 urah po pridobitvi oziroma v 24 urah, če jo v tem času shranjujemo pod posebnimi temperaturnimi pogoji.

Shranjevanje in transport SZP

Za ohranitev aktivnosti faktorjev strjevanja krvi veljajo pri shranjevanju, razdeljevanju, izdajanju in transportu SZP načela »hladne verige«. Ta narekujejo vzdrževanje predpisanih pogojev njenega shranjevanja od priprave do transfuzije bolniku. SZP shranjujemo do 36 mesecev pri temperaturi, ki je enaka ali nižja od -25°C oziroma 3 mesece pri temperaturi od -18°C do -25°C . SZP transportiramo pri temperaturi shranjevanja -25°C oziroma od -18°C do -25°C , kar je odvisno od načrta hranjenja po transportu.³ Za takšen transport so potrebni posebni izolirani vsebniki in/ali vozila s hlajenimi komorami. Za kratkotrajno prenašanje SZP (do 30 minut), ki je namenjena za takojšnjo uporabo, zadoščajo izolirani vsebniki, ki so validirani za takšne namene.

Priporočilo

SZP shranjujemo 36 mesecev pri temperaturi, ki je enaka ali nižja od -25°C oziroma 3 mesece pri temperaturi od -18°C do -25°C . Pri transportu je potrebno ohraniti predpisano temperaturo shranjevanja.

Odmerjanje SZP

Raziskave so pokazale, da transfuzija 1 ml SZP/kg bolnikove telesne teže (TT) zveča aktivnost vseh faktorjev strjevanja v krvi prejemnika za 1 % (izjema sta samo F V in F VIII). Zato je priporočen začetni odmerek SZP praviloma 10–20 ml/kg TT. Tako povečamo aktivnost vseh faktorjev hemostaze na 10–20 % in v večini primerov zagotovimo učinkovito hemostazo.²³ V klinični praksi to pomeni, da odrasli bolnik prejme 4–8 enot SZP s povprečno prostornino ene enote 200–300 ml. Odziv na transfuzijo SZP ve-

dno spremljamo s kliničnimi in z laboratorijskimi kazalci.^{24,25}

Priporočilo: Odmerjanje SZP

Kot začetni odmerek praviloma dajemo 10–20 ml SZP /kg TM. Odmerek nato prilagajamo bolnikovemu kliničnemu stanju in izsledkom laboratorijskih preiskav.

Zagotavljanje skladnosti krvnih skupin ABo

Za transfuzijo izberemo SZP krvne skupine ABo, ki je identična ali skladna s prejemnikovo. Način izbire SZP glede na skladnost s prejemnikom v antigenih ABo prikazujemo v Tabeli 1. Bolnik s krvno skupino o mora vedno prejeti SZP darovalčeve krvne skupine o. Če bolnikove krvne skupine ne poznamo, a nujno potrebuje zdravljenje s SZP, potem mora biti SZP krvne skupine AB. V primeru pomanjkanja ABo identične ali skladne SZP lahko transfundiramo tudi neskladno SZP pod pogojem, da ne vsebuje visokih titrov protiteles anti-A oz. anti-B. Tako zmanjšamo verjetnost hemolize eritrocitov, ki je pogojena s protitelesi ABo. Pri tem SZP krvne skupine A prejme bolnik s krvno skupino B in obratno. SZP krvne skupine o namreč pogostejše vsebuje visoke titre protiteles ABo, kot plazma darovalcev krvnih skupin A oz. B. V Sloveniji tranfundiramo le ABo identično ali skladno SZP. Ker SZP lahko shranjujemo do dveh let, ni težav pri zagotavljanju SZP identične ali skladne krvne skupine. Titra ABo protiteles v odvzeti krvi ne določamo, saj zaradi široke dostopnosti SZP ni potrebno transfundirati ABo neskladne SZP.

Priporočilo: skladnost SZP v antigenih ABo

Pri transfuziji SZP upoštevamo skladnost med prejemnikom in enoto SZP v krvnih skupinah ABo in tranfundiramo le ABo, ki je skladna s SZP. Izjemoma je ob pomanjkanju možna transfuzija ABo neskladne SZP, vendar mora imeti takšna SZP normalen ali nizek titer protiteles ABo.

Odtajanje in transfuzija SZP

SZP oddajamo pri temperaturi $+37^{\circ}\text{C}$ (pri odtajanju pri 4°C nastane krioprecipitat). Pri tem je pomembno, da preprečimo

Tabela 1: Način izbora skladnih enot sveže zmrznjene plazme za transfuzijo.

		Krvna skupina ABO prejemnika			
		0	A	B	AB
Krvna skupina ABO SZP	Prvi izbor	0	A	B	AB
	Drugi izbor	A	AB	AB	-
	Tretji izbor	B	-	-	-
	Četrti izbor	AB	-	-	-

poškodbe ovojnine in bakterijsko onesnaženje pripravka. Za spremljanje učinkovitosti in kakovosti odtajanja SZP merimo hitrost odtajanja (pomembna zlasti pri nujnih transfuzijah), ohranitev aktivnosti faktorjev strjevanja krvi in stanje njihove aktiviranosti. Če je ta prekomerna, lahko pride do neželenih učinkov, kot so tromboze ali sindrom diseminirane koagulacije (DIK).^{26,27} Za odtajanje lahko uporabljamo vodne kopeli, t. i. suhe grelce ali mikrovalovne grelce. Pri uporabi vodne kopeli je pomembno postaviti SZP v vakuumsko zatesnjeno sekundarno ovojnino (plastično vrečko), ki prepreči bakterijsko onesnaženje. Po odtajanju vrečko pregledamo; če je poškodovana, SZP zavržemo. Vodne kopeli, v katerih se odtaja SZP, uporabljamo samo za ta namen. Čistimo jih vsaj enkrat na dan in polnimo s čisto laboratorijsko vodo. Povprečni čas za odtajanje 2 enot SZP v vodni kopeli je 20 minut. Suhi grelci segrevajo SZP s kroženjem toplega zraka ali preko segrelih kontaktnih površin (kovinske plošče ali vreče z vodo). V suhih grelcih 2 enoti SZP odtajamo v 10 minutah. V mikrovalovnih grelcih SZP odtajamo v 2–3 minutah, vendar je njihova slabost majhna zmogljivost in visoka cena. Med delovanjem mikrovalov lahko nastanejo vroče točke. Način vzdrževanje naprav za odtajanje SZP je določen v standardnih operativnih postopkih (SOP). Naprave za odtajanje morajo biti validirane.

SZP transfundiramo takoj po odtajanju ali shranjujemo pri temperaturi +4 °C največ 4 ure po odtajanju. V kolikor odtajene SZP ne transfundiramo takoj, jo moramo primerno hraniti na 4 °C. Dopustno je, da odtajani pripravek hranimo do 24 ur.^{3,4} V tem primeru se vsebnost F VIII zmanjša za

28 %, delež ostalih faktorjev hemostaze pa ostane nespremenjen in stabilen 5 dni. Nekateri celo menijo, da v primeru, ko s SZP ne nadomeščamo F VIII, SZP lahko uporabimo tudi 72 ur potem, ko smo jo predhodno odtajali in primerno shranjevali.⁴ Ena od mogočih težav je bakterijsko onesnaženje, do katerega lahko pride med postopkom odtajanja. Pri transfundiranju SZP uporabljamo standardni sistem za dajanje transfuzije s 120- do 180-mikrometrskim filtrom. Sistem za dajanje transfuzije moramo zamenjati vsakih 12 ur. Obsevanje SZP z ionizirajočimi žarki pri bolnikih z imunskimi pomanjkljivostmi ni potrebno.

Priporočilo: odtajanje in transfuzija SZP

SZP odtajamo v validiranih napravah pri temperaturi +37 °C in ob postopkih, ki preprečujejo poškodbe ovojnine in bakterijsko onesnaženje pripravka. Čas odtajanja in izvajalca zabeležimo. SZP transfundiramo takoj po odtajanju ali shranjujemo pri temperaturi +4 °C največ 4 ure po odtajanju. Daljše shranjevanje po odtajanju je mogoče le izjemoma.

Drugi plazemski pripravki za klinično uporabo

Krioprecipitat je krioglobulinska frakcija plazme, ki vsebuje F VIII, von Willebrandov faktor (vWF), fibrinogen, F XIII in fibronektin. Krioprecipitat, pripravljen iz ene enote SZP iz polne krvi, mora vsebovati > 70 IE F VIII, > 140 mg fibrinogena in > 100 IE vWF.³ Pripravimo ga tako, da SZP počasi (preko noči) ali pa hitro s sifonskim prelitjem odtalimo pri temperaturi od +2 °C do +6 °C.²⁸ Nato s centrifugiranjem pri »veliki hitrosti« in isti temperaturi sedimentiramo krioglobulinsko frakcijo. Če uporabimo SZP iz polne krvi, odlijemo večji del supernatantne plazme, da dosežemo okvirni končni volumen 40 ml krioprecipitata. Tega ponovno hitro zmrznemo na temperaturo -30 °C.^{29,30} Krioprecipitat so predvsem v preteklosti uporabljali za nadomeščanje F VIII, von Willebrandovega faktorja in fibrinogena. Danes ga v svetovnem merilu uporabljamo redko, saj imamo na voljo primernejše, ciljane pri-

pravke. Tudi v Sloveniji od leta 1990 krioprecipitata ne proizvajamo več.

SZP z odstranjenim krioprecipitatom je plazma, iz katere odstranimo krioprecipitat in jo zatem v eni uri ponovno zamrznemo na temperaturo, nižjo od -30°C . Takšna SZP vsebuje nespremenjene količine albumina in imunoglobulinov, zato pa značilno zmanjšane količine F VIII, vWF, fibrinogena, F XIII in fibronektina.²⁹ V Sloveniji SZP z odstranjenim krioprecipitatom ni na zalogi, jo pa v primeru klinične indikacije pripravimo v okviru 24 ur.

Karantenska SZP je plazma, ki jo zberemo in zamrznemo pod pogoji, predpisanimi za SZP, nato pa jo shranimo v karanteni. Iz karantene jo lahko sprostimo šele po določenem času, ko njenega darovalca ponovno testiramo na prisotnost označevalcev bolezni, ki se prenašajo s krvjo. Karantensko SZP uporabljamo, da bi zmanjšali tveganje transfuzije SZP, ki je povezano z diagnostičnim oknom pri prenosu okužb s krvjo. Nekatere transfuzijske ustanove v Sloveniji imajo na voljo SZP iz karantene, ki jo namenjajo za transfuzijo otrokom.

SZP je krvna komponenta z majhnim številom krvnih celic in zato zanemarljivim tveganjem za nastanek neželenih učinkov, ki so povezani s prisotnostjo levkocitov. Nekaj poročil v literaturi pa je potrdilo prisotnost levkocitov v SZP nad predpisano vrednostjo $< 1 \times 10^6$ na enoto SZP, kar kaže na možnost nastanka neželenih učinkov, povezanih z levkociti.³⁰ Ti lahko nastanejo, ker nekaj levkocitov/limfocitov preživi odtajanje SZP ali pa se iz poškodovanih levkocitov sprostijo levkotropni virusi ali citokini.^{31,32} SZP z odstranjenimi levkociti lahko pripravimo bodisi iz polne krvi, iz katere smo predhodno s filtriranjem odstranili levkocite, ali pa filtriramo plazmo po njeni pripravi. V Sloveniji plazmo pridobivamo z izločanjem levkocitno-trombocitne plasti in eritrocitov iz polne krvi, s čimer dobimo plazmo z majhnim številom levkocitov, oziroma pripravljamo plazmo iz filtrirane polne krvi. S filtracijo odstranimo levkocite iz polne krvi ali krvnih komponent za $> 4 \log_{10}$. V SZP lahko pred shranjevanjem inaktiviramo morebitne povzročitelje bolezni; bakterije, viruse ali parazite. Poznamo dva možna načina:

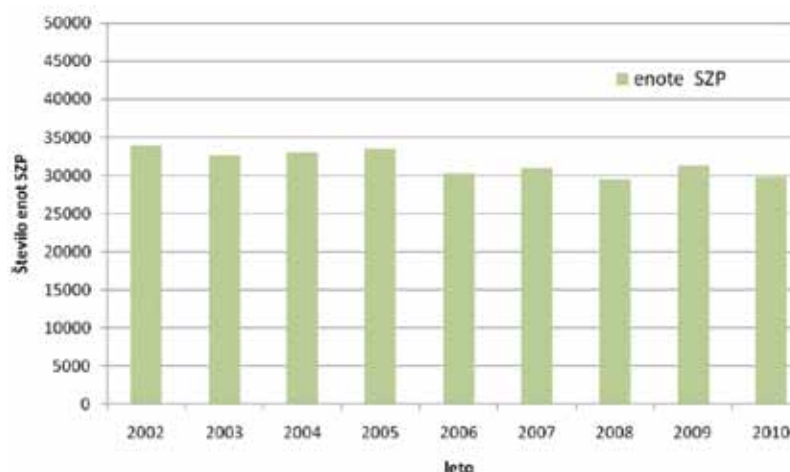
z dodajanjem detergentov in topil, ki razgradijo ovojnico, zlasti virusov in parazitov, ali pa z dodajanjem fotoaktivnih snovi, ki inaktivirajo DNK/RNK potem, ko jih izpostavimo svetlobi. Na ta način inaktiviramo tudi limfocite.³³ SZP z inaktiviranimi patogeni je na voljo v Sloveniji le za zdravljenje bolnikov z dednim pomanjkanjem F V.³⁴ V prihodnosti načrtujemo inaktiviranje patogenov v vseh enotah SZP.

Klinične indikacije za uporabo sveže zmrznjene plazme

Obseg zdravljenja s transfuzijami SZP je v razvitem svetu raznolik. Po porabi SZP lahko države EU razdelimo na velike porabnice z več kot 15 enotami SZP/1000 prebivalcev, srednje porabnice z okvirno 10 enotami SZP/1000 prebivalcev in majhne porabnice s porabo 5 enot SZP/1000 prebivalcev.^{3,4} Pred letom 2006 smo v Sloveniji izdali okvirno 33.000 enot SZP na leto, nato pa se je število izdanih enot zmanjšalo na približno 30.000 enot letno.³³ V letu 2010 je bila poraba SZP 16 enot/1000 prebivalcev, izdanih je bilo 32.000 enot SZP. To nas uvršča v skupino držav z veliko porabo SZP, po našem mnenju »odločno preveliko«. V državah z majhno porabo SZP nizko raven porabe zagotavljajo z upoštevanjem nacionalnih smernic za zdravljenje s SZP. Zato menimo, da bi s sprejetjem in izvajanjem nacionalnih smernic/priporočil za klinično uporabo SZP v Sloveniji lahko zmanjšali njeno porabo vsaj na okvirnih 10 enot/1000 prebivalcev. Slovenska priporočila za zdravljenje s SZP je nujno oblikovati in jih tudi čim prej uporabiti. V nadaljevanju predstavljamo klinične indikacije za zdravljenje s SZP.

Pomanjkanje posameznih faktorjev strjevanja krvi

Pri pomanjkanju posameznih faktorjev hemostaze nadomeščamo s SZP manjkajoči faktor samo v primeru, da frakcioniranega posameznega faktorja ni na voljo. Dandanes so to samo nekatera redka stanja, kot npr. prirojeno pomanjkanje faktorjev V ali XI.^{34,35} Začetni odmerek SZP je 15–20 ml/kg. Prirojeno pomanjkanje od vitamina K



Slika 1: Število izdanih enot sveže zmrznjene plazme v Sloveniji od leta 2002 do 2010.

odvisnih dejavnikov strjevanja krvi lahko zdravimo s koncentratom protrombinskega kompleksa (PCC).

Pomanjkanje več faktorjev strjevanja krvi

Za sindrom diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK) so značilne difuzne mikrovaskularne krvavitve in tromboze ter posledična porabna koagulopatija. Če je le mogoče, DIK zdravimo vzročno. S krvnimi pripravki, trombocitno plazmo in SZP zdravimo v primeru aktivne krvavitve s podaljšanim aktiviranim parcialnim tromboplastinskim časom (aPTČ) oz. protrombinskim časom (PČ) ali pa v primeru načrtovanega invazivnega ali operacijskega posega. Začetni odmerek SZP je 10–15 ml/kg, učinkovitost pa spremljamo klinično in laboratorijsko. Konsenza, ki bi opredeljeval optimalni način zdravljenja s SZP, zaenkrat še ni. Velja pa priporočilo, da v kolikor bolnik z DIK ne krvavi, s krvnimi pripravki ne zdravimo, pri čemer podaljšanih vrednosti aPTČ oz. PČ ne upoštevamo.

Do pomanjkanja več faktorjev hemostaze pride tudi pri dilucijski koagulopatiji, ki je posledica obsežne krvavitve in posledičnega nadomestnega zdravljenja s krvnimi pripravki in z infuzijskimi raztopinami. Podaljšanje aPTČ in PČ za 1,5- do 1,8-kratno izhodiščno normalno vrednost (INR > 1,6) pomeni zmanjšanje nekaterih faktorjev hemostaze v krvni plazmi pod 30 % pričakovane aktivnosti. V prvi vrsti so pod kritično »hemostatično« mejo zmanjšani fibrinogen, F V in F VIII. Zato velja, da moramo pri ob-

sežni krvavitvi začeti z zdravljenjem s SZP, če smo s krvnimi pripravki (eritrociti, kolidne raztopine) že nadomestili več kot 50 % volumna krvi.³⁶ Zdravljenje s SZP je nujno, ko s krvnimi pripravki in infuzijskimi raztopinami nadomeščeni delež krvi znaša 120–150 % krvnega volumna, izgubljenega znotraj 24 ur. Začetni odmerek SZP je 10–15 ml/kg, ki pa ga pri obsežni krvavitvi lahko tudi bistveno presežemo. V načelu svetujejo, da že pred transfuzijo 10 enot koncentriranih eritrocitov bolniku damo 4 enote SZP.³⁷ Če se masivna krvavitev ne ustavi, v nadaljevanju priporočajo 4 enote SZP na 6 enot koncentriranih eritrocitov. Sicer pa je prav, da učinkovitost zdravljenja spremljamo klinično in laboratorijsko, saj je to praviloma bolj učinkovit in varen način kot uporaba t. i. »formul za nadomeščanje SZP«. Okvirni cilj nadomeščanja SZP pri obsežni krvavitvi je še dopustno podaljšanje aPTČ in PČ za manj kot 1,5-kratnik njune normalne vrednosti ter koncentracija fibrinogena, večja od 1,5 g/L.³⁷

Koagulopatija zaradi bolezni jeter

V jetrih nastaja večina beljakovin, ki sodelujejo v sistemu koagulacije in fibrinolize. Med najbolj poznane in pomembne sodijo protrombin (F II), F VII, F IX in F X ter proteina C in S. V jetrih se iz krvnega obtoka odstranijo številni aktivirani faktorji strjevanja krvi, fibrin in razgradni produkti fibrinogena. V končnem obdobju jetrne bolezni se pridruži še trombocitopenija kot tudi trombocitopatija in nezadostna tvorba fibrinogena.

SZP v nekaterih primerih, ko je zaradi jetrne bolezni podaljšan PČ, svetujemo kot zaščito pred krvavitvami.³⁸ To velja zlasti za invazivne posege, kot je biopsija jeter. Odziva na zdravljenje s SZP pa v teh primerih ne moremo vedno predvideti, zato lahko ostane podaljšani PČ kljub zdravljenju. Če takšnega bolnika pripravimo na invazivni poseg s SZP, je po transfuziji potrebno spremljati PČ, šele zatem pa se odločimo o nadaljnjem ukrepanju. V literaturi ni priporočil, pri kakšnem podaljšanju PČ je koristno uporabiti SZP ob biopsiji jeter.

Varfarinska koagulopatija in pomanjkanje vitamina K

Vitamin K je potreben za γ -karboksilacijo F II, F VII, F IX, F X ter proteinov C in S, ki brez nje ostanejo neaktivni. Varfarinska koagulopatija izzveni v 48 urah po prenehanju zdravljenja z varfarinom, v 12–18 urah ob zdravljenju z vitaminom K in takoj, če zdravimo s SZP ali PCC. Prav je, da s SZP ali PCC zdravimo le v izjemnih primerih, kot so neobvladljiva aktivna krvavitev, nujni kirurški poseg ali poškodba. Priporočen odmerek SZP je 15–20 ml/kg.

SZP prav tako ni zdravilo za nadomeščanje vitamina K. Nadomeščanje vitamina K potrebujejo zlasti bolniki na intenzivnih oddelkih, pri katerih je vnos vitamina K premajhen. Zato lahko zasledimo podaljšan PČ, kar pa še vedno ni razlog za zdravljenje s SZP. Priporočajo, da takšni bolniki prejmejo vitamin K 10 mg po. ali iv. trikrat tedensko.³⁹

Trombotična trombocitopenična purpura

Ime trombotična trombocitopenična purpura (TTP) se prekriva s poimenovanjem hemolitično-uremični sindrom (HUS) oz. trombotična mikroangiopatija (TMA). Med naštetimi pojavi obstaja nekaj manjših, a vseeno značilnih kliničnih in laboratorijskih razlik. Prava idiopatska TTP je avtoimunska bolezen, za katero so značilna avtoprotitelesa proti metaloproteinazi ADAMTS 13. Ta cepi zelo velike enote vonWillebrandovega faktorja (vWF) na manjše podenote, ki imajo zato majhno proagregacijsko trombocitno učinkovanje. Nasprotno pa velike nerazcepljene podenote vWF z veliko molekulsko maso prekomerno aktivirajo trombocite in tako povečajo njihovo porabo. Z zdravljenjem z izmenjavo plazme odstranimo avtoprotitelesa proti ADAMTS 13-metaloproteinazi in hkrati zagotovimo normalen molekularni profil vWF.⁴⁰ Z izmenjavo plazme, pri kateri zamenjamo enkratni volumen plazme, začnemo takoj, ko na osnovi klinične slike in osnovnih laboratorijskih preiskav potrdimo diagnozo TTP. Z izmenjavo plazme nadaljujemo vsak dan, dokler število trombocitov ne postane normalno. Zatem

interval med izmenjavami plazme postopno podaljšujemo do ukinitve. V kolikor odzivnost na izmenjavo plazme ne zadošča, se lahko odločimo za izmenjavo enega volumna plazme dvakrat dnevno ali pa za izmenjavo s plazmo, ki ji pred tem odstranimo krioprecipitat.

Hipofibrinogenemija

V Sloveniji od leta 2010 za nadomeščanje fibrinogena uporabljamo koncentrat fibrinogena (Haemocomplettan®). Gre za prečiščen koncentrat fibrinogena v obliki belega praška, ki vsebuje 1g/2g fibrinogena. Indikacije za zdravljenje so obsežne akutne krvavitve, pridobljeno pomanjkanje, zdravljenje prirojenega pomanjkanja fibrinogena, vključno z afibrinogenemijo in s hipofibrinogenemijo. Fibrinogen pa lahko nadomeščamo tudi s SZP. To je dopustno predvsem takrat, ko volumska obremenitev bolnika ne predstavlja kontraindikacije. Načeloma nadomeščamo takrat, ko je vrednost fibrinogena manjša od 1 g/L. Zavedati se moramo, da spodnja mejna vrednost fibrinogena, ki bi označevala klinično pomembno hipofibrinogenemijo, ni znana.

Neželeni učinki zdravljenja s SZP

Poročila o hemovigilanci potrjujejo, da transfuzijo SZP spremlja določena stopnja tveganja za nastanek neželenih učinkov, ki je med vsemi komponentami krvi največja.⁴¹ Pogosta je tudi neustrezna uporaba SZP pri zdravljenju.

Najpogostejše so alergične reakcije v obliki urtikarije, ki jih navajajo v 1–3 %.^{37,42} Na srečo le redko pride do razvoja anafilaktičnega šokovnega stanja s posledičnim srčnim zastojem. Redek zaplet se lahko pojavi pri bolnikih, ki sami nimajo protiteles podvrste IgA. Ti namreč razvijejo protitelesa anti IgA, ki so podvrste IgE. V kolikor tak bolnik prejme SZP, ki vsebuje protitelesa IgA, lahko pride do življenja ogrožujoče alergične reakcije.⁴² Za takšne bolnike je na voljo SZP z odstranjenimi protitelesi IgA. Mogoč zaplet je tudi s transfuzijo povzročena akutna okvara pljuč (*angl.* transfusion related

acute lung injury, TRALI), s klinično sliko nekardiogenega pljučnega edema, ki okvirno nastopi v štirih urah po prejeti transfuziji SZP. Klinično stanje bolnika se izboljša v nekaj dneh. TRALI nastane, ko dajalčeva plazma vsebuje protitelesa, najpogostejše vrste anti HLA, ki reagirajo z prejemnikovimi levkociti (levkoaglutinini).⁴³ Za preprečevanje nastanka TRALI v Sloveniji uporabljamo le SZP iz plazme, ki smo jo pridobili od krvodajalcev moškega spola. Ti imajo namreč statistično značilno manj pogosto prisotnost antilevkocitinih protiteles.

SZP, pripravljena po nekaterih postopkih, lahko vsebuje večje število levkocitov, in ima značilnosti »celične komponente krvi« s posledičnim tveganjem za nastanek neželenih učinkov, ki so povezani s prisotnostjo levkocitov. Sem uvrščamo morebitni prenos nekaterih okužb (npr. s citomegalovirusom, CMV), aloimunizacijo, transfuzijsko bolezen presadka proti gostitelju pri bolnikih z imunskimi pomanjkljivostmi in sproščanje citokinov, ki lahko povzročajo vročinske reakcije.^{44,45,46} Njihov nastanek preprečujemo tako, da uporabimo SZP z odstranjenimi levkociti ali z obsevanjem SZP oziroma z uporabo SZP z inaktiviranimi patogeni, ki inaktivira tudi morebitne limfocite. Postopek zamrzovanja plazme inaktivira bakterije, zato je bakterijska okužba malo verjetna. Odstranitev krvnih celic iz pripravka odstrani tudi povzročitelje, ki se prenašajo s krvnimi celicami. Tako v povezavi s SZP zaenkrat ne opisujejo prenosa okužbe CMV, malarije ali humanega T-limfotropnega virusa 1 in 2 (HTLV-1 in HTLV-2). Zamrzovanje plazme pa ne odstrani prostih virusov hepatitisa A, B, C, parvovirusa B19 in virusa HIV. Obstaja tudi možnost prenosa prionskih bolezni. V literaturi ni poročil o povezanosti med transfuzijo SZP in akutnim oz. kroničnim GVHD. SZP zato ni potrebno obsevati z ionizirajočim sevanjem.

Zaključek in končno priporočilo

Zdravljenje s SZP ni brez nevarnosti. Zato uporaba SZP ni na mestu, če obstaja alternativni, enako učinkovit in varnejši način zdravljenja. S tem mislimo na koncentrate posameznih faktorjev hemostaze, koncen-

trat fibrinogena, koncentrat protrombinskega kompleksa, raztopine albuminov in intravenske imunoglobuline.

Odmerek in hitrost infuzije SZP sta odvisna od bolezenskega stanja, še bolj pa od t. i. volumnske zmožnosti bolnika. Pred začetkom zdravljenja se moramo zavedati, da potrebujemo dodatnih 20–30 minut, da se SZP odtaja. Po odtajanju se koncentracija labilnih faktorjev hemostaze, F V in FVIII, postopno zmanjšuje, vendar ostane zadostna v 24 urah po odtajanju pripravka. Zaželeno je skladnost ABO krvnih skupin. Če bolnikove krvne skupine ne poznamo, zdravimo s SZP krvne skupine AB.

Začetni odmerek SZP za zdravljenje blagih koagulopatij je 10–20 ml/kg, ki ga infundiramo čim hitreje glede na klinično stanje bolnika. Nadaljevanje zdravljenja je odvisno od klinične slike in izsledkov laboratorijskih testov hemostaze.

Literatura

1. Letellier G, Desjarlais F. Study of seasonal variations for eighteen biochemical parameters over a four year period. *Clin Biochem* 1982; 15: 206–14.
2. Myllylä G. Factors determining quality of plasma. *Vox Sang* 1998; 74: 507–15.
3. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. 16th ed. Chapter 5, Component monographs. Part D, Plasma components. Strassbourg: Council of Europe. EDQM; 2010. p. 311–28.
4. European-Pharmacopoeia. 7th ed 2012 (7.3). Strassbourg: EDQU; 2012
5. Luciani L. Eine periodische Function des isolirten Froschherzens. *Arbeit. a. d. physiol. Anstalt zu Leipzig* 1872; 7: 114–196.
6. Starling EH. On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. *J Physiol (London)* 1896; 19: 312–326.
7. Ward GR. Transfusion of plasma. *Brit Med J* 1918; 1: 301–3.
8. Nicholson P. Notes on the treatment of an unusual case of haemolytic streptococcus septicemia. *Jr Pediat* 1936; 8: 363–5.
9. Strumia MM, McGraw JJ. The development of plasma preparations for transfusions. *Ann Intern Med* 1941; 15: 80–88;
10. Pool JG, Shannon AE. Production of high-potency concentrates of antihemophilic globulin in a closed-bag system. *N Engl J Med* 1965; 273: 1443–7.
11. Myllylä G. Factors determining quality of plasma. *Vox Sang* 1998; 74: 507–511.
12. Hogman CF, Knutson F, Loof HC. Storage of whole blood before separation: the effect of temperature on red cell 2, 3 DPG and the accumulation of lactate. *Transfusion* 1998; 39: 492–7.

13. Pietersz RNI, de Korte D, Reesink HW, Dekker, WJA, van den Ende A, Loos JA. Storage of whole blood for up to 24 hours at ambient temperature prior to component preparation. *Vox Sang* 1989; 56: 145–50.
14. Pflugshaupt R, Kurt G. FPA Content—a Criterion of Quality for Plasma as Factor VIII Source. *Vox Sang* 1983; 45: 224–32.
15. Prowse CV, Bessos H, Farrugia A, Smith A, Gabra J. Donation procedure, fibrinopeptide A, and factor VIII. *Vox Sang* 1984; 46: 55–7.
16. Mikaelsson ME, Forsman N, Oswaldsson UM. Human factor VIII: a calcium-linked protein complex. *Blood* 1983; 62: 1006–15.
17. Willis JI, Lown JAG, Simpson MC. White cells in FFP: evaluation of a new white cells reduction filter. *Transfusion* 1998; 38: 645–51.
18. Favaloro EJ, Soltani S, McDonald J. Potential laboratory misdiagnosis of hemophilia and von Willebrand disorder owing to cold activation of blood samples for testing. *Am J Clin Pathol* 2004; 122: 686–92.
19. Farrugia A, Prowse C. Studies on the procurement of blood coagulation factor VIII: effects of plasma freezing rate and storage conditions on cryoprecipitate quality. *J Clin Pathol* 1985; 38: 433–7.
20. Akerblom O, Bremme K, Dackland AL, Fatah K, Suontaka AM, Blomback M. Freezing technique and quality of fresh frozen plasma. *Infusiontherapie* 1992; 19: 283–7.
21. Woodhams B, Girardot O, Blanco MJ, Colesse G, Gourmelin, Y. Stability of coagulation proteins in frozen plasma. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2001; 12: 229–36.
22. Braunstein AH, Oberman HA. Transfusion of plasma components. *Transfusion* 1984; 24: 281–286.
23. Holland LL, Brooks JP. Towards rational fresh frozen plasma transfusion. *Am J Clin Pathol* 2006; 125: 133–9.
24. Hellstern P, Haubelt H. Indications for plasma in massive transfusion. *Thrombosis research* 2002; 107 Suppl 1: S19–22.
25. Downes KA, Yomtovian R, Sarode R. Serial measurement of clotting factors in thawed plasma stored for 5 days. *Transfusion* 2001; 41: 570.
26. Seligsohn U, Zivelin A, Bar-Shani S. Cold-promoted activation of factor VII: is it a problem under blood bank conditions? *Haemostasis* 1983; 13: 186–91.
27. Stanworth SJ, Brunskill SJ, Hyde CJ, McClelland DB, Murphy MF. Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomized controlled trials. *Br J Haematol* 2004 Jul; 126: 139–52.
28. Mason EC. Thaw-Siphon Technique for Production of Cryoprecipitate Concentrate Factor VIII. *Lacet* 1978; 2(8079): 15–17.
29. Shehata N, Blajchman M, Heddle N. Coagulation factors in FFP and cryosupernatant. *Transfusion Medicine* 2001; 11: 391–401.
30. Wieding JU, Vehmeyer K, Dittman J. Contamination of FFP with viable white blood cells and proliferative stem cells. *Transfusion* 1994; 34: 185–7.
31. Willis JI, Lown JAG, Simpson MC. White cells in FFP: evaluation of a new white cells reduction filter. *Transfusion* 1998; 38: 645–51.
32. Prowse C. Properties of pathogen-inactivated plasma components. *Transfus Med Rev* 2009; 23: 124–33.
33. Zdravstveni statistični letopis. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja; 2002–2010.
34. Seeeler RA. Para hemophilia. Factor V deficiency. *Med clin North Am* 1972; 56: 119–26.
35. Sharland M, Palton MA, Talbot S. Coagulation factor deficiencies and abnormal bleeding in Noonan syndrome. *Lancet* 1992; 339: 19–23.
36. Hellstern P, Haubelt H. Indications for plasma in massive transfusion. *Thromb Research* 2002; 107 Suppl 1: S19–S22.
37. Dugoid J. Guidelines for the use of FFP, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol* 2004; 123: 1–18.
38. Williamson LM, Llewelyn CA, Fisher NF, Allain JP, Bellamy MC. A randomised trial of solvent/detergent and standard FFP in the coagulopathy of liver disease and liver transplantation. *Transfusion* 1999; 39: 1227–34.
39. Makris M, Watson HG. The management of coumarin induced over anticoagulation. *Br J Haematol* 2001; 114: 271–80.
40. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2010; 116: 4060–9.
41. MacLennan S, Williamson LM. Risks of Fresh Frozen Plasma and Platelets. *J Trauma*. 60:S46–S50.
42. Sandler GS, Mallory D, Malamui D, Eckrich R. IgA anaphylactic transfusion reactions. *Transfus Med Rev* 1995; 9: 1–8.
43. Kopto PM, Holland PV. Transfusion related acute lung injury. *Br J Haematol* 1999; 105: 322–9.
44. Wieding JU, Vehmeyer K, Dittman J. Contamination of FFP with viable white blood cells and proliferative stem cells. *Transfusion* 1994; 34: 185–7.
45. Willis JI, Lown JAG, Simpson MC. White cells in FFP: evaluation of a new white cells reduction filter. *Transfusion* 1998; 38: 645–51.
46. Nielsen HJ, Reimert C, Pedersen AN. Leukocyte derived bioactive substances in FFP. *Br J Anaesth* 1997; 78: 548–56.