

PI KRYOPROTEIN – nový transfuzní přípravek FN Brno

Eva Tesařová

Transfuzní a tkáňové oddělení

tesarova@fnbrno.cz

Transfuzní a tkáňové oddělení



Traumacentrum Fakultní nemocnice Brno

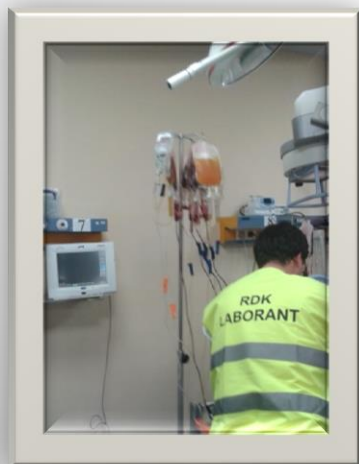
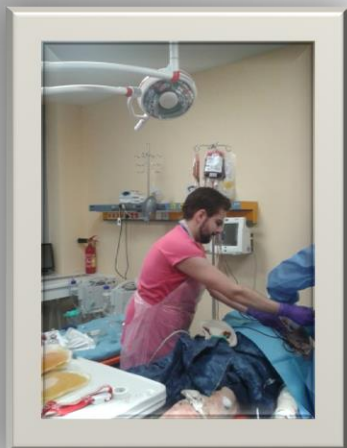


- OUP, 8 lůžek
- heliport s možností nočního přistání maximum - 6 přistání/den
- vyšetřovna CT v místě
- operační sál v místě
- komplexní lůžkové zázemí
- komplexní konziliární péče, diagnostika
- **sklad transfuzních přípravků v OUP**

- otevřeno 4. prosince 2008
- v současné době největší TC v ČR
- spádová oblast – 1.8 mil. obyvatel
 - JMK
 - část kraje Vysočina
 - část kraje Zlínského
 - část kraje Královéhradeckého



Transfuzní a tkáňové oddělení



VÝROBA

- 27 tisíc TU erytrocytů
- 7 tisíc TD trombocytů (100 % v PAS)
- 6 tisíc TU klinické plazmy
- 6 tisíc litrů plazmy pro frakcionaci
- 20 separací dendritických bb.

NÁKUP

- krevní deriváty v objemu 100 mil. Kč.
- LTB v objemu 5 mil. Kč.

SKLADOVÁNÍ

- 5 tisíc kryotub spermií (pacienti s dg.)

ZPRACOVÁNÍ, SKLADOVÁNÍ

- 1 tisíc vaků BMSC/PBSC

VÝDEJ TP, KD A LTB

- v režimu 7/24

Rizika transfuze

Bakterie

Viry

Imunologická rizika

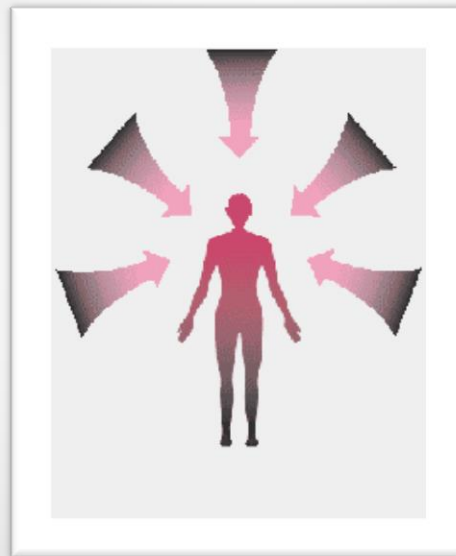
Nežádoucí
kontaminace

leukocyty

Lidský faktor

Parazité

Priony



Plísně, houby

Neznámé patogeny

Toxicita

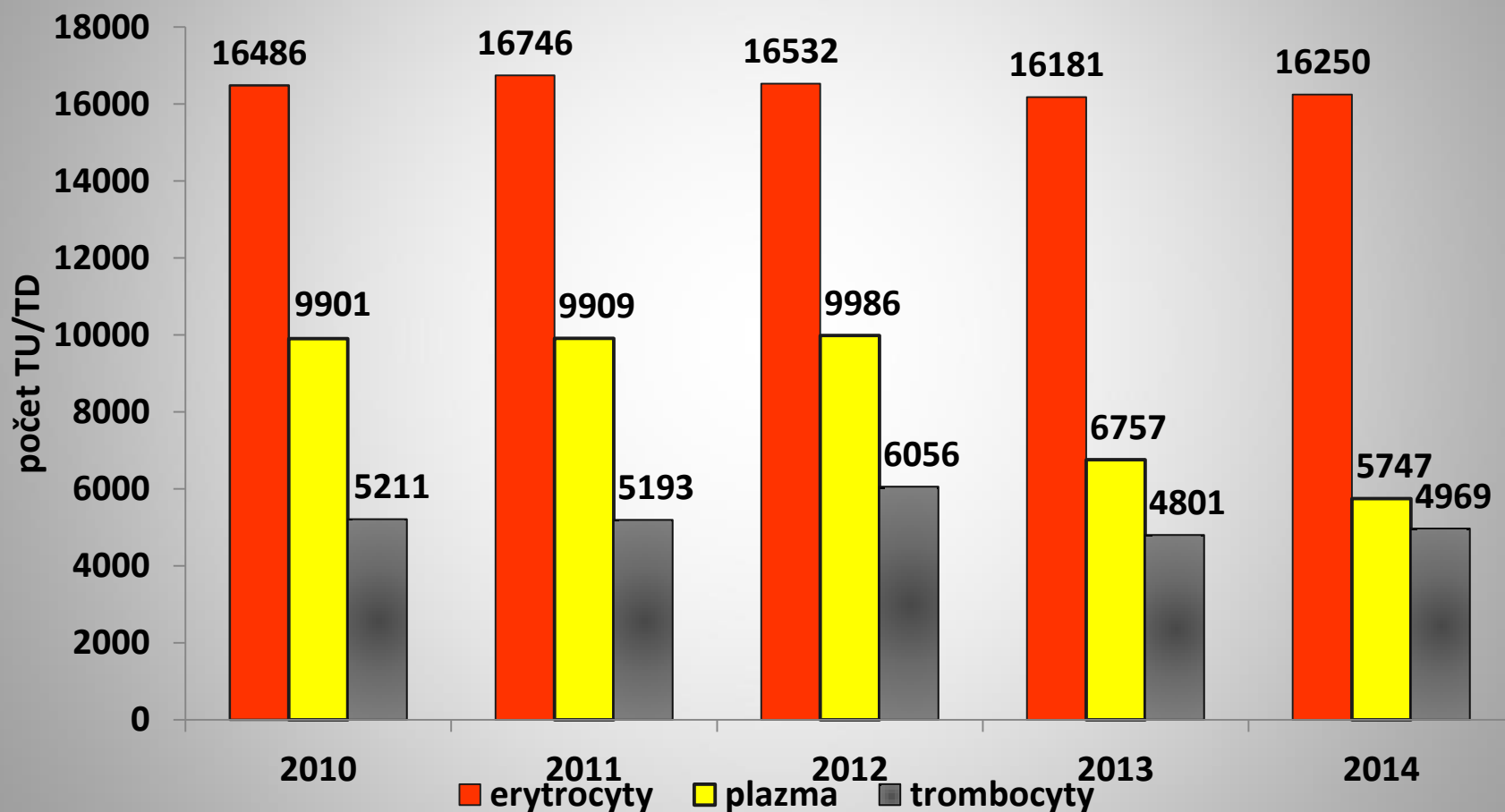
Kontaminujících
látek

Příjemce transfuze

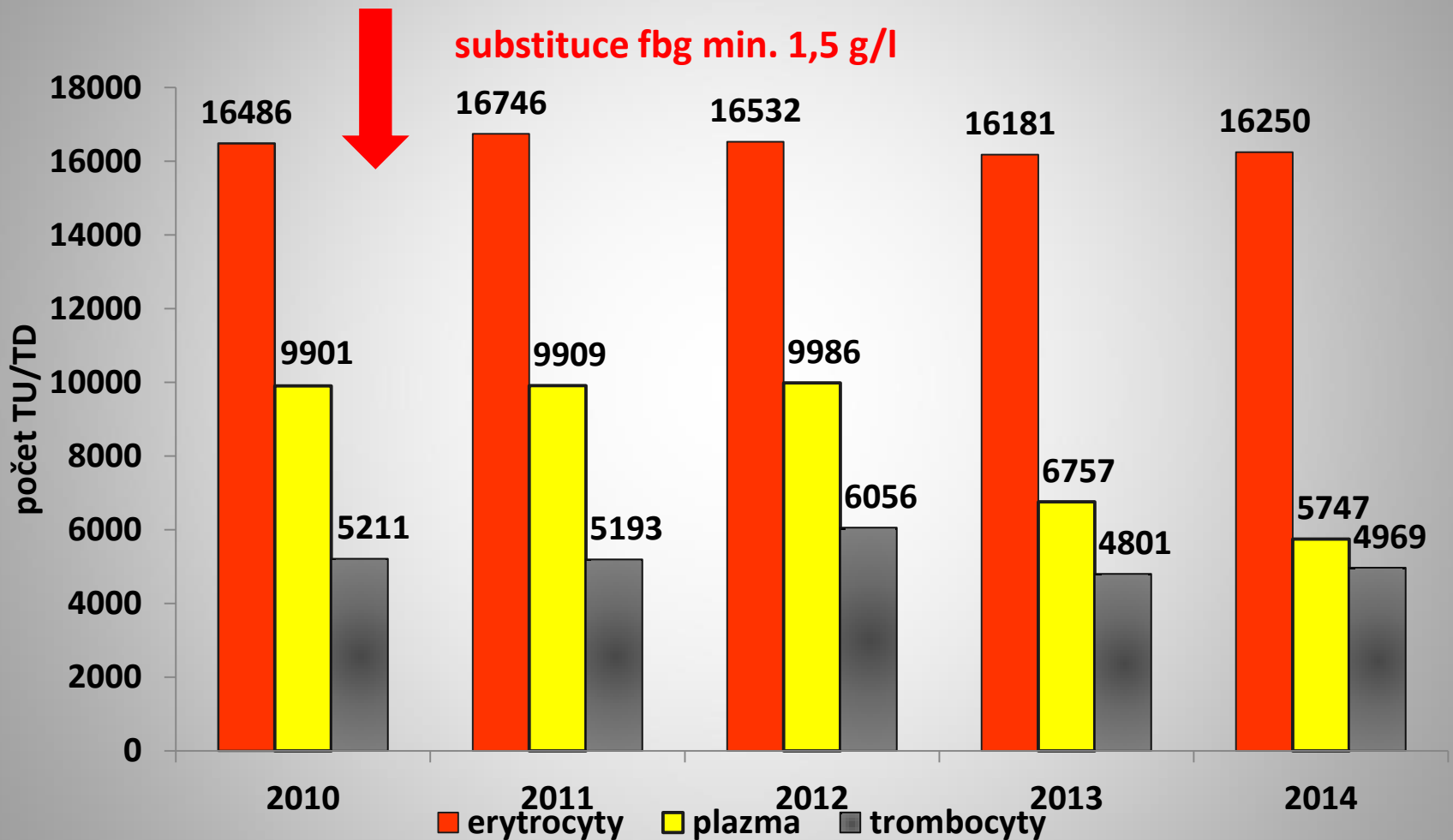
Preventivní opatření TTO FN Brno

- 2006 – plazma výhradně od dárců mužů
- 2008 – výroba směsných trombocytů v PAS
- 2010 – trombocyty v PAS plošně
- 2010 – trombocyty deleukotizované plošně
- 2010 – detekce RNA HIV a HCV, DNA HBV
- 2011 – plazma výhradně od dárců - mužů bez transfuze
- 2012 – zkrácení karantény plazmy ze 6 na 4 měsíce
- 2012 – prestorage ED KS 0 RhD negat.
- 2012 – PI plazma, trombocyty CERUS®
- 2012 – OCTAPLAS®
- 2013 – PI kryoprotein CERUS® (validace)
- 2014 – PI kryoprotein CERUS® (výroba)

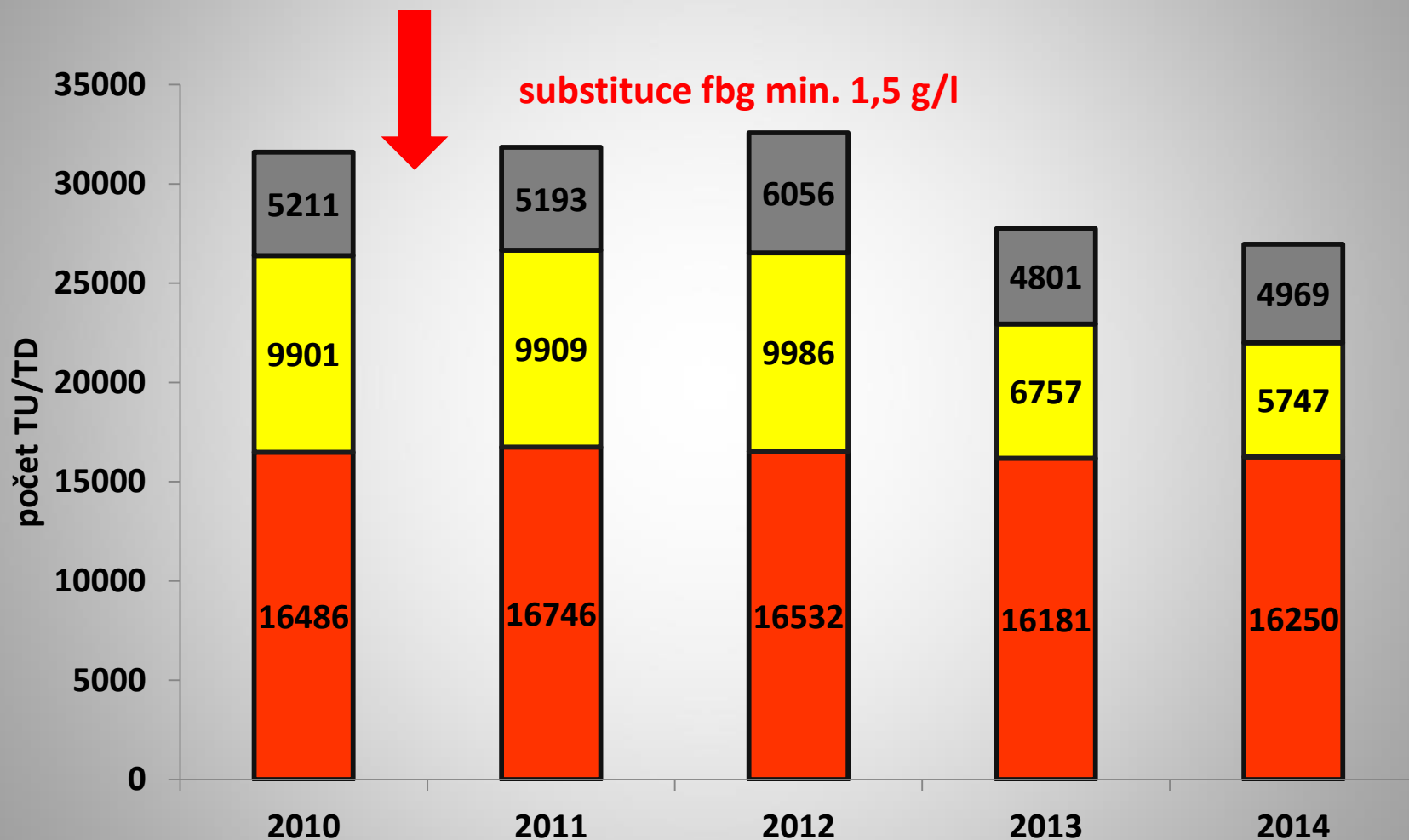
Spotřeba TP ve FN Brno



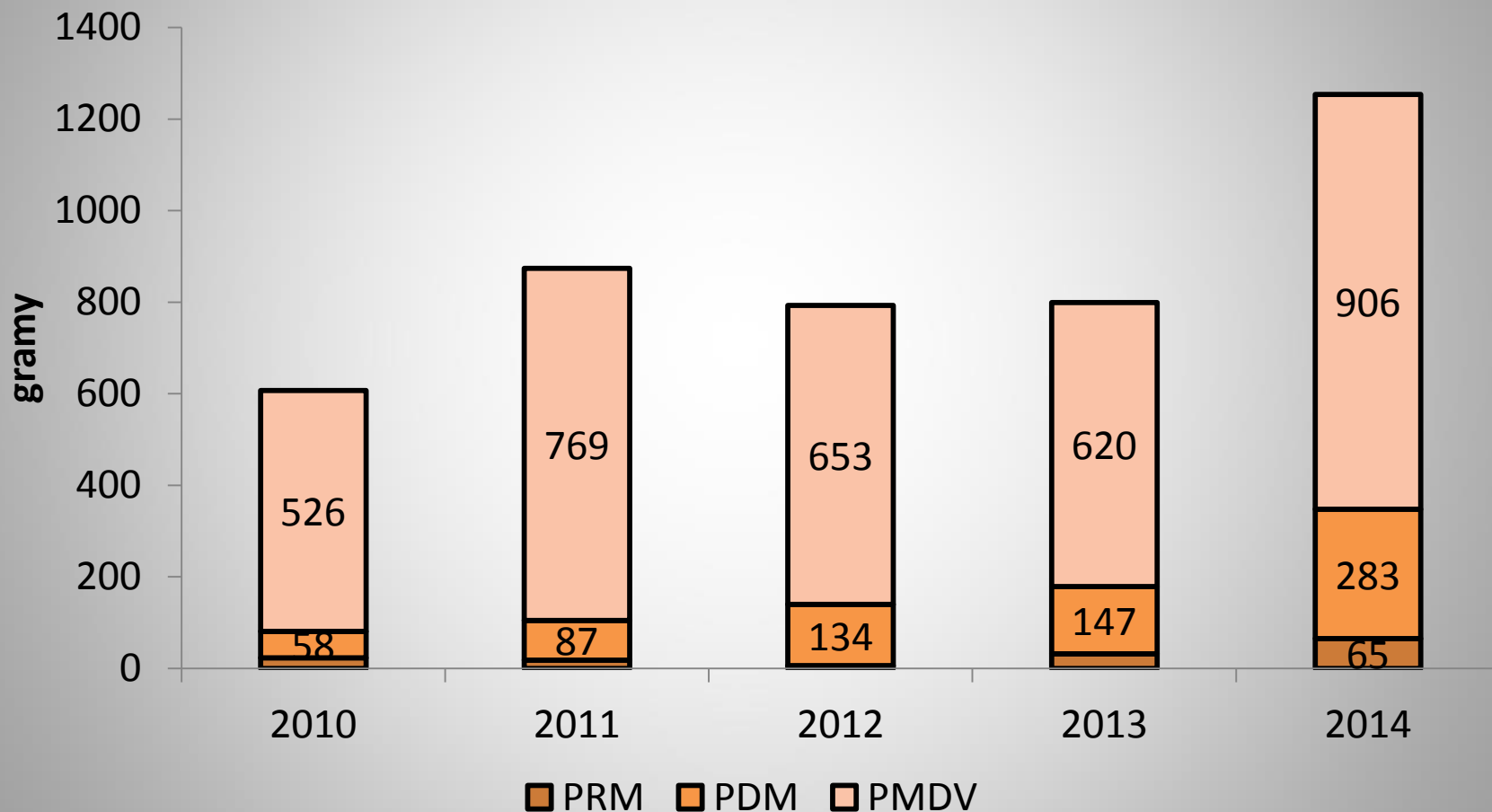
Spotřeba TP ve FN Brno



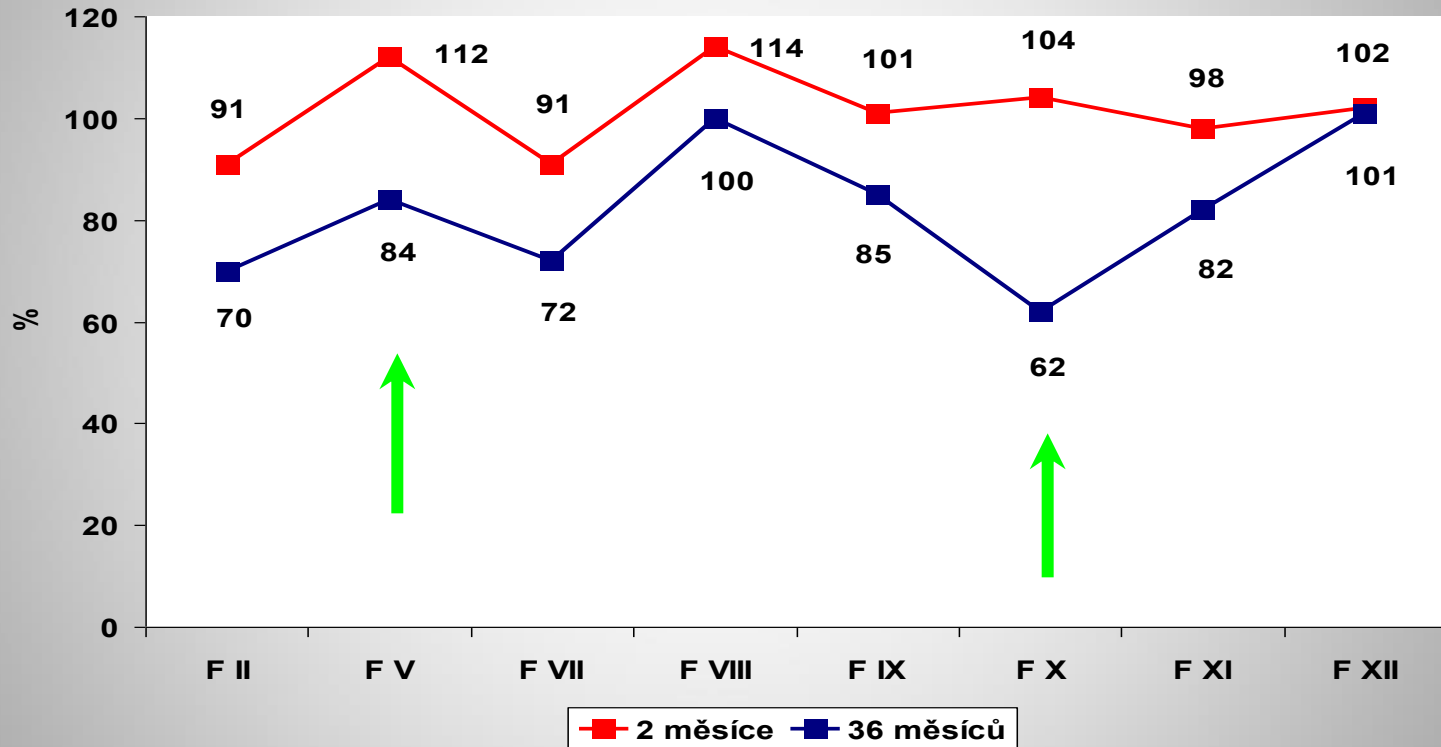
Spotřeba TP ve FN Brno



Spotřeba koncentrátu fibrinogenu



Funkční aktivita koagulačních faktorů plazmy dle stáří (n=20)



Četnost potransfuzních reakcí (%)

	erythrocyty	plazma	destičky
2003	0,14	0,09	0,85
2004	0,13	0,10	1,13
2005	0,14	0,04	0,92
2006	0,14	0,09	0,68
2007	0,18	0,10	0,72
2008	0,16	0,12	0,58
2009	0,11	0,11	0,31
2010	0,15	0,14	0,23
2011	0,11	0,14	0,17
2012	0,08	0,22	0,17
2013	0,06	0,12	0,08
2014	0,06	0,25	0,14

Riziko bakteriální kontaminace

- ❖ Riziko bakteriální kontaminace trombocytů 1 : 2.000¹
- ❖ Mortalita sepse po podání kontaminovaných trombocytů 1 : 4²
- ❖ Klinické projevy bakterémie v prospektivní studii³
 - ❖ 3.584 trombocytů pro 161 pacientů – příjemců BM
 - 16 pacientů
 - 1 : 350 transfuzí
- ❖ UK SHOT data 3 úmrtí 1996 - 1999 po podání trombocytů kontaminovaných bakteriemi⁴
- ❖ retrospektivní studie CZ: 4.728 testů sterility, z toho 1.798 trombocytů - 100 % negativní (Turek et al. *TaHD*,2011; 17: 10)

¹ Blajchman MA, *The Safety of the Blood Supply*, Hillyer CD ed. 1999: 18-27.

² Goodnough LT et al, *New England Journal of Medicine*. 1999; 340/6: 438-447.

³ Chiu EKW et al, *Transfusion*. 1994;34:950-953.

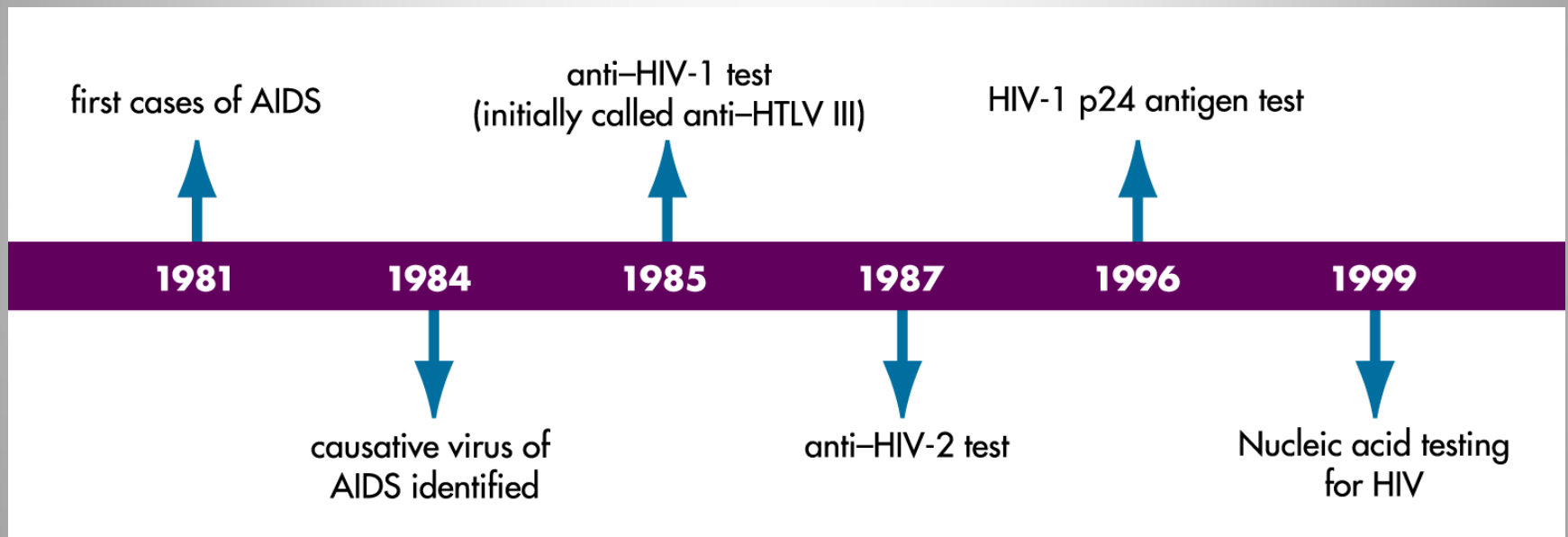
⁴ Love EM et al. *The Serious Hazards of Transfusion Annual Report 1999-2000*. Published March 2001.

Neznámé patogeny

- ❖ V případě objevu nových patogenů nelze zajistit bezpečnou hemoterapii.
- ❖ Příklad: dříve neznámé infekce
 - ❖ HIV
 - ❖ HCV
- ❖ Nové viry jsou objevovány v intervalu 2 - 3 let
- ❖ Nové krví přenosné viry - v intervalu 5 let¹

¹ LEK Consulting. Market research commissioned by Baxter Healthcare Corporation. Boston, MA, USA: January 2001.

Od objevu HIV k implementaci testu



Diagnostické okno

- ❖ NAT/PCR testy významně redukují délku diagnostického okna, ale zcela jej neodstraní

Virus	Test	Median sérokonverze	NAT/PCR ¹ positive
HIV	p-24 antigen anti-HIV	16 days 22 days	11 days
HCV	anti-HCV	70 days	12 days
HBV	HBsAg	56 days	40 days

Známé patogeny

- ❖ Patogeny jsou známy, nejsou testovány
 - ❖ absence screeningového testu
 - ❖ kolísající riziko
 - ❖ nedostupnost screeningového testu
 - ❖ cena, náročnost provedení
- ❖ Přenos parazitů
 - ❖ Příklad: Chagasova choroba - důvody vzestupu rizika výskytu
 - cestování, migrace
 - klimatické změny

Principy inaktivace patogenů

- Chemické - SD metoda
 - narušení obalu
 - poškození buněčných membrán
- Fotodynamické
 - poškození DNA/RNA
- Jiné
 - toxicita volných radikálů

Plazma pro frakcionaci - postupy

- ❖ Pasterizace
- ❖ Frakcionace
- ❖ UV propionlaktony
- ❖ Snížené pH
- ❖ Horká pára
- ❖ Solvent - detergent
- ❖ Afinity purifikace
- ❖ Nanofiltrace
- ❖ NAT screening



1940 - E. Cohn

1985

2000

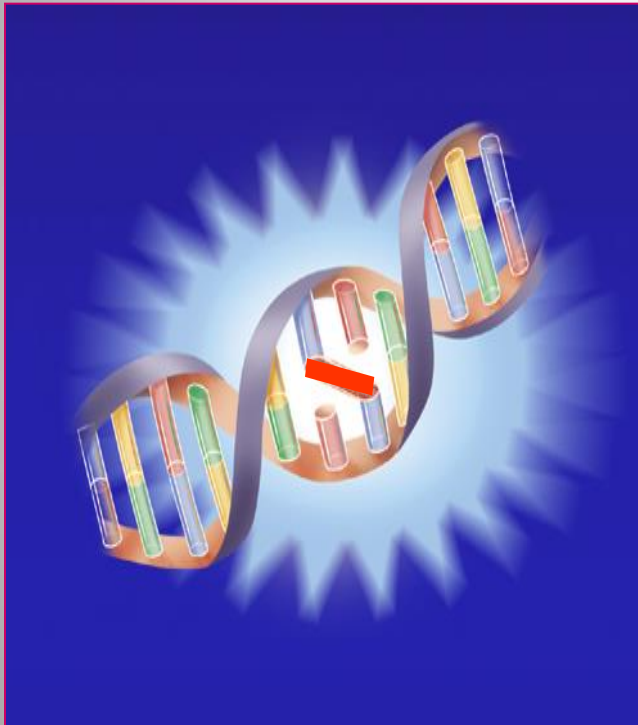
TP – inaktivační postupy

metoda	plazma	trombocyty	erytrocyty
SD	+		
MB + UV	+		
Pasterizace	+/-		
S-59/UVA (150 μM)	+	+	
S-303/UVA (200 μM)			+
Riboflavin + UV	+/-	+	+/-
UVC	+/-	+/-	-

Specifita inaktivačních postupů

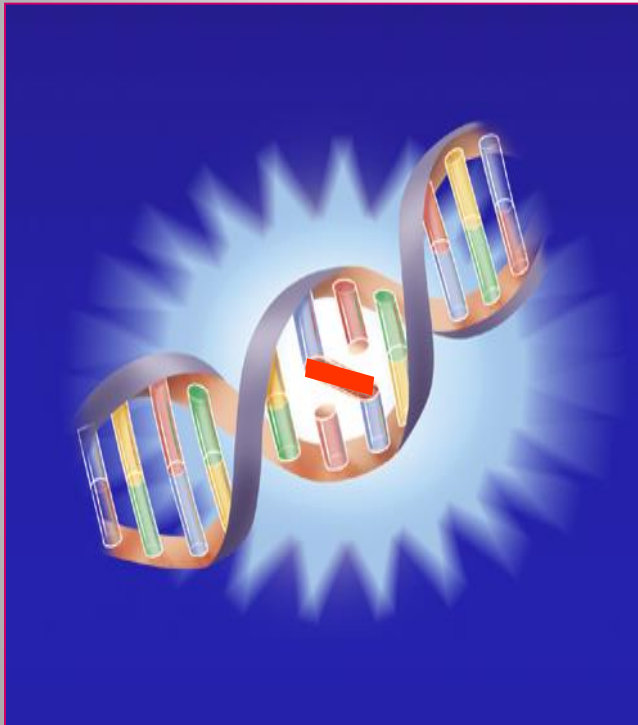
metoda	účinek
SD	poškození membrán, obalu viru
MB + UV	poškození membrán/NK
Pasterizace	poškození nekovalentních vazeb
S-59/UVA	DNA/RNA
S-303/UVA	DNA/RNA
Riboflavin + UV	DNA/RNA
UVC	DNA/RNA

INTERCEPT CERUS[®] Blood system



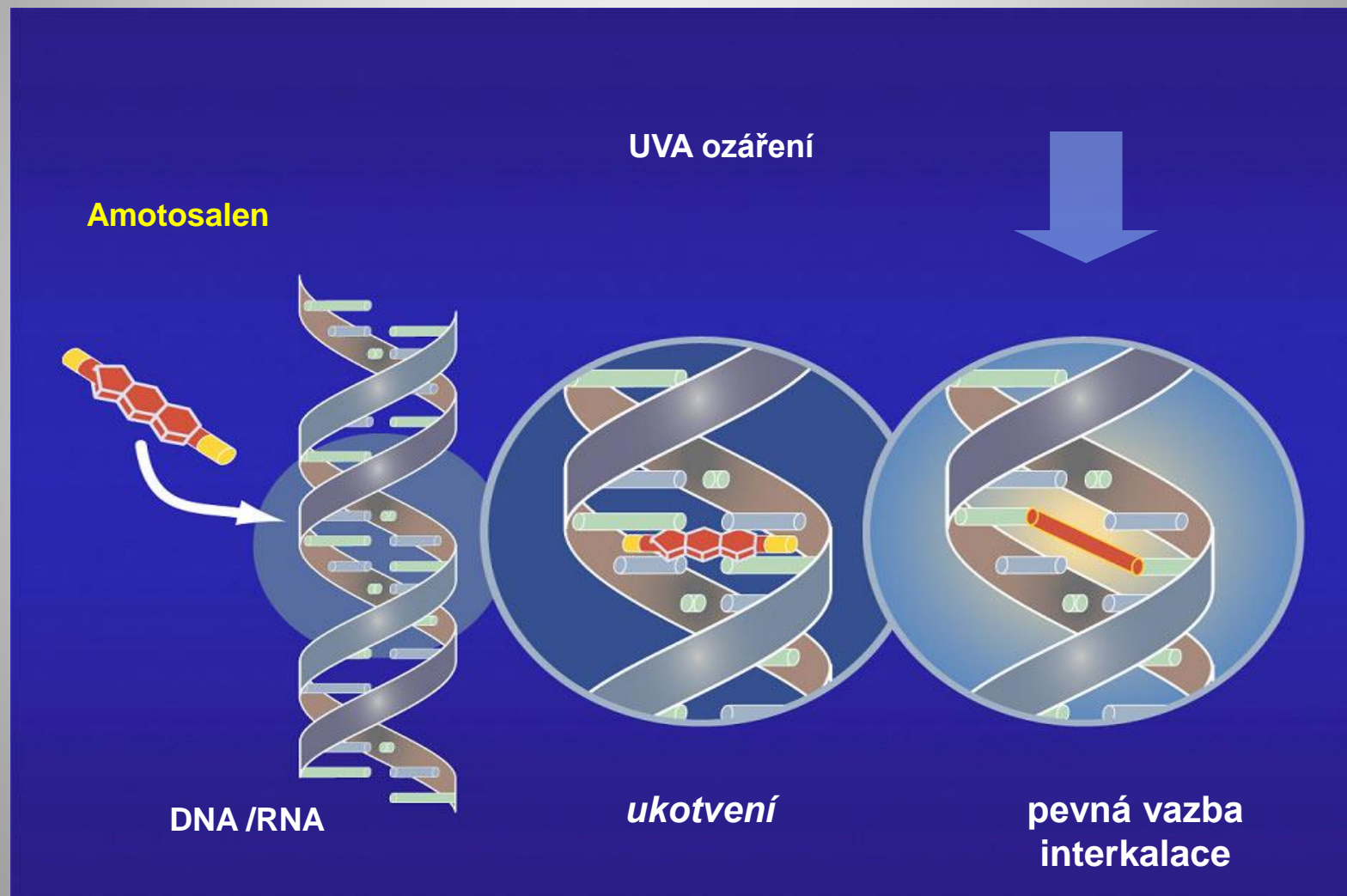
- nejpropracovanější systém na úrovni ovlivnění DNA /RNA
- testovaná toxicita
 - akutní
 - dlouhodobá
 - fototoxicita
 - neonatální toxicita
 - genotoxicita
 - karcinogenita
- farmakologie
- pracovní bezpečnost

INTERCEPT CERUS[®] Blood system

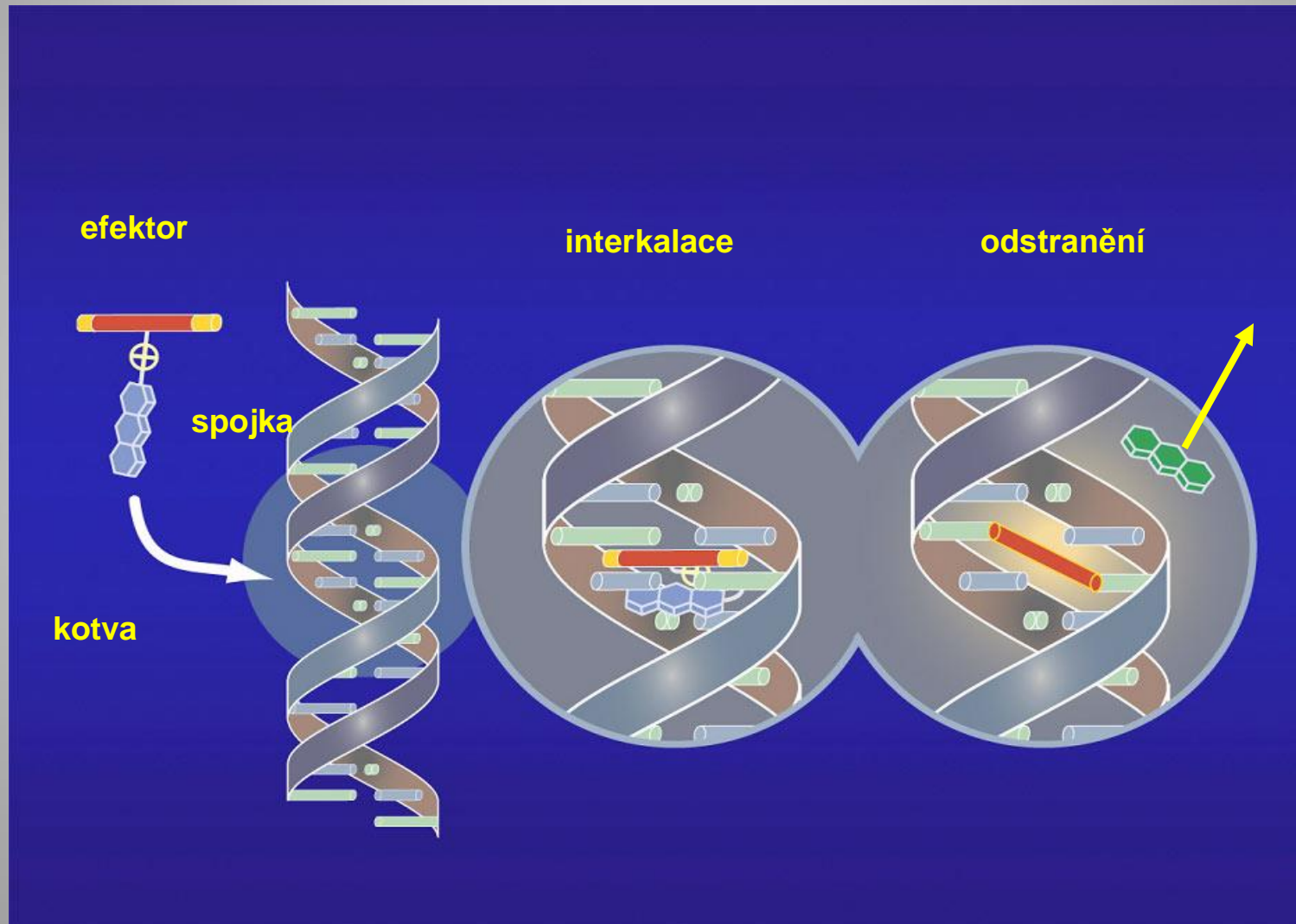


- klinické zkušenosti
 - Belgie, Španělsko
 - Norsko, Itálie
 - Francie, Rakousko
 - Švýcarsko, Slovinsko
- zkušenosti s podáním dětem
- signifikantní snížení TR
 - o 30 % Belgie
 - o 70 % La Reunion
- více než 250.000 podaných dávek
 - absence smrtelné komplikace
 - absence potransfuzní sepse

Mechanismus účinku

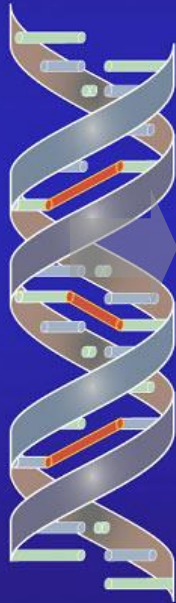


Mechanismus účinku



Mechanismus účinku

DNA / RNA



bez možnosti replikace

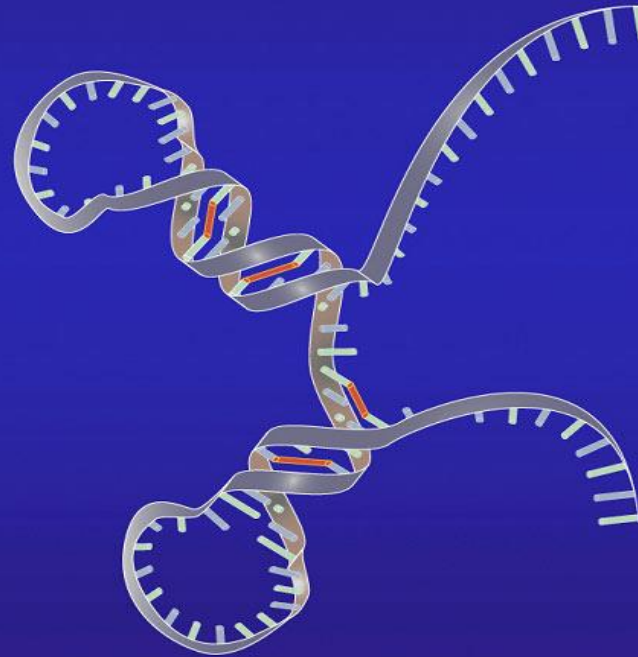


Mechanismus účinku

dvouvláknová DNA / RNA



jednovláknová DNA / RNA



Eliminace známých patogenů

Skupina

Patogen

Obalené viry

HBV, HCV, HEV, HGV, HIV 1/2, HTLV I/II, DHBV, BVDV, CMV, LCMV, WNV, EBV, HHV-8, SARS-CoV, Chikungunya, Dengue, Influenza - H1N1, H5N1

Neobalené viry

Parvovirus B19, Human adenovirus 5, Bluetongue virus 11, Feline calivirus

G- bakterie

Klebsiella pneumoniae, Yersinia enterocolitica, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella, Enterobacter, Serratia marcescens

G+ bakterie

Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Listeria monocytogenes, Corynebacterium, Bacillus cereus, Lactobacillus sp., Propionibacterium acnes, Clostridium perfringens

Spirochety

Treponema pallidum, Borrelia burgdorferi

Parazité

Trypanosoma cruzi, Babesia microti, Leishmania sp., Plasmodium sp.

Prevence TA-GvHD (náhrada ozařování)

S-59, S-303/UVA

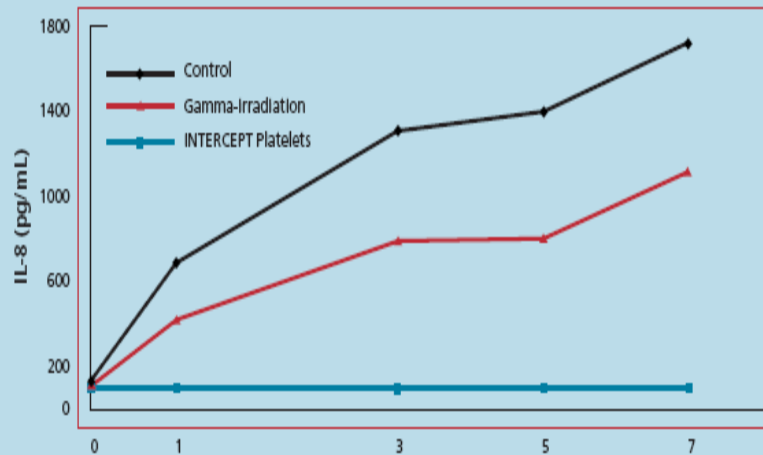
- permanentní propojení S-59 NK na každém 83 páru pb
- inhibuje replikaci a účinek na krátké sekvence DNA
- efektivní inaktivace

γ záření (25 – 50 Gy)

- poškození vazby NK na každém 37.000 páru pb
- malý efekt na krátké sekvence DNA
- efektivita inaktivace lymfocytů klesá při nižší dávce nebo nehomogenitě záření

Inaktivace leukocytů

Figure 2: The INTERCEPT Blood System completely inhibits cytokine synthesis during platelet storage



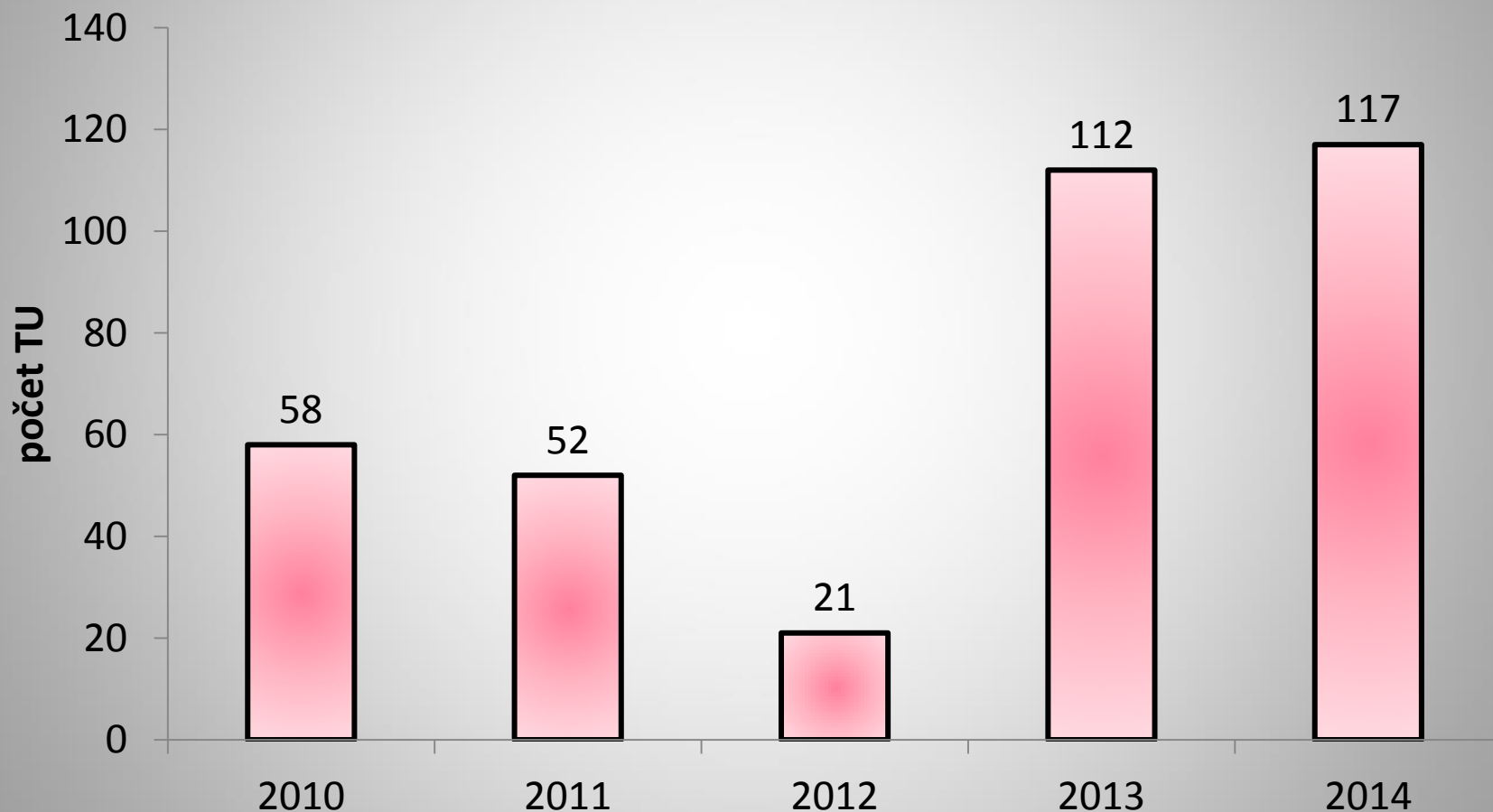
Value Brochure. ADV 2337F Mar 03.

- neošetřené leukocyty produkují IL-8 a IL 1 β během skladování
- γ záření částečně zabrání syntéze
- S-59, S-303 blokuje produkci IL-8 a IL 1 β

Kontraindikace - INTERCEPT

- Podání transfuzních přípravků ošetřených psoraleny je KI u pacientů s přecitlivělostí na amotosalen, psoraleny
- Novorozenci, kteří potřebují transfuzi trombocytů v průběhu fototerapie při léčbě HON, musí být léčeni fototerapií, která neemituje světlo o vlnové délce kratší než 425 nm

Spotřeba kryoproteinů ve FN Brno

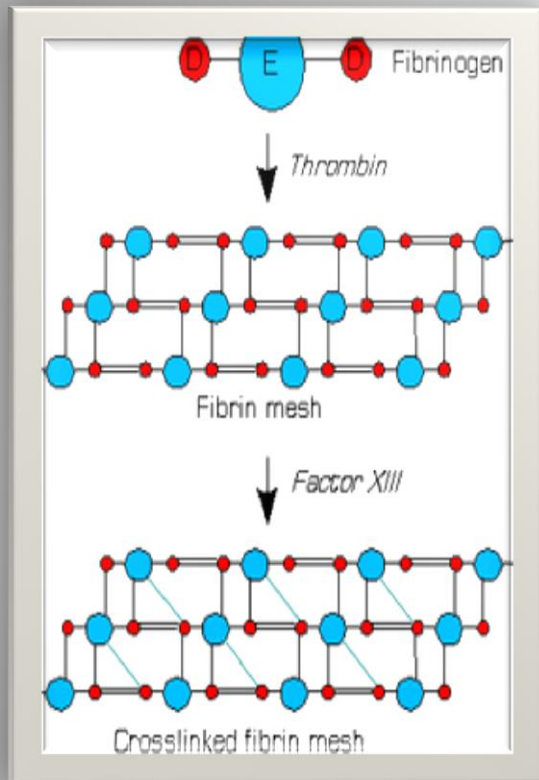


17th COLOURS of SEPSIS - Ostrava 2015

Prokoagulační aktivita kryoproteinu

Substance	Mol. hmotnost	Poločas (hod.)	Poznámka
F I	340 kDa	72 – 120	stabilní v roztoku 24 hod.
F VIII	330 kDa	8 – 12 (1 – 2)	nekovalentní vazba s FvW 1:1
F v Will	250 kDa	ADAMST 13	multimery až 20 000 kDa
F V	330 kDa	12 – 15	proakcelerin
F XIII	320 kDa	120 – 220	kovalentní vazba fibrinových monomerů, plazminogenu, α -2-antiplazmin, fibronektin, kolagen
Fibronektin	440 kDa	4 - 6	α 2gp, opsonizační efekt pro fagocytózu
Mikropartikule destičkových membrán	4×10^9 plt ??	??	role v hemostáze ??

F XIII – fibrin stabilizující faktor



FAKTOR XIII

- Laki – Lorand faktor, 1948
- katalyzuje formace různých proteinů
- nelze jej testovat globálními testy
- funkční nebo imunochemické testy ke stanovení antigenu
- orientační stanovení – rozpustnost koagula v močovině
- metoda odhalí jen významné snížení hladiny F XIII

Výsledky TTO FN Brno – single TU

n = 11	Objem (ml)	Fibrinogen (g/TU)	F V (IU/TU)	F VIII (IU/TU)	F v Will (IU/TU)	F XIII (IU/TU)
n = 10	STUDIE č. 1 (2013) orientační měření F XIII					
plazma	219	0,55	173	224	NT	182
plazma PI	200	0,47	161	156	NT	167
kryo PI	36	0,23	26	71	162	93
ztráty	-	58 %	85 %	68 %	-	49 %
n = 11	STUDIE č. 2 (2014) orientační měření F XIII					
plazma	212	0,62	NT	262	273	181
kryo PI	39	0,23	32	104	228	167
ztráty	-	63 %	NT	60 %	16 %	8 %

Stanovení F XIII – OKH FN Brno

- set Berichrom Factor XIII (Siemens)
- fotometrické stanovení funkční aktivity F XIII kinetickou metodou při 340 nm na fotometru UV Mini-1248

Princip metody:

- Transglutamináza F XIIIa, vznikající aktivací F XIII ve vzorku trombinem, konjuguje specifický peptidický substrát s glycinetylerem za současného uvolňování amoniaku. Toto uvolňování amoniaku se stanovuje pomocí paralelně probíhající enzymatické reakce.

Výsledky TTO FN Brno – 3 TU

n = 11	Objem (ml)	Fibrinogen (g/TU)	F V (IU/TU)	F VIII (IU/TU)	F v Will (IU/TU)	F XIII (IU/TU)
n = 16	STUDIE č. 3 (2014)					
plazma	660	1,76	NT	NT	NT	801
plazma PI	626	1,57	NT	NT	NT	724
kryo PI	96	0,88	NT	NT	NT	222
ztráty	-	50 %	-	-	-	72 %

OOP 06 – 2013 SÚKL

kód	název	m.j.	Úhrada 1	Úhrada 2
0107961	Trombocyty PI min. 200 mld.	TD	9.686,10	13.914,87
0107962	Trombocyty PI min. 300 mld.	TD	14.310,29	17.477,16
0207922	Plazma PI	TU	925,57	2.247,65

TROMBOCYTY PI

na specializovaných pracovištích u pacientů v imunosupresi před a po alogenní transplantaci krvetvorných buněk

PLAZMA PI

- dětských pacientů do věku 18 let se získanou formou TTP
- pacientů s vrozenou formou TTP

OOP 06 – 2013 SÚKL

kód	název	m.j.	Úhrada 1	Úhrada 2
0107961	Trombocyty PI min. 200 mld.	TD	9.686,10	13.914,87
0107962	Trombocyty PI min. 300 mld.	TD	14.310,29	17.477,16
0207922	Plazma PI	TU	925,57	2.247,65
0207926	Kryoprotein	TU	2.123,79	-

KRYOPROTEIN – úhrada bez dalších podmínek

PI KRYOPROTEIN FN BRNO

Transfuzní a tkáňové oddělení FN BRNO	
Č. přípravku:	
 C20101460130850	
KRYO 	O RhD POZIT
KRYOPROTEIN	
Množství: 92g 92ml 3 T.U.	Odebráno: 16.05.2014
Vyrobeno z aferezy Odebráno do 4% CITRÁT.	
HBV: NEG SYPH: NEG HIV: NEG HCV: NEG	Použitelné do: 15.05.2017
	
Sklad. a přepr. při <-25°C. Patogen inaktiv: 15 ml amotosalenu. Po rozmražení ve vodní lázni 37°C teple ihned aplikujte	

Substituce při řešení koagulopatie

Koagulační faktor	HVLP	IVLP
FI	Haemocompletan P	PI KRYOPROTEIN FN BRNO
FXIII	Novothirteen Fibrogamin	

PI KRYOPROTEIN FN BRNO

HAEMOCOMPLETTAN P

- vyrobeno z plazmy zdravých dárců krve (HIV 1/2, HCV, HBV, sérologicky a NAT negativních)
- vyrobeno ze směsi tisíců osob
- PI pomocí nejméně dvou kroků
- bez skupinové příslušnosti
- rozpuštění max. 15 minut
- dávka 1 g fibrinogenu v 1 balení
- objem: 50 ml
- cena 9 768 Kč/ g

PI KRYOPROTEIN

- vyrobeno z plazmy zdravých dárců krve (HIV 1/2, HCV, HBV, sérologicky a NAT negativních)
- vyrobeno z plazmy jednoho dárce krve
- PI INTERCEPT CERUS®
- dle ABO kompatibility
- rozmražení max. 15 minut
- > 0,82 g fibrinogenu v balení (3 TU)
- objem: 90 - 100 ml
- **cena 6 371 Kč (7 770 Kč/ g) ↓ 21 %**
- **obsah F XIII > 200 IU v balení (3 TU)**

Aby bylo jasno.....



HORNÍ NÁDRŽ PVE DLOUHÉ STRÁNĚ 1350 m nad mořem

Aby bylo jasno.....



HORNÍ NÁDRŽ PVE DLOUHÉ STRÁNĚ 1350 m nad mořem