

# Trombocyty z aferézy a z plné krve – kterým dát přednost?

Hana Lejdarová  
TTO FN Brno

Katedra laboratorních metod LF MU

10. Střešovický transfuzní den (dny), 22. – 23.11.2016

# Způsoby výroby trombocytů

- *Trombocyty z aferézy*
- *Trombocyty z plné krve (směsné)*
  - *BC metoda* – převažuje v Evropě
  - *PRP metoda* – využívána přednostně v USA



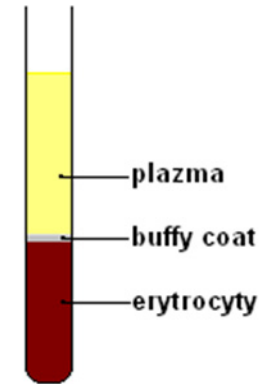
# Trombocyty z aferézy

- TP od jednoho dárce
- odběr pomocí systémů pro aferézu
- oddělení složek krve na principu centrifugace
- jednotlivé komponenty sbírány do sběrných vaků

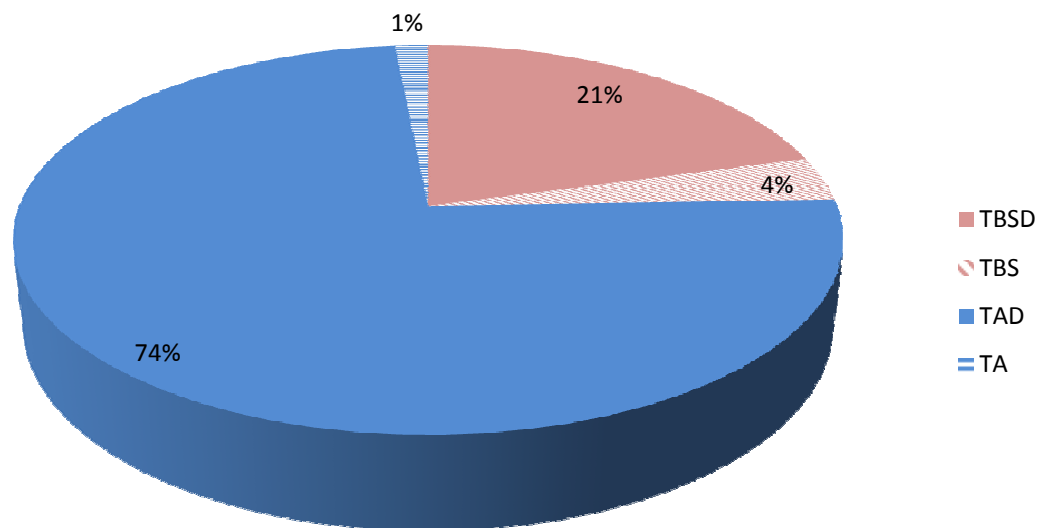


# Trombocyty z BC směsné

- TP od více dárců
- vstupní materiál – plná krev
- „tvrdá“ centrifugace ⇒ erytrocyty, BC a plazma
- vzniklý BC obsahuje cca 90 % trombocytů a 70 % leukocytů
- „měkká“ centrifugace ⇒ 1 T.U. trombocytů
- 1 T.D. vznikne smísením trombocytů ze 4 – 6 BC



# Produkce trombocytů v ČR v r. 2014



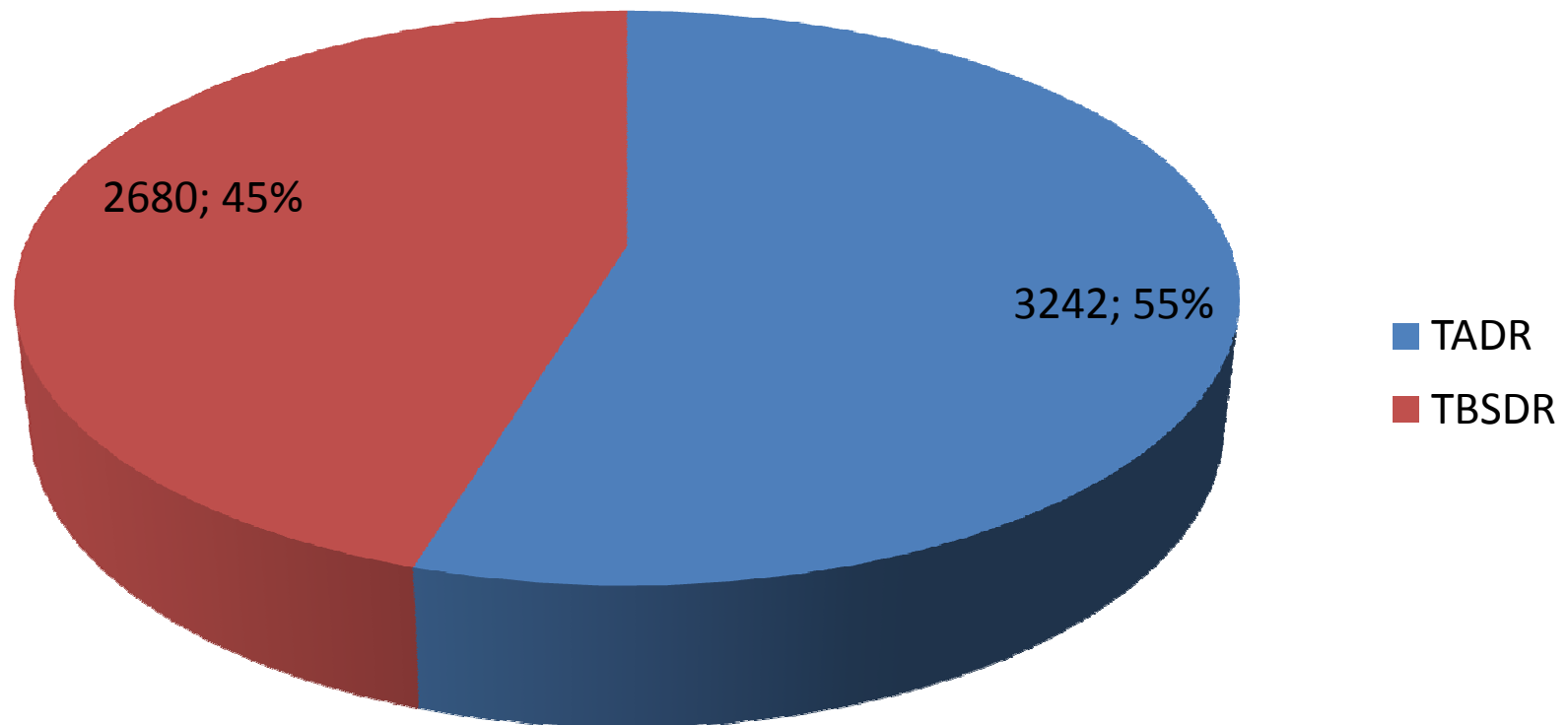
- směsné trombocyty = 25 % produkce
- deleukotizované trombocyty = 95% produkce
- trombocyty v PAS - není přesná evidence

Turek P. přehled produkce transfuzní služby ČR za rok 2014 (transfuzní přípravky i plazma k frakcionaci).  
Transfuze a hematologie dnes 2015; 21: 158-160

# Důvody omezené produkce směsných trombocytů?

- *Zvyk je železná košile?*
  - Na straně spotřebitelů
  - Na straně producentů
- *Technologické potíže?*
- *Nedůvěra ke směsným přípravkům?*
  - Předpoklad vyššího infekčního rizika
  - Předpoklad vyššího rizika imunizace příjemce

# Produkce trombocytů ve FN Brno 2015



# Klinická aplikace ve FN Brno

- *deleukotizované trombocyty*
- *resuspendované v náhradním roztoku SSP+*
- *shoda ABO, RhD*
- *bez indikačních omezení pro směsné přípravky kromě následujících situací:*
  - výroba pediatrické dávky ½ TAD
  - děti do 15 kg (vyšší objem TBSDR)
  - požadavek na HLA shodu

# Srovnání trombocytů z aferézy a směsných z plné krve

1. Parametry kvality
2. Účinnost transfuze
3. Nežádoucí reakce
  - a. FNHTR
  - b. Alergická reakce
  - c. Bakteriální kontaminace
  - d. Aloimunizace a refrakterita k trombocytům
  - e. TRALI
4. ABO, Rh(D) shoda
5. Bezpečnost dárce
6. Dostupnost a cena

# 1. Parametry kvality

## Minimální rozdíly v kvalitě:

- obsah a koncentrace trombocytů
- počet reziduálních leukocytů
- pH
- markery aktivace (CD62P, CD63)
- markery apoptózy (fosfatidylserin, annexin V)
- agregace
- obsah ATP

Van der Meer PF. Platelet concentrates, from whole blood or collected by apheresis? Transfusion and apheresis science 2013; 48: 129-131

Schrezenmeier H, Seifried E. Buffy-coat-derived pooled platelet concentrates and apheresis platelet concentrates: which product type should be preferred? Vox Sang 2010; 99: 1-15

# Zásadní rozdíly vykazují:

- *Hmotnost (objem) TP*



- *Obsah erytrocytů*

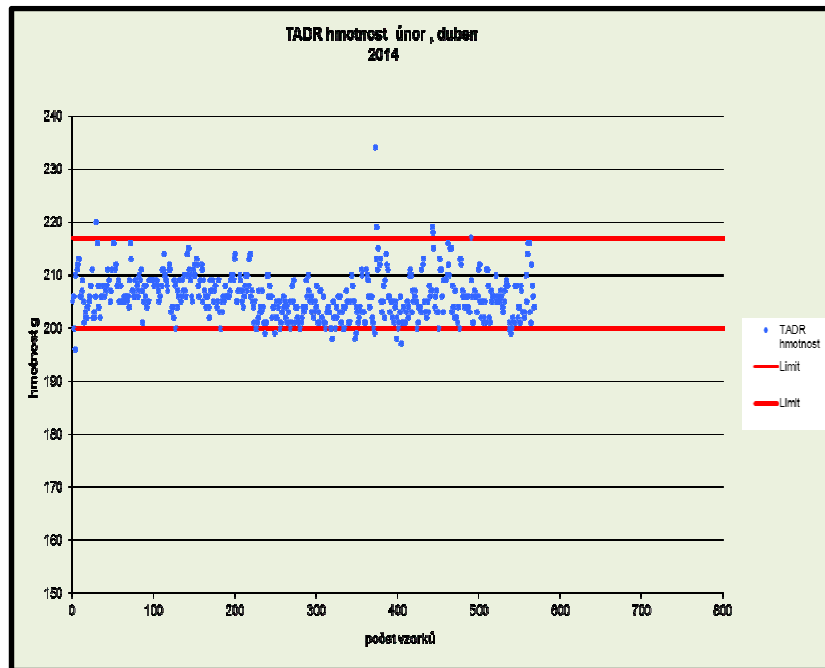


- *Obsah plazmy od jednoho dárce*

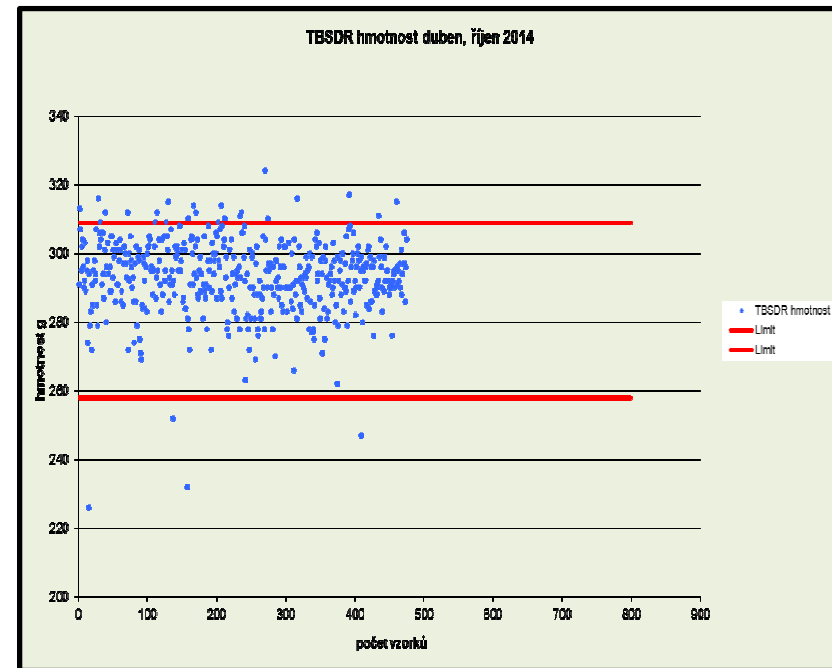


# Hmotnost (objem)

## Aferetické



## Směsné



➤ U dětí do 15 kg a dětí s rizikem oběhového přetížení je vhodnější podávat destičky z aferézy pro srovnatelný obsah v menším objemu.

## 2. Účinnost transfuze

- **CCI (Corrected Count Increment)** bez rozdílu
  - **incidence krvácení 2. a vyššího stupně dle WHO** srovnatelná
- Neexistují důkazy o tom, že by se CCI, klinický efekt nebo interval mezi transfuzemi u aferetických a směsných trombocytů z BC zásadně odlišovaly.

Schrezenmeier H, Seifried E. Buffy-coat-derived pooled platelet concentrates and apheresis platelet concentrates: which product type should be preferred? Vox Sang 2010; 99: 1-15

Gurkan E, Patah PA, Saliba RM, et al. Efficacy of prophylactic transfusions using single donor apheresis platelets versus pooled platelet concentrates in AML/MDS patients receiving allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2007; 40: 461-464

Heddle NM, Arnold DM, Boye D, Webert KE, Resz I, Dumont LJ. Comparing the efficacy and safety of apheresis and whole blood-derived platelet transfusions: a systematic review. Transfusion 2008; 48: 1447-1458

# 3. Nežádoucí reakce

- FNHTR
- Alergická reakce
- Bakteriální a virová kontaminace
- Aloimunizace a refrakterita k trombocytům
- TRALI

# FNHTR

- Příčina: způsobena cytokiny z rozpadlých leukocytů nebo protilátkami proti leukocytům
- Prevence: deleukotizace
- Multicentrická studie (**Anderson a kol.**) srovnávající výskyt FNHTR:
  - AFERETICKÉ **3,1 %** x SMĚSNÉ z BC **3,8%**
  - *bez rozdílu mezi oběma typy*

➤ **Pro výskyt FNHTR má větší význam deleukotizace než typ trombocytů.**

Anderson NA, Gray S, Coplestone JA, et al. A prospective randomized study of three types of platelet concentrates in patients with haematological malignancy: corrected platelet count increments and frequency of nonhaemolytic febrile transfusion reactions. *Transfus Med* 1997; 7: 33-39

Schrezenmeier H, Seifried E. Buffy-coat-derived pooled platelet concentrates and apheresis platelet concentrates: which product type should be preferred? *Vox Sang* 2010; 99: 1-15

# Alergická reakce

- Příčina: způsobena reakcí protilátek příjemce transfuze s plazmatickými bílkovinami v TP
- Prevence: premedikace, promytí TP
- Výskyt závisí na atopické predispozici příjemce a množství podané plazmy (použití náhradních roztoků snižuje obsah plazmy)

<b>AFERETICKÉ</b>	cca <b>60 – 80 ml</b> plazmy od jednoho dárce
<b>SMĚSNÉ</b>	cca <b>15 – 20 ml</b> plazmy od jednoho dárce

- ***Nebyl prokázán rozdíl ve výskytu alergické reakce***

➤ ***Pro výskyt alergické reakce má větší význam použití náhradních roztoků než typ trombocytů.***

Tobian AAR, Fuller AK, Uglík K, et al. The impact of platelet additive solution apheresis platelets on allergic transfusion reactions and corrected count increment. *Transfusion* 2014; 54: 1523-1529

Schrezenmeier H, Seifried E. Buffy-coat-derived pooled platelet concentrates and apheresis platelet concentrates: which product type should be preferred? *Vox Sang* 2010; 99: 1-15

# Bakteriální a virová kontaminace

- **Aferetické trombocyty**
  - od 1 dárce (bezplatní i placení)
  - riziko pro více příjemců (v průběhu jedné aferézy se získají 1 – 3 T.D., nelze vyloučit ani opakované darování v dg. okně)
- **Směsné trombocyty**
  - od 4-5 dárců (výhradně bezplatní)
  - riziko pro 1 příjemce
- Multicentrická studie (**Schrezenmeier a kol.**) srovnávající počty pozitivně potvrzených jednotek:
  - AFERETICKÉ **0,09%** x SMĚSNÉ **0,06%**

➤ **Jednoznačně vyšší infekční riziko směsných trombocytů potvrzeno nebylo.**

Schrezenmeier H, Walther-Wenke G, Müller TH, et al. Bacterial contamination of platelet concentrates: results of prospective multicenter study comparing pooled whole blood-derived platelets and apheresis platelets. Transfusion 2007; 55: 235-244

# Aloimunizace a refrakterita k trombocytům

- Komplikace léčby
- Vysoké náklady na léčbu
- Nutnost úzké mezioborové spolupráce

# Studie TRAP

## Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets

- Cíl: popsat vliv deleukotizace a patogen-redukčních technik na prevenci vzniku aloimunizace a refrakterity v souvislosti s podáním trombocytů
  - zařazeno **530 pacientů s dg. AML** v indukci bez aloprotilátek
  - všichni léčeni deleukotizovanými erytrocyty
  - 4 skupiny:
    - Neupravené směsné trombocyty (kontrolní skupina) 13%
    - Deleukotizované směsné 3%
    - Ošetřené redukcí patogenů UV-B směsné 5%
    - Deleukotizované aferetické 4%
  - Klinické projevy refrakterity 27% pacientů (imunní i neimunní)
- *Na riziko aloimunizace má zásadní vliv deleukotizace, vliv typu trombocytů nebyl prokázán.*

# Studie PLADO

## The Platelet Dose Trial

- 2 skupiny: celkem **816 pacientů**
    - Deleukotizované aferetické trombocyty 632 pacientů
    - Deleukotizované směsné trombocyty 184 pacientů
  - Imunizace u 5% pacientů (aferetické **4%** x směsné **8%**)
  - Vyšší výskyt aloimunizace: těhotenství, chemoterapie, nízká dávka trombocytů
  - Refrakterita: 14% pacientů (aferetické **13%** x směsné **18%**)  
– imunní příčina refrakterity pouze u 8%
- *Studie dochází k signifikantnímu rozdílu mezi aferetickými a směsnými trombocyty, vykazuje však nesourodost zařazených pacientů (dq, věk, léčebné dávky).*

# RhD aloimunizace

Trombocyty antigeny Rh systému neexprimují, riziko RhD imunizace souvisí výhradně s příměsí erytrocytů v trombocytových TP.

- Studie ADAPT
- Výsledkem je velmi nízký záchyt RhD imunizace

# Studie ADAPT

## The Anti-D Alloimmunization after D-incompatible Platelet Transfusions study

Aferetické	0,00043 ml
Směsné	0,036 ml



➤ *Přesto nebyl podán průkazný rozdíl ve schopnosti aferetických a směsných trombocytů imunizovat příjemce.*

Minimální objem erytrocytů schopný způsobit vznik imunizační odpovědi je **0,03 ml** erytrocytů v 1 T.D.

Cid J, Lozano M, Ziman A, et al. Low frequency of anti-D alloimmunization following D+ platelet transfusion: the Anti-D Alloimmunization after D-incompatible Platelet Transfusions (ADAPT) study. British Journal of Hematology 2015; 168: 598-603

Cid J, Harm SK, Yazer MH. Platelet transfusion – Art and Science if Compromise. Trans Med Hemother 2013; 105(10): 4106-4114

# Studie ADAPT

## The Anti-D Alloimmunization after D-incompatible Platelet Transfusions study

### 3 důvody nízké RhD aloimunizace:

- Minimální příměs erytrocytů v podaných trombocytech
- Vysoký stupeň imunosuprese pacientů
- Vyloučení jedinců s možnou sekundární imunizační odpovědí

➤ *Celkový záchyt imunizace antigenem D po podání inkompatibilních trombocytů byl velmi nízký - 1,44 %.*

# Role erytrocytových mikročástic

*= odloučené části erytrocytové membrány nesoucí antigenní struktury schopné vyvolat antigenní odpověď*

- zdrojem imunizace nemusí být erytrocyty samotné, ale také erytrocytární mikročástice
- jejich objem může být v TP dokonce větší než objem erytrocytů

➤ *Význam erytrocytových mikročástic pro imunizaci není zatím přesně popsán.*

# TRALI

- Příčina: antileukocytární protilátky v plazmě dárce, méně často příjemce.
  - Prevence: nepoužívat plazmu dárců s imunizačními podněty v anamnéze k výrobě TP, deleukotizace
  - Klinické projevy TRALI se mohou vyskytnout i v situacích, kdy protilátky přítomny nejsou.
  - Směsné trombocyty mají menší množství plazmy od jednoho dárce, současně je příjemce vystaven riziku přenosu protilátek od více dárců.
- *V současné době neexistuje dostatek dat pro porovnání mezi oběma typy přípravků.*

Schrezenmeier H, Seifried E. Buffy-coat-derived pooled platelet concentrates and apheresis platelet concentrates: which product type should be preferred? Vox Sang 2010; 99: 1-15

Katus MC, Szczepiorkowski ZM, Dumont LJ, Dunbar NM. Safety of platelet transfusion: past, present and future. Vox Sang 2014; 107: 103-113

## 4. AB0 neshoda

Doporučení STL ČLS JEP č.STL2015\_12 z 1.9.2015

Doporučené postupy pro podání TP (Aplikace TP – příl.č.3,4)

- Preferuje se podání trombocytů AB0 shodných, shodu ovšem není nezbytné dodržet (naléhavost požadavku, dostupnost).
- Není jednota v názoru, zda upřednostnit kompatibilitu antigenů nebo protilátek v AB0 systému.

# ***Hlediska compatibility při jinoskupinové transfuzi***

Doporučení STL ČLS JEP č.STL2015\_12 z 1.9.2015

Doporučené postupy pro podání TP (Aplikace TP – příl.č.3,4)

## **Shoda v AB0 protilátkách, neshoda v antigenech**

zkrácené přežití trombocytů v cirkulaci - interakce AB0 protilátek příjemce s antigeny na trombocytech.

*Př.: trombocyty A+, příjemce O+*

## **Shoda v AB0 antigenech, neshoda v protilátkách**

riziko hemolýzy zejména u trombocytů v plazmě, u trombocytů v PAS snížený titr AB0 protilátek (bezpečný titr anti-A/-B < 32).

*Př.: trombocyty O+, příjemce A+*

# Titry AB0 protilátek v aferetických a směsných trombocytech

- Dlouho přetrvával názor, že při jinokupinovém podání *aferetické trombocyty krevní skupiny 0* nesou vyšší riziko vzniku intravaskulární hemolýzy ve srovnání se směsnými produkty z důvodu vyšších titrů AB0 protilátek.
- *2008 Cooling a kol. tuto hypotézu vyvrací a předkládá výsledky, kdy titry anti-A a anti-B jsou v aferetických a směsných trombocytech obdobné.*

Cooling LL, Downs TA, Butch SH, Davenport RD. Anti-A and anti-B titers in pooled group 0 platelets are comparable to apheresis platelets. Transfusion 2008; 48: 2106-2113

# 5. Bezpečnost dárce

- Nežádoucí projevy může vyvolat jak dárce plné krve, tak dárce krevních složek.
  - Klinické projevy: nevolnost, bolesti hlavy, zvracení, kolaps se ztrátou vědomí, lokální komplikace
- *Dostupné studie dokládají nižší výskyt mírných i závažných nežádoucích reakcí u dárců plné krve.*

Schrezenmeier H, Seifried E. Buffy-coat-derived pooled platelet concentrates and apheresis platelet concentrates: which product type should be preferred? Vox Sang 2010; 99: 1-15

# Opakované trombocytaferézy

- **Relativní vyčerpání trombopoézy** s poklesem trombocytů
- **Projevy citrátové toxicity** (parestezie, bolesti hlavy, křeče) v souvislosti s použitím citronanu sodného (pokles ionizovaného vápníku)
- **Zvýšené projevy kostního metabolismu a radiologické známky osteopenie**
- **Hypomagnesinémie** - citronan sodný váže i hořčík, který může být snížen až o 30 % (slabost, svalové spasmy, oslabení myokardiální kontraktivity)

Schrezenmeier H, Seifried E. Buffy-coat-derived pooled platelet concentrates and apheresis platelet concentrates: which product type should be preferred? Vox Sang 2010; 99: 1-15

## 6. Dostupnost a cena

- ***Aferetické***
  - Horší dostupnost
    - vyžaduje dárce navíc
    - specifické požadavky na dárce
  - Vyšší cena
- ***Směsné***
  - Lepší dostupnost
    - nevyžaduje dárce navíc (vyrábí se z odebrané plné krve)
    - limity v oblasti méně častých krevních skupin
  - Nižší cena

# Shrnutí

	Aferetické trombocyty	Směsné trombocyty z BC
Nežádoucí reakce u dárce	↑	↓
Obsah trombocytů	bez rozdílu	bez rozdílu
Obsah leukocytů	bez rozdílu	bez rozdílu
Obsah plazmy od 1 dárce	↑	↓
Obsah erytrocytů	↓	↑
FNHTR	bez rozdílu	bez rozdílu
Alergická reakce	bez rozdílu	bez rozdílu
Bakteriální kontaminace	bez rozdílu	bez rozdílu
Aloimunizace/refrakterita	bez rozdílu	bez rozdílu
Vzestup trombocytů u příjemce	bez rozdílu	bez rozdílu
Cena	↑	↓

# Závěr

- **Nebyly potvrzeny významné rozdíly mezi trombocyty z aferézy a z plné krve z hlediska kvality a bezpečnosti.**
- **Výskyt nežádoucích reakcí po podání trombocytů lze ovlivnit deleukotizací a použitím náhradních roztoků, nikoli typem trombocytového TP.**
- **Riziko přenosu infekcí a aloimunizace je srovnatelné.**

Děkuji za pozornost

