



ÚVN

ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE
Vojenská fakultní nemocnice Praha

Oddělení hematologie a krevní transfuze



**Kryokonzervované trombocyty:
dostupný a efektivní přípravek při léčbě masivního krvácení.
Výsledky komparativní studie s nativními trombocyty
plk.MUDr.Miloš Bohoněk, PhD**

7. kongres Anestézie a intenzivní péče za mimořádných podmínek
12. – 13. října 2017

Trombocytární přípravky



- z aferézy
- z BC
- z PRP



ÚVN

ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE
Vojenská fakultní nemocnice Praha

Klinické použití trombocytů

- hematologie
- onkologie
- speciální (např. před transplantací jater, v kardiochirurgii)
- polytrauma, masivní krvácení



ÚVN

ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE
Vojenská fakultní nemocnice Praha

Klinické použití trombocytů

- hematologie
- onkologie
- speciální (např. před transplantací jater, v kardiochirurgii)
- **polytrauma, masivní krvácení**



ÚVN

ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE
Vojenská fakultní nemocnice Praha

Masivní / život ohrožující krvácení

- spojeno s výrazným zvýšením morbidity a mortality u těžce zraněných
- druhá nejčastější příčina úmrtí pacientů s traumatem

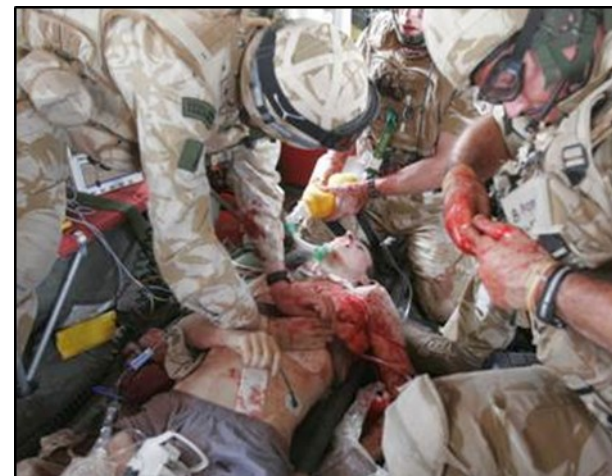


ÚVN

ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE
Vojenská fakultní nemocnice Praha

Masivní krvácení je hlavní příčinou úmrtí při válečných poraněních

až 60% zraněných umírá v důsledku těžkých krevních ztrát během 6 hod !



ÚVN

ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE
Vojenská fakultní nemocnice Praha

Včasná, agresivní a komplexní transfuzní léčba může u těchto pacientů přispět ke korekci koagulopatie, zastavení krvácení a zlepšení stavu –

– „pravidlo 1.zlaté hodiny“

Nejúčinnější léčbou je, pokud **erythrocyty, plazma a trombocyty jsou dostupné co nejdříve.**

- Transfusion in trauma =





Začarovaný kruh krvácení



KRVÁCENÍ

Koagulopatie

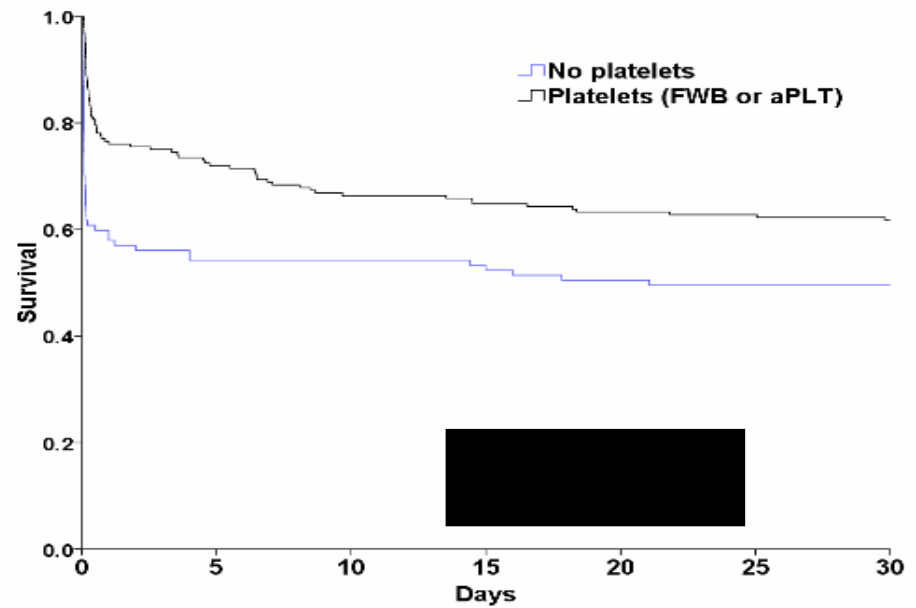
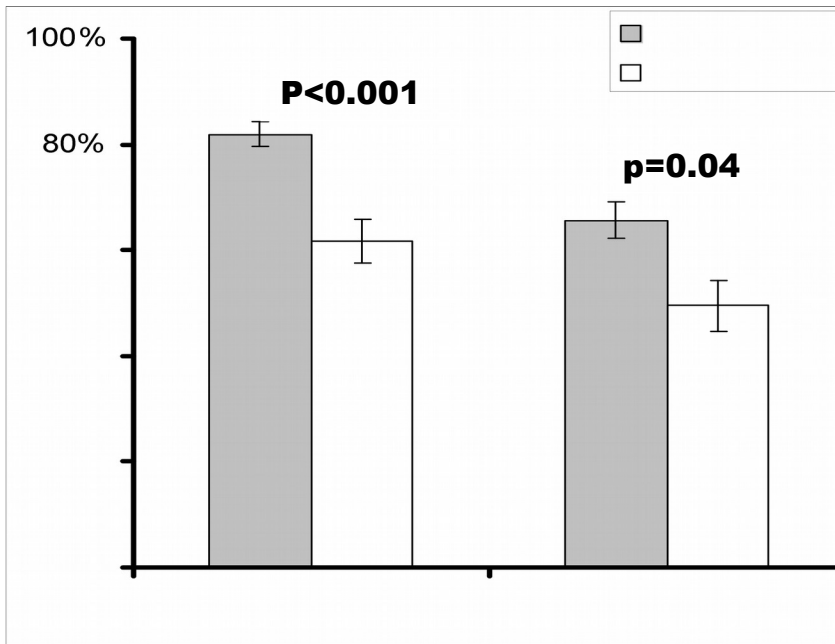


iscitace



Hemodiluce/ hypotermie





**Survival improved from 7/16 (44%) to 27/32 (84%)
with the advice to transfuse 4 : 3 : 1 RBC : Plasma : Plt**

- *JG Perkins et al , preliminary report (2007)*
- *J Trauma. 2009 Apr;66(4 Suppl):S77-84:*
- *J Trauma. 2011 Aug;71(2 Suppl 3):S318-28*
- *Transfusion. 2011 Feb;51(2):242-52*



ÚVN

ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE
Vojenská fakultní nemocnice Praha

Trombocyty

Vzhledem k velmi krátké době použití je obtížné vytváření skladových zásob trombocytů pro většinu krevních skladů nemocnic



Vhodnou alternativou je sklad kryokonzervovaných trombocytů, které se s úspěchem používají ve vojenské medicíně.



ÚVN

ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE
Vojenská fakultní nemocnice Praha

Metody kryokonzervace trombocytů - východiska

1. Trombocyty mohou být zmraženy za použití čtyř kryoprotektivních látek:

- 2 intracelulárních (DMSO, glycerol)
- 2 extracelulárních (HES, dextran)
- **5% DMSO je nejvodnější**

HES and dextran were found to be poor cryoprotectives, PLTs cryopreserved in glycerol gave lower yields and poor in-vitro viability compared with those cryopreserved in DMSO

Taylor M., Cryopreservation of platelets: an in-vitro comparison of four methods, J.Clin.Pathol, 1981; 34:71-75

2. Trombocyty mohou být zmraženy s 6 % DMSO v -80°C až 2 roky. Tato metoda je modifikována koncentrací trombocytů a odstraněním supernatantu ještě před zmražením.

Valeri C.R., Rando G., Khuri S., Freezing human platelets using 6% DMSO with removal of the supernatant solution prior to freezing and storage of at -80°C without post-thaw processing, Transfusion 2005; 45:1890-8

3. Zkušenosti se zmraženými trombocyt vojenské zdravotnické služby Nizozemí

Lelkens C.C.M., Koning J.G., de Kort B., Floot I.B.G., Noorman F, Experiences with frozen blood products in the Neetherlands military, Transfus.Apheresis Sci, 2006 Jun; 34(3):289-98

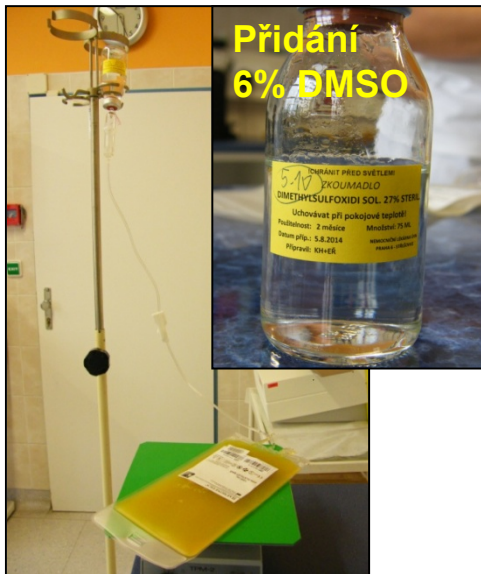
Norman F., Strelitski R., Badloe J.F., -80°C Frozen platelets are activated compared to 24 hour liquid stored platelets and quality of frozen platelets is unaffected by a quick preparation method (15 min) which can be used to prepare platelets for the early treatment of trauma patients in military theatre, AABB meeting, Oct 2012, SP23; Poster presentation



ÚVN

ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE
Vojenská fakultní nemocnice Praha

Postup kryokonzervace trombocytů



ÚVN

ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE
Vojenská fakultní nemocnice Praha

Postup rozmražení trombocytů

Plazma



Kryokonzervované trombocyty

Vodní lázeň při 37°C



Kontrola teploty



Rozprostření trombocytů od okrajů vaku



Napojení vaku



Resuspenze trombocytů v plazmě - vzájemné promíchání



Vizuální kontrola přípravku



ÚVN

ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE
Vojenská fakultní nemocnice Praha

ČAS

Celkový čas procesu rozmražení trombocytů a jejich rekonstituce v rozmražené plazmě:

max. 30 min !

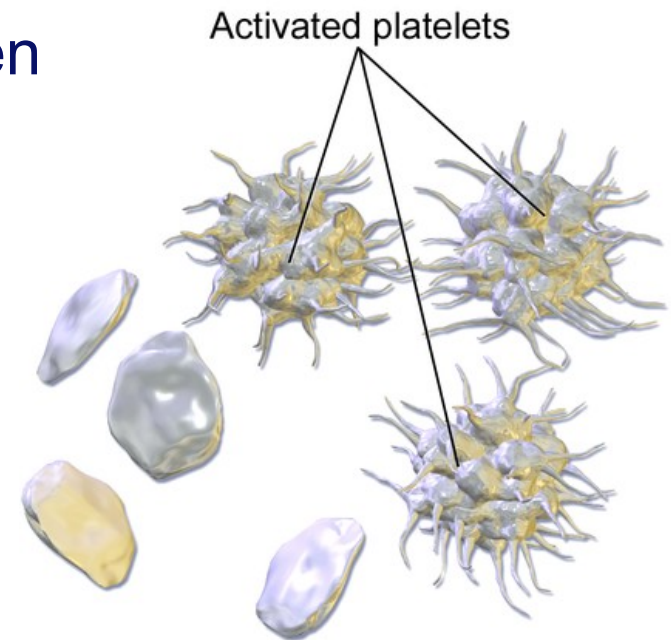


ÚVN

ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE
Vojenská fakultní nemocnice Praha

Trombocyty z aferézy de leukotizované kryokonzervované (TADK)

- Trombocyty $200 - 420 \times 10^9/\text{TU}$
- Leukocyty $< 1 \times 10^6/\text{TU}$
- Erytrocyty $< 6,8 \times 10^9/\text{TU}$
- Vizuální kontrola: nesmí být přítomny agregáty
není „swirling“ fenomén
- Doba použitelnosti: 6 hod při $20-24^\circ\text{C}$



Platelets



ÚVN

ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE
Vojenská fakultní nemocnice Praha

Klinické zkušenosti s TADK

05/2014 - 08/2016..... vyrobeno 268 TU TADK

09/2014 zahájena klinická komparativní studie
(krvácivé stavy, především polytraumata)

**Celkově transfundováno (09/2014 - 08/2016):
57 pacientů / 160 TU TADK**

Komparativní studie:

**Zařazení pacienti:
25 pac./ 81 TU TADK**

**Kontrolní skupina:
19 pac. / 61 TU TAD**



ÚVN

ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE
Vojenská fakultní nemocnice Praha

Komparativní studie (09/2014 – 08/2016)

	Pac. s TADK	Pac. s TAD
Polytrauma (T068)	16	10
Intrakraniální krvácení (S0650)	2	3
Hemoperitoneum (T 810)	2	5
Ostatní (hemoragická anemie z jiných příčin)	5	1
Celkem	25	19



ÚVN

ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE
Vojenská fakultní nemocnice Praha

Komparativní studie – sledované parametry

Přípravky:

- TEG
- FACS

Pacienti (T0 – před transfuzí / T1 – po transfuzi):

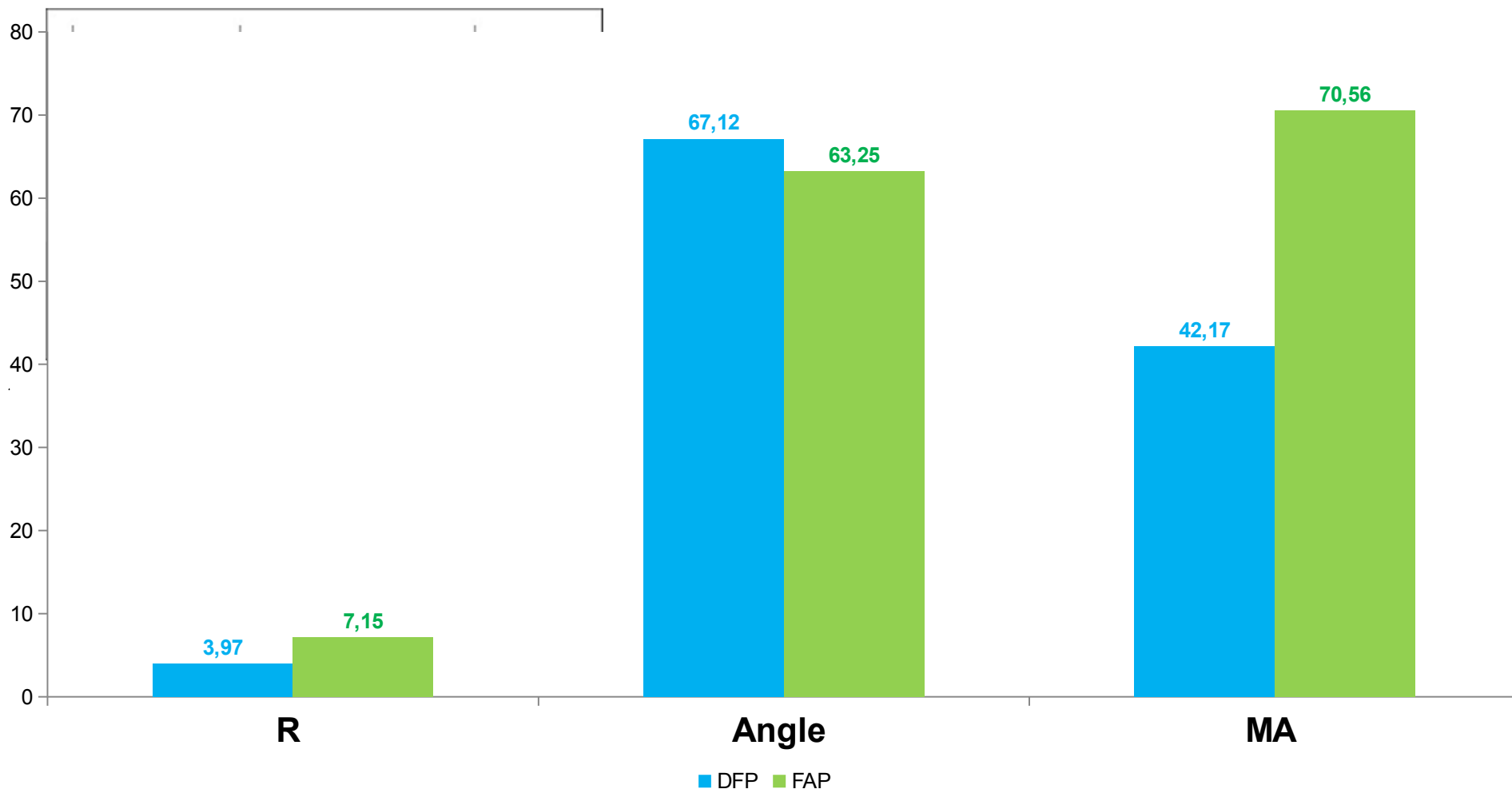
- Vitální fce
 - T
 - P
 - BP
 - GSC
- Laboratorní parametry - KO (Hbg / Htc, Plt)
 - aPTT
 - PT
 - Fbg
 - ROTEM
- ISS
- Přežití
- Potransfuzní reakce
- Množství podaných transfuzních přípravků (erytrocyty, plasma, trombocyty)
- Množství podaného Fbg a TXA



ÚVN

ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE
Vojenská fakultní nemocnice Praha

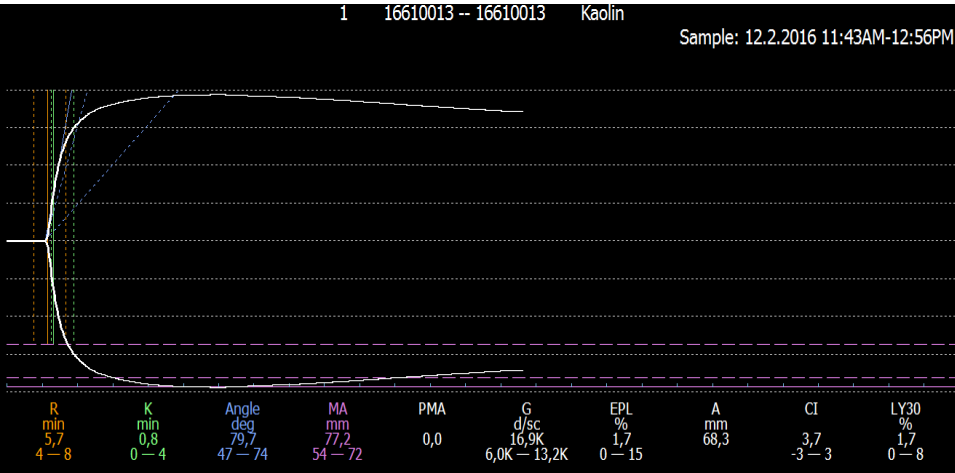
Komparativní studie: TEG



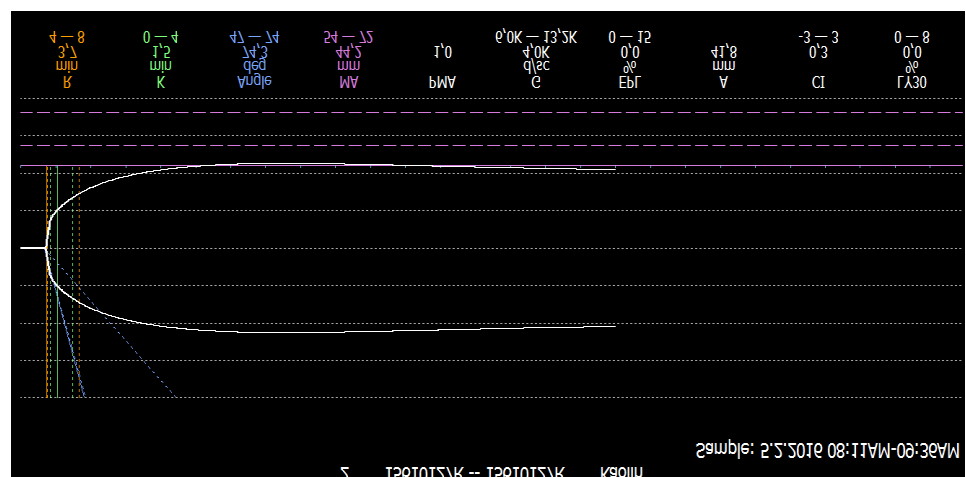
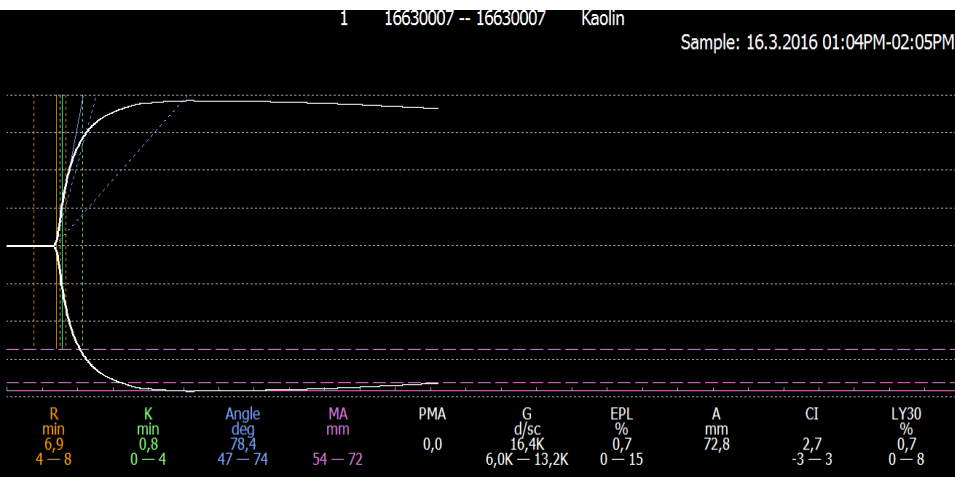
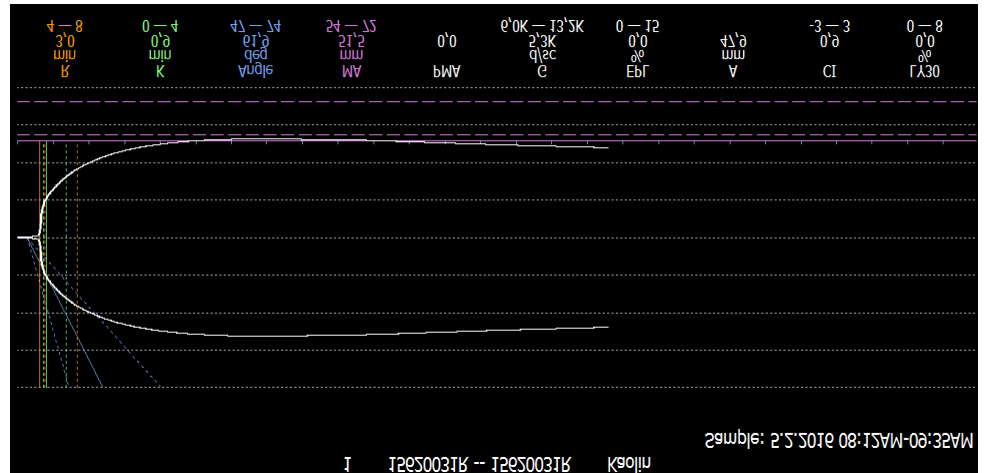
ÚVN

ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE
Vojenská fakultní nemocnice Praha

TAD



TADK

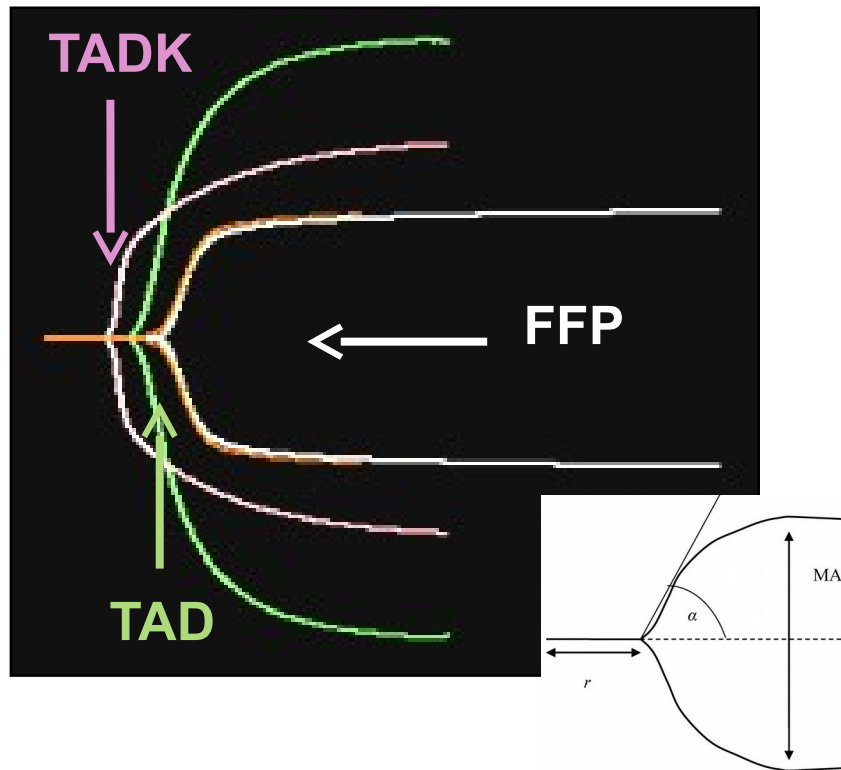


ÚVN

ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE
Vojenská fakultní nemocnice Praha

... ověřili jsme již dříve publikované závěry

Porovnání křivek TAD a TADK na TEG:



U TADK je

- Zkrácena doba iniciace koagulace (vyšší prokoagulační aktivita)
- Rychlost tvorby koagula je vyšší (širší úhel α)
- Redukovaná maximální pevnost koagula (přesto dostatečná účinnost)

Noorman F., -80°C Frozen platelets, plasma and red blood cells, Efficient logistics, Available, Compatible, Safe and Effective, AABB anual meeting, 2012

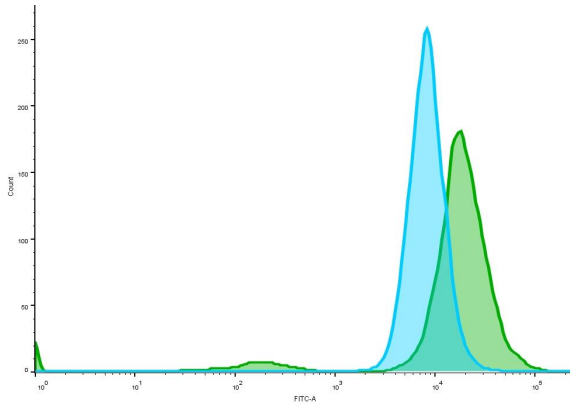


ÚVN

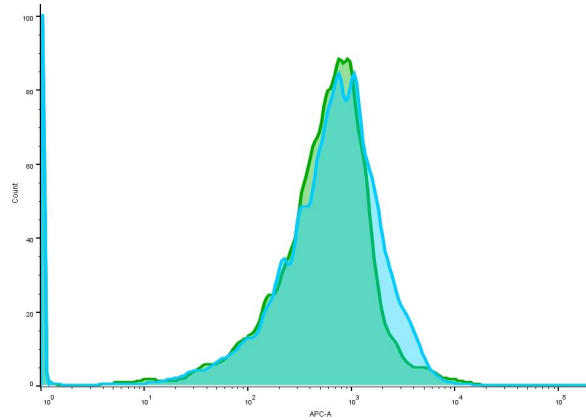
ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE
Vojenská fakultní nemocnice Praha

Komparativní studie: **FACS** (BD Canto II, Beckman-Coulter)

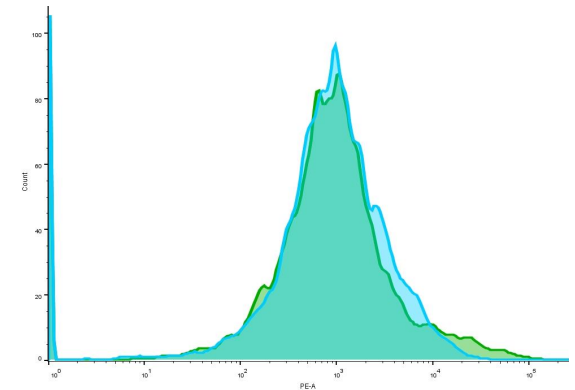
CD 41



CD 62P



CD 63



ÚVN

ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE
Vojenská fakultní nemocnice Praha

Komparativní studie
FACS:
Závěr

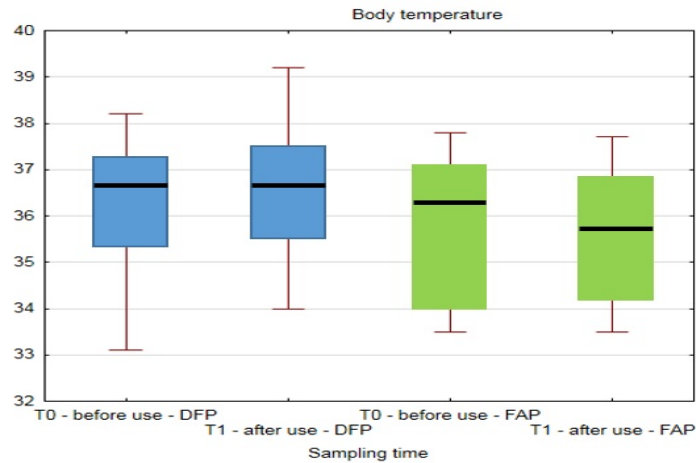
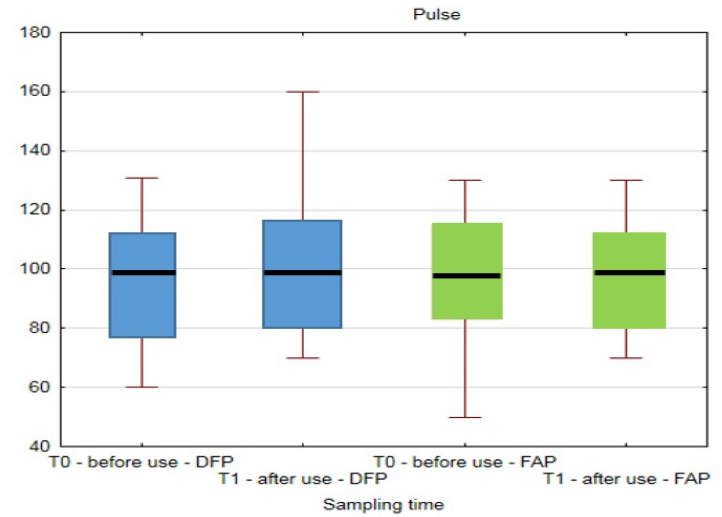
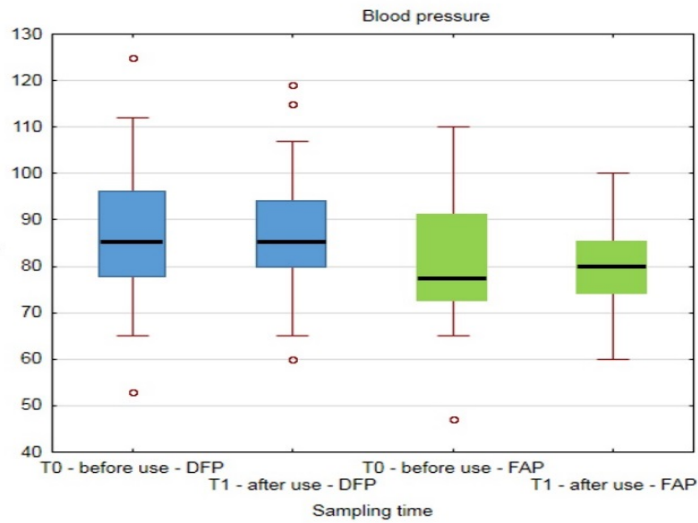
**TADK nevykazují signifikantní rozdíly
ve srovnání s TAD**



ÚVN

ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE
Vojenská fakultní nemocnice Praha

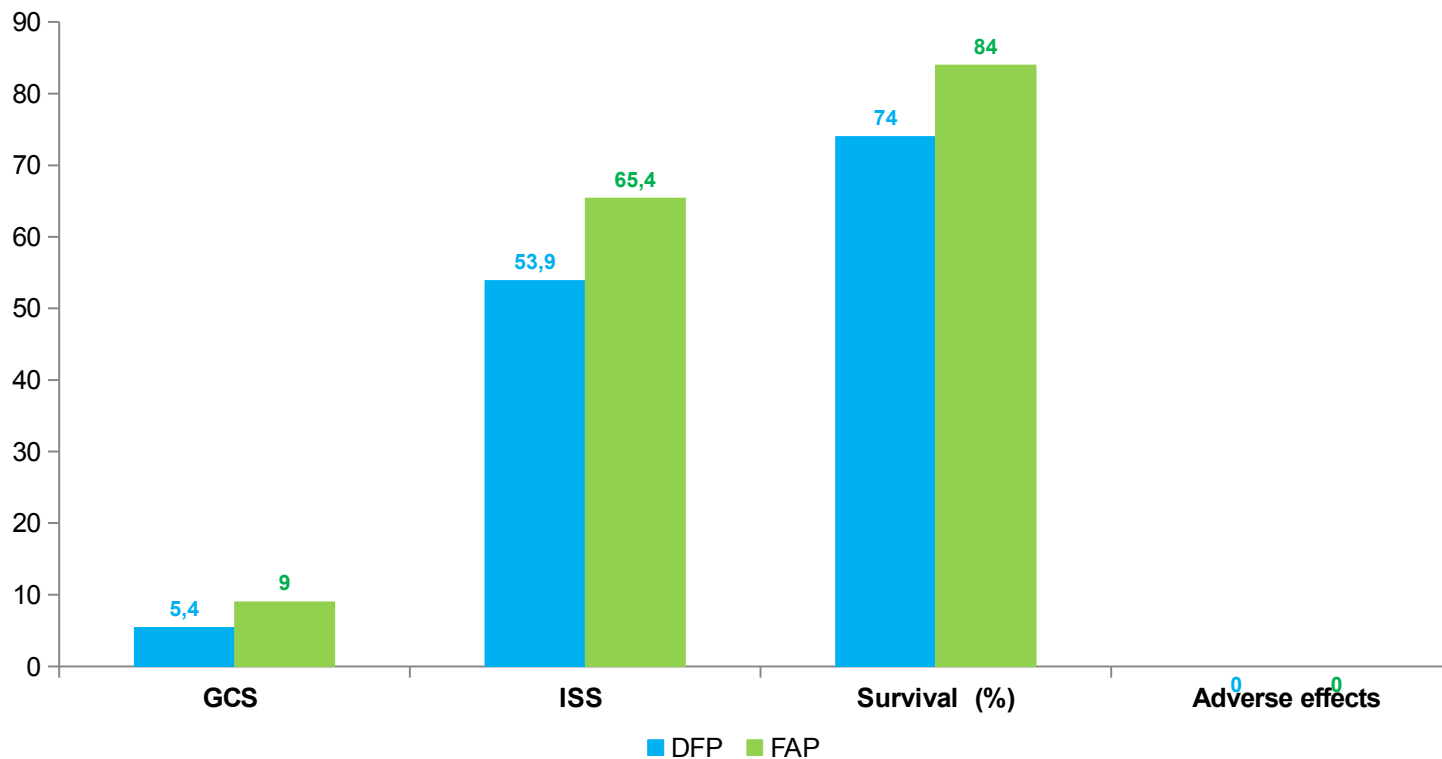
Komparativní studie – vitální fce: TK / TF / TT



Student t-test $p < 0.05$



Komparativní studie: GCS / ISS / Přežití / Potransfuzní reakce



ÚVN

ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE
Vojenská fakultní nemocnice Praha

Komparativní studie
Vitální fce / klinický efekt:
Závěr

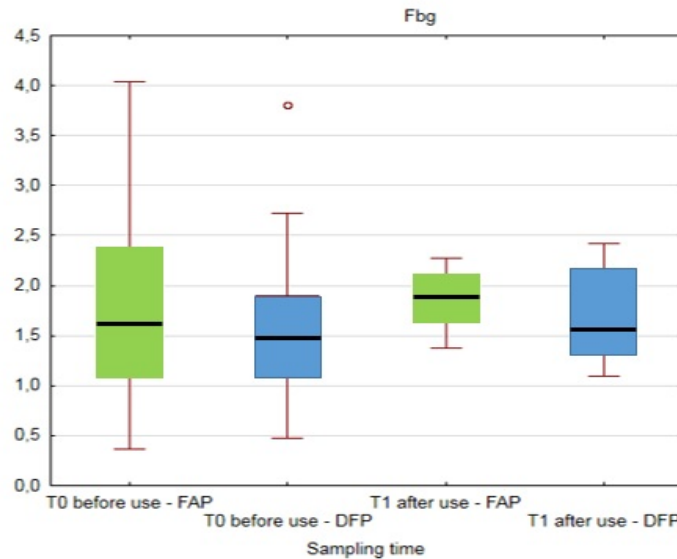
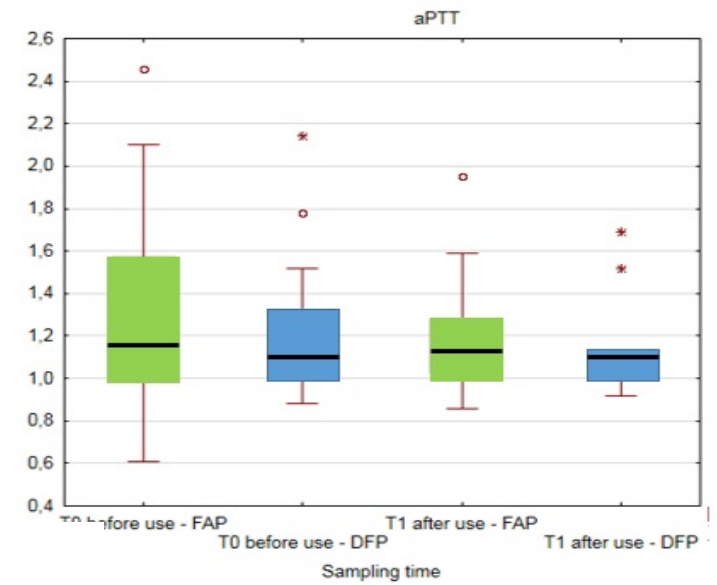
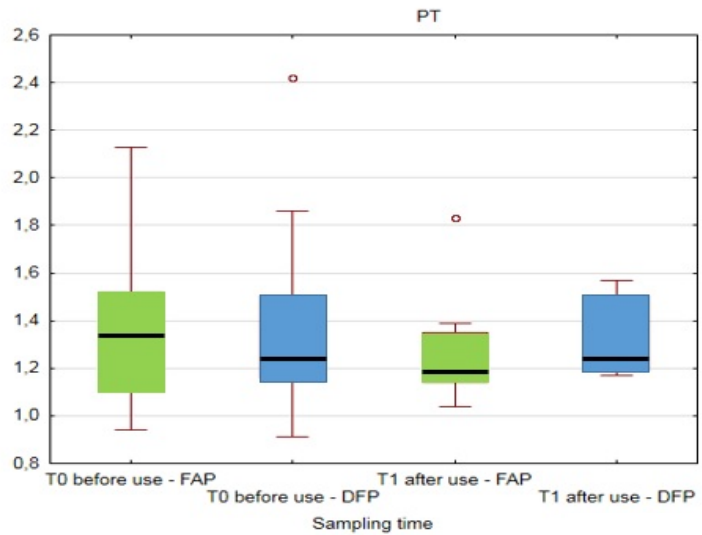
**U pacientů transfundovaných TADK jsme
nezjistili signifikantní rozdíly
ve srovnání s pacienty transfundovanými TAD**



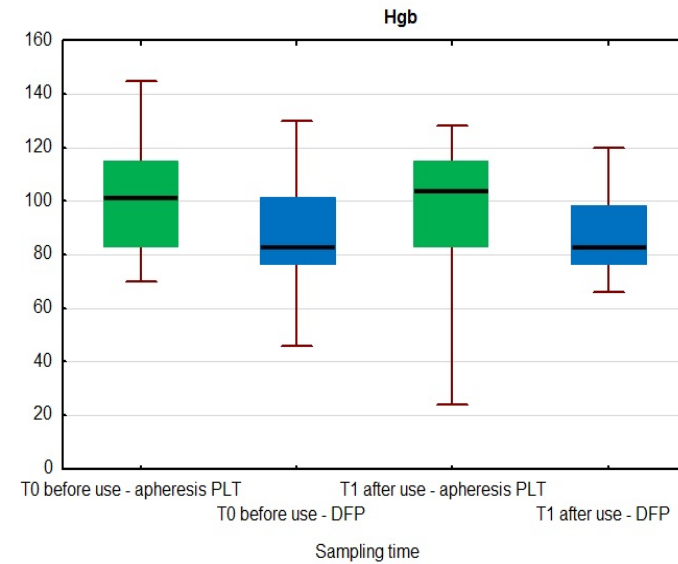
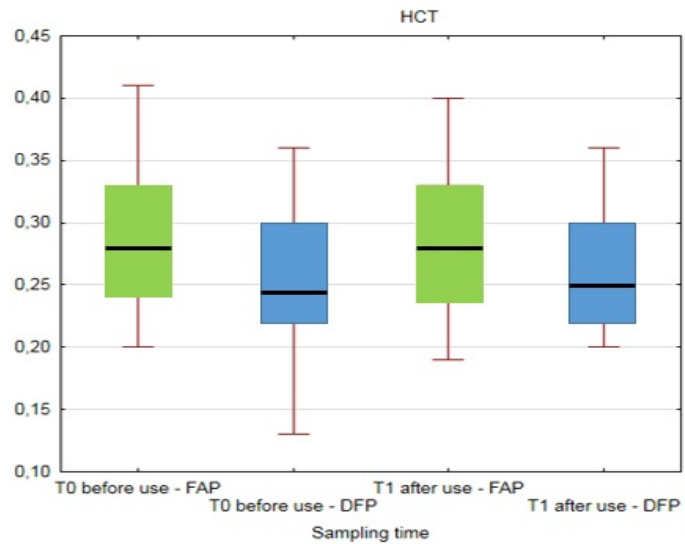
ÚVN

ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE
Vojenská fakultní nemocnice Praha

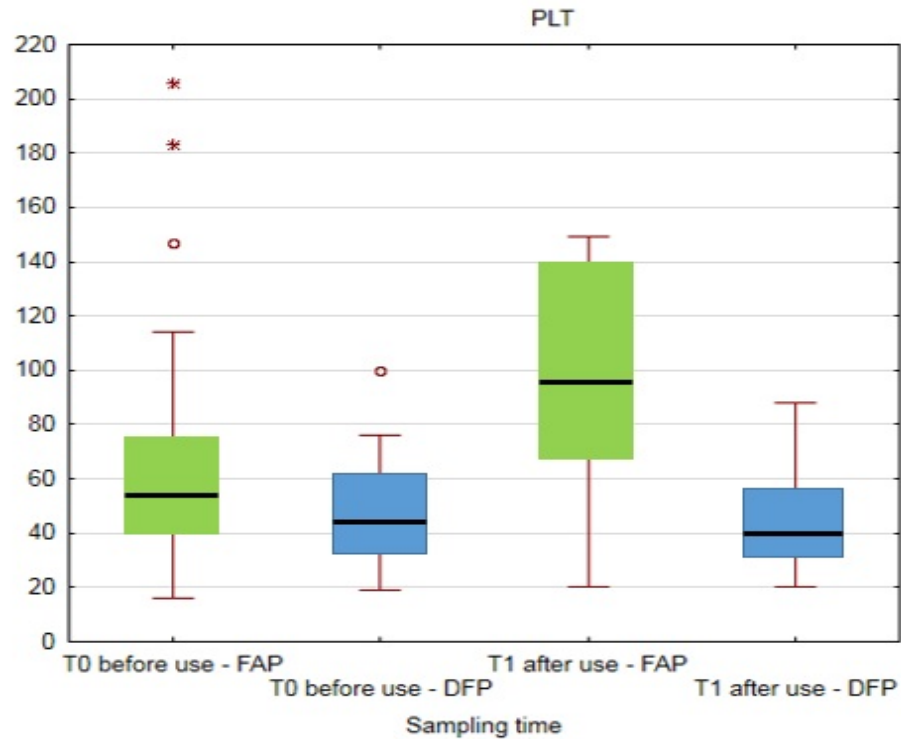
Komparativní studie: PT / aPTT / Fbg



Komparativní studie: Hgb / Htc



Komparativní studie: Trombo



Komparativní studie Koagulační parametry a KO: **Závěr**

- **Nezjištěny signifikantní rozdíly u PT, aPTT, Fbg, Hbg, Htc**
- **Počet trombocytů po transfuzi byl signifikantní vyšší u pacientů transfundovaných FAP ($p < 0,05$)**

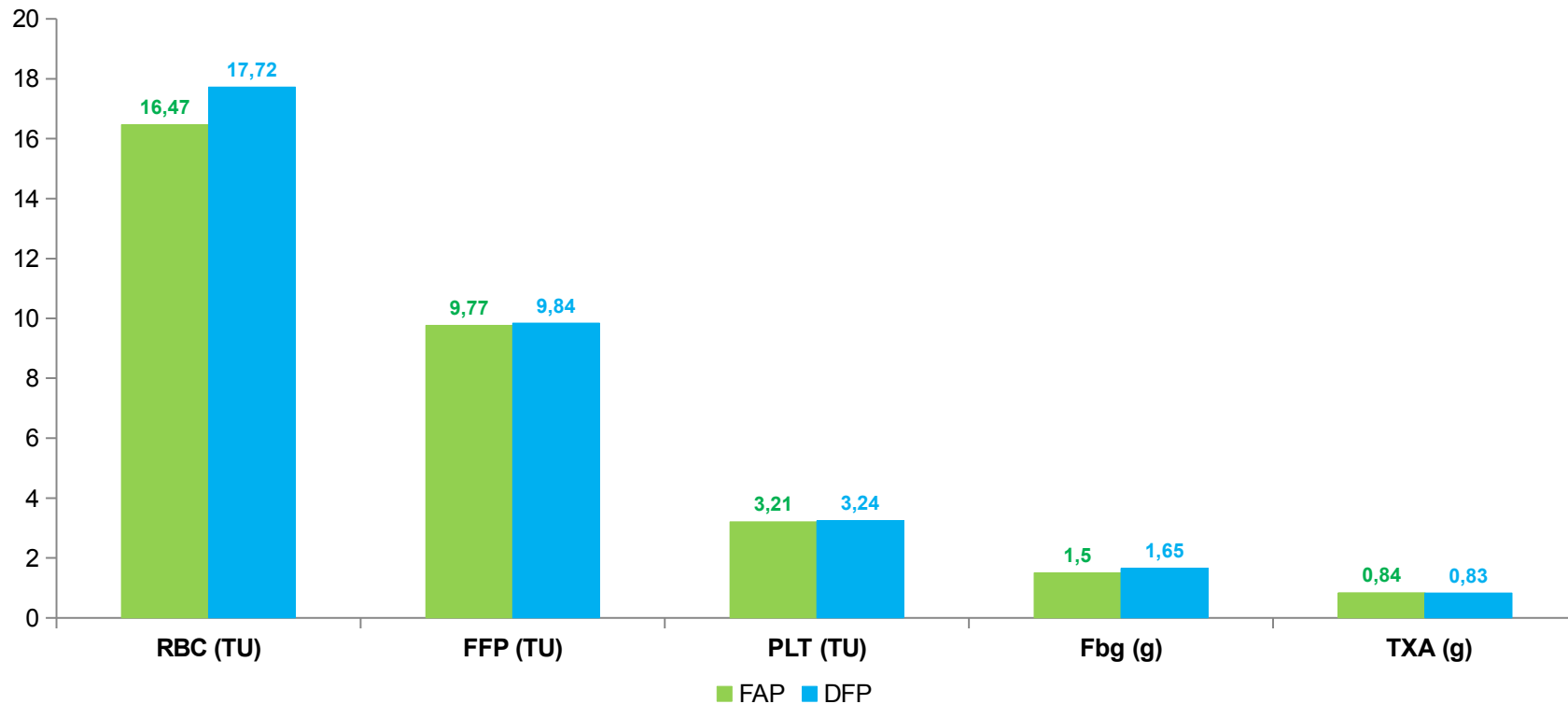


ÚVN

ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE
Vojenská fakultní nemocnice Praha

Komparativní studie

Množství použitých TP, Fbg a TXA:



ÚVN

ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE
Vojenská fakultní nemocnice Praha

Komparativní studie

Množství použitých TP, Fbg a TXA:

Závěr

Nezjištěny signifikantní rozdíly u skupiny transfundované TAD a skupiny TAKD v množství podaných TP, Fbg a TXA.



ÚVN

ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE
Vojenská fakultní nemocnice Praha

Závěr a shrnutí

- 1. Kryokonzervované trombocyty jsou vhodnou alternativou** nikoli pouze pro použití ve vojenském zdravotnictvím, ale také pro civilní zařízení, která nemají možnost mít trvale na skladě dostatečné množství čerstvých trombocytů.
- 2. Vzhledem k relativně jednoduché přípravě, cena kryokonzervovaných trombocytů není vysoká** (cca + 10% + P) a potřeba skladování v malém příručním hlubokomrazícím boxu nepřináší významné investiční náklady.
- 3. Kryokonzervované trombocyty jsou bezpečné a efektivní**
- 4. Proces rozmrazení a rekonstituce TADK je jednoduchý a rychlý** a umožňuje mít rychle k dispozici kvalitní trombocytární přípravek pro urgentní léčbu masivního krvácení.



ÚVN

ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE
Vojenská fakultní nemocnice Praha

Kryokonzervované trombocyty pro každého

Popsaný postup rekonstituce trombocytů vyžaduje sterilní svářečku hadiček vaků.



ÚVN

ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE
Vojenská fakultní nemocnice Praha

Aby byly TADK dostupné pro všechny krevní sklady, je nutné zajistit způsob napojení vaku s resuspenzí bez použití sterilní svářečky

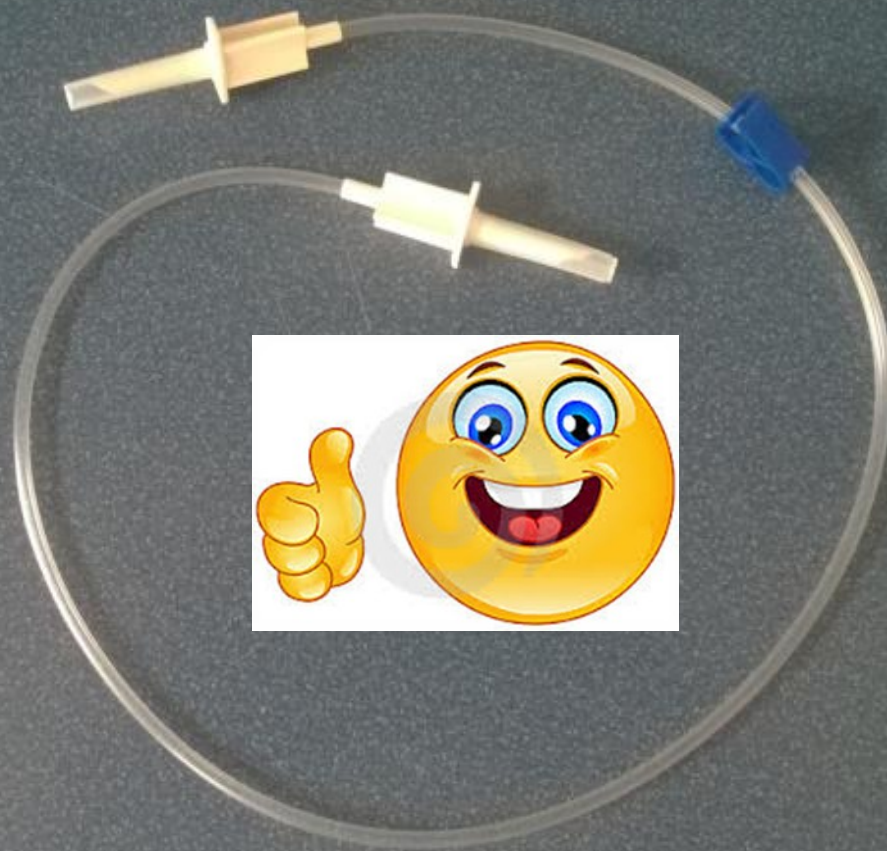
Zde není žádný bodec



ÚVN

ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE
Vojenská fakultní nemocnice Praha

Řešení







ÚVN

ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE
Vojenská fakultní nemocnice Praha

Další využití kryokonzervovaných trombocytů

1. Vytváření strategických zásob trombocytů pro krizové stavy a vojenské operace
2. Autologní trombocyty
3. Vzácné trombocyty
4. Onkohematologie v limitních situacích
5. Kardiochirurgie
6. Hepatologie / transplantace jater
7. Netransfuzní aplikace...



ÚVN

ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE
Vojenská fakultní nemocnice Praha

Děkuji za pozornost!



ÚVN

ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE
Vojenská fakultní nemocnice Praha

Otázky ?

milos.bohonek@uvn.cz

