

Einsatz von Plasma und Gerinnungstherapeutika in der Hämotherapie

Peter Hellstern

Institut für Hämostaseologie und
Transfusionsmedizin

Klinikum der Stadt Ludwigshafen gGmbH

Gerinnungsaktive Blutprodukte

- Zellhaltige: **Thrombozytenkonzentrate**
- Gerinnungsaktives Plasma und Konzentrate
 - **Plasma**
 - **Prothrombinkomplex-Konzentrate (PPSB)**
- Andere aus Plasma hergestellte Konzentrate:
 - **Fibrinogen, Fibrinkleber, FXIII, FVIII, FVIII/VWF, FIX, Antithrombin, Protein C**
- Rekombinante Präparate
 - **Faktor VIIa, aktiviertes rPC**

Dosierungsregel für EK, TK und Plasma bei Erwachsenen

- Eins ist keins!
- Minimale Einzeldosis = 2 Einheiten
 - 2 x 300 ml EK
 - 2 - 4 x 10^{11} TK
 - 2 x 250 ml Plasma

TK - Dosierung

- 1 TK erhöht bei Erwachsenen im Steady State die Thrombozytenzahl um 20.000 bis 25.000/ μ l
- Wenn immer möglich, TK AB0- und Rh-kompatibel transfundieren

Thrombozytentransfusion – nicht immunologische Gründe für vermindertes Inkrement

- Blutung, große Wundflächen
- Fieber
- Infektionen, Sepsis
- Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)
- Splenomegalie
- Antibiotische Therapie
- Heparintherapie

Zusätzliche Blutungsrisiken bei Thrombopenie

- Infektionen
- Klinische Blutungszeichen, z.B. Petechien
- Fieber über 38°C
- Leukozytose
- Plasmatische Hämostasestörung
- Medikamente, die eine Thrombopathie verursachen, z.B. ASS, Diuretika, Nitro, Betablocker, Antidepressiva, β -Lactam-Antibiotika

TK –Kontraindikationen

- Vor Transplantation eines Knochenmark- oder Stammzell-Transplantates
- Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
- Heparin-induzierte Thrombozytopenie
- Posttransfusionelle Purpura
- Bekannte Allergie gegen humane Plasmaproteine: plasmaarme TK

Gerinnungsaktive Hämotherapeutika

Grundprinzipien

● Substitution nach Laborwerten

- **TK:** Thrombozytenzahl, Thrombozytenfunktion
- **Plasma:** Quickwert, APTT, Fibrinogen
- **PPSB:** Quickwert
- **Fibrinogenkonzentrat:** gerinnbares Fibrinogen
- **FVIIa:** ?

Plasma – Gefrorenes Frischplasma (GFP)

● Aus Vollblutspenden oder aus Apheresen

- Packungsgröße 200, 250 oder 300 ml
- Quarantänelagerung 4 Monate
- Alle Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren in physiologischer Konzentration, **mit biologischer Variabilität**
- FVIII 50 – 300%; Fibrinogen 150 – 600 mg/dl
- Transfusions-assoziierte Lungeninsuffizienz (TRALI) möglich
- Sehr geringes Restrisiko Infektion HIV, HCV, HBV

Solvent-Detergent behandeltes Plasma (SD-Plasma)

- Aus Pool von 500 bis 1600 Einzelspenden
 - Packungsgröße 200ml
 - Keine Quarantänelagerung
 - Alle Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren 10% niedriger, FVIII, Protein S und Plasmin-Inhibitor noch niedriger; Schwankungen durch Pooling nivelliert
 - Keine Restleukozyten
 - TRALI wahrscheinlich nicht möglich

Prinzipien der Substitutionstherapie

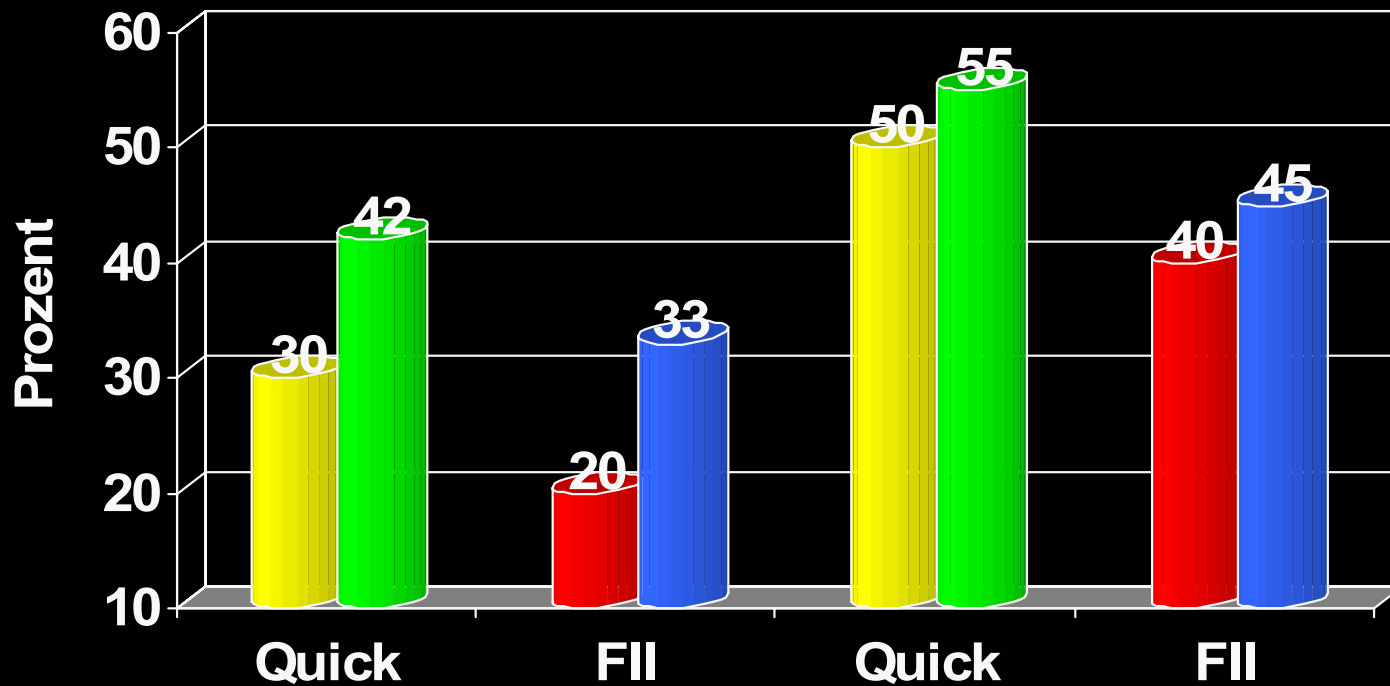
- Dosis kalkulieren -

Nur im Steady State!

- 1 Einheit Gerinnungsfaktor oder Inhibitor oder 1 ml Plasma
- erhöhen den Plasmaspiegel um 1 bis 2 %

Dosis in Einheiten oder ml Plasma = gewünschter Anstieg in % x Kg KG

Quickwert und Faktor II nach 500 ml GFP



Plasma - Dosierung

- Gehalt an gerinnungsaktiven Proteinen 1 E/ml
- Konzentrate: Gehalt an gerinnungsaktiven Proteinen 25 bis 100 E/ml
- Bei Erwachsenen sind Einzeldosen < 2 Beutel (=500 ml) sinnlos
- Mindestdosis: 10 ml/kg KG

mittlere Anstiege nach 600 ml Plasma

Parameter	600 ml Octaplas n = 36
Quickwert, %	7
Fibrinogen, mg/dl	20
Antithrombin, IE/dl	10

Plasmatransfusion – praktische Durchführung

- Blutentnahme für Blutgruppe
- Auftauen und Erwärmen auf 37°C: mindestens 30 min
- nur im Notfall: AB0-Bestimmung nicht abwarten, AB-Plasma transfundieren
- *während Transfusion*: Überwachung
- *nach Transfusion*: Chargendokumentation, Aufbewahren des Beutels für 24h im Kühlschrank; ggf. Wirksamkeitskontrolle: Quick, APTT, Fibrinogen

Plasma – nicht wirksam bei

- Thrombozytopathie oder Thrombozytopenie:
Thrombozytenkonzentrate, ggf. Novoseven®
- Hyperfibrinolyse
Antifibrinolytika: Aprotinin, Tranexamsäure

Plasma - Indikationen

- Die meisten Indikationen sind schlecht abgesichert, Evidenz zumeist aus Empirie
- Plasma in der Regel nur bei manifesten oder drohenden schweren Blutungen, nicht prophylaktisch

Plasma - Indikationen

❖ Koagulopathie durch

- Verlust und Verdünnung bei akutem Blutverlust
- Mindersynthese und Umsatzsteigerung:
Lebererkrankungen, Lebertransplantation
- Umsatzsteigerung, Syntheseminderung: DIC
- Angeborene Mindersynthese oder Fehlsynthese:
Faktor-V-Mangel, Faktor-XI-Mangel

Plasma - Indikationen

- Sicher: Plasmaaustausch bei thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (TTP)
- Plasmatransfusion bei hereditärer TTP
- Plasmaaustausch bei Neugeborenen
- Füllen der Herz-Lungenmaschine bei Neugeborenen und Kleinkindern

Plasma - Blutungen bei erworbener Koagulopathie

- Wenn mikrovaskuläre Blutung und Quickwert $<50\%$ oder APTT >45 s oder Fibrinogen $<1,0$ g/l
- Dosierung nach Labor und Volumenverträglichkeit
- Besser als 1 Einheit Plasma pro 1 Einheit EK:
1000 ml Plasma über 30 min


Plasma bei Massivtransfusion

- Plasma früh anfordern und einsetzen
- anhaltender, schwerer Blutverlust > 3 Liter, Patient blutet weiter, noch keine Laborwerte
- Quick $< 50\%$ oder INR $> 1,5$
- APTT > 45 sec bei Abwesenheit von Heparin
- Fibrinogen $< 1,0$ g/l bzw. < 100 mg/dl
- 1 Liter Plasma, 30 – 50 ml/min, Wiederholung nach jeweils 6 EK
- Bei ungenügendem Effekt und Gefahr der Volumenüberladung: **PPSB, Fibrinogen**
- Thrombozytenzahl $< 50.000/\mu\text{l}$ bzw. $< 100.000/\mu\text{l}$
1- 2 THK

Plasma – unerwünschte Wirkungen

- TRALI
- Febrile Reaktionen
- Allergische Reaktionen
- Zitratintoxikation, metabolische Alkalose
- ABO Minor-Inkompatibilität: hämolytische Transfusionsreaktion
- Infektionen: sehr geringes Restrisiko, unbekannte Erreger

Plasma - Besonderheiten bei Lebererkrankungen

- Intravasales Volumen hormonell hochgestellt
→ Risiko der Volumenüberladung hoch 
vorsichtig dosieren!

Prothrombinkomplex – PPSB

Prothrombin

Prokonvertin

Stuart-Prower-Factor

Anithämophiles Globulin **B**

PPSB – was ist drin in einer 500 IE-Packung?

● Volumen nach Auflösen	20 ml
● Faktor IX	500 ± 50 IE
● Faktoren II und X	1000 IE
● Faktor VII	<500 IE
● Protein C, Protein S	300 bis 500 IE
● Antithrombin	20 bis 50 IE
● Heparin	bis 250 IE
● aktivierte Faktoren II, VII, X	Spuren

PPSB – was ist nicht drin?

- Fibrinogen
- FV, FVIII, FXI, FXIII
- PPSB kann Plasma bei der Therapie komplexer Koagulopathien nicht ersetzen!

Indikationen

- Schwere Blutung unter oralen Antikoagulanzen oder bei schwerem Vitamin-K-Mangel; Kontrolle des Quickwertes
- **Ausnahme:**
Lebensbedrohende Blutung bei Patienten unter oraler Antikoagulation oder mit schwerem Vitamin-K-Mangel: Quickwert nicht abwarten

Indikationen - Grundsätze

- Mangel an Prothrombinkomplexfaktoren, wenn Vitamin K nicht schnell genug wirkt
- **Keine Indikation:** wenn durch Absetzen von oralen Antikoagulanzen oder mit Vitamin K der Quickwert zeitgerecht normalisiert werden kann
- **Keine Indikation:** Hämophilie B, FVII- und Protein C-Mangel
Ausnahme: Notfall, wenn PPSB nicht verfügbar

PPSB- spezifische Indikationen I

- **Kongenitaler Mangel** an Prothrombin oder FX

Cave!

- **Patienten unter oraler Antikoagulation:**
Prädisposition zu Thromboembolien =>
gleichzeitig low dose LMWH; Ausnahmen:
zerebrale Blutung, Polytrauma

PPSB- spezifische Indikationen II

- **Lebersyntheseminderung**, wenn GFP nicht ausreicht oder zu Volumenüberladung führt
- Bei gleichzeitigem Antithrombin-Mangel: AT-Substitution **vor** PPSB! Schlecht belegt!

PPSB- Kontraindikationen

- **Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)**
außer bei schweren Blutungen, wenn Gerinnungsfaktorenspiegel mit GFP nicht ausreichend angehoben werden können
- **Heparin-induzierte Thrombopenie Typ II**
weil PPSB-Präparate Heparin enthalten

PPSB- Dosierung

- Einheiten = kg KG x gewünschter Quick-Anstieg (%)
- Anstieg mindestens auf 50%, bei zerebralen Blutungen oder Polytrauma 100%
- 10 mg Konaktion i.v. oder s.c. simultan

PPSB- unerwünschte Wirkungen

- **Thromboembolien, heute sehr selten**
 - tiefe Venenthrombosen
 - Lungenembolien
 - arterielle Thrombosen, z.B. Myokardinfarkt
- **DIC, heute sehr selten**
- **Allergische und anaphylaktische Reaktionen**
- **Extrem selten:** Hemmkörper gegen Gerinnungsfaktoren

Fibrinogenkonzentrat – Indikationen und Dosierung

- Schwere angeborener oder erworbener Fibrinogenmangel
- Plasma zumeist ausreichend: 1 Liter Plasma enthält 2,5 g Fibrinogen
- Einzeldosis: mindestens 4 g Fibrinogen

Rekombinanter aktivierter FVII (NovoSeven[®])

Indikationen:

- Hemmkörperhämophilie, erworbene Hemmkörper gegen Gerinnungsfaktoren
- Prophylaxe und Therapie schwerer Blutungen bei Koagulopathien, Thrombopathien und komplexen Hämostasestörungen, wenn andere Maßnahmen versagen
- Angeborener FVII-Mangel, Thrombasthenie

Rekombinanter aktivierter FVII (rFVIIa, NovoSeven®)

• Dosierung:

3 – 9 kIE/kg, entsprechend 60 – 180 µg/kg
initial alle 2h bis zur klinischen Besserung,
Verlängerung der Behandlungsintervalle auf
bis zu 12h

• UAW einschließlich Thromboembolien und
DIC selten

Prinzipien der Substitutionstherapie - UAW beachten

- **Plasma: Volumenüberladung**
- **GFP, EK, TK: Immunologische Reaktionen, Anaphylaxie, allergische Exantheme, transfusions-assoziierte Lungeninsuffizienz (TRALI)**
- **PPSB: Thromboembolien**
Venenthrombose, Lungenembolie, akuter Myokardinfarkt, DIC
- **Restrisiko Virusinfektionen, Prionen**

Rationelle Therapie mit gerinnungsaktiven Hämotherapeutika: Zusammenfassung

- **Mangel sichern:** Laboranalytik
- **Indikation prüfen**
- **Dosis festlegen:** erwünschter Anstieg, Körpergewicht, Recovery, Halbwertszeit
- **Substitutionseffekt laboranalytisch kontrollieren**
- **Dokumentation**