

Vorlesung Transfusionsmedizin
WS 2015/2016

Therapie mit Blutkomponenten

V. Kiefel

Abt. für Transfusionsmedizin

Therapie mit Blutzubereitungen/Blutkomponenten

- Erythrozytenkonzentrat
- Thrombozytenkonzentrat
- Gefrierplasma (GFP)
- Granulozytenkonzentrat
- Aus Plasma hergestellte Gerinnungspräparate und Plasma-proteinlösungen

Substitution mit Erythrozyten

- **Verfügbare Produkte:**
 - Gefiltertes Erythrozytenkonzentrat
 - Gewaschenes Erythrozytenkonzentrat
 - kryokonserviertes Erythrozytenkonzentrat
- **Grundlage der Dosierung:** Bei erwachsenen Patienten bewirkt Transfusion **eines Erythrozytenkonzentrats** einen Anstieg der Hb-Konzentration um **1.2 g/dl** (0.74 mmol/l).
- **Transfusionsimmunologie:** Präparate ABO-, Rhesus-D-kompatibel zuordnen, möglichst Kell-Antigen berücksichtigen, „relevante“ irreguläre erythrozytäre Alloantikörper berücksichtigen.

Substitution mit Erythrozyten

- **Transfusionstrigger:** bei kreislaufgesunden Personen 7 g/dl (4.35 mmol/l), bei Patienten mit eingeschränkter kardialer Leistungsfähigkeit bei 10 g/dl (6.2 mmol/l)
- **Transfusionsgeschwindigkeit:** bei extrem anämischen Patienten können 4 Erythrozytenkonzentrate (1000 ml) in 3-4 h übertragen werden, bei besonderer Gefahr einer Volumenüberlastung (z. B. bei bestehender Herz- und/oder Niereninsuffizienz) sollte die Transfusionsgeschwindigkeit auf 1 ml/kg pro Stunde begrenzt werden
- Bei langzeitsubstituierten Patienten kommt es mit zunehmender Eisenüberladung zu einer **Transfusionshäm siderose:** Kardiomegalie, endokrine Störungen: verzögerter Eintritt der Pubertät, vermindertes Körperwachstum, Diabetes mellitus (kritisch > 100 Erythrozytenkonzentrate)

Zulässige ABO-Blutgruppenkonstellationen bei Transfusion von Erythrozyten

| Patient | kompatible Erythrozytenkonzentrate (EK) |
|---------|---|
| A | A oder 0 |
| B | B oder 0 |
| AB | AB, A, B oder 0 |
| 0 | 0 |

Transfusionsserologische Untersuchungen vor Erythrozytentransfusion

Blutgruppenbestimmung, Antikörperscreening¹



serologische Verträglichkeitsprobe
(Kreuzprobe)²



ABO-Identitätstest ("Bedside-Test")



Transfusion



ggf. Nachuntersuchungen (z. B. nach
Transfusionsreaktionen, D-inkompatiblen
Transfusionen)

Substitution mit Erythrozyten—Durchführung

- Transfusion mit **Transfusionsbesteck mit Standardfilter** von 170–230 μm Porenweite, möglichst über einen eigenen venösen Zugang
Mehrere Blutkomponenten können über ein Transfusionsbesteck (das max. 6 Stunden gebraucht werden darf!) transfundiert werden
- Eröffnete Blutkomponenten **innerhalb von 6 Stunden** transfundieren.
- Blutprodukten **keine Medikamente beifügen!**
- **Anwärmen** von Blutprodukten nur bei speziellen Indikationen erforderlich:
 - Massivtransfusionen
 - Transfusion von Neugeborenen
 - Patienten mit Kälteagglutininkrankheit („Kälteautoantikörper“)

Substitution mit Erythrozyten—Durchführung

- Vor Einleitung der Transfusion: **Identitätstest am Krankenbett** („Bedside-Test“): Bestimmung von Blutgruppe bei Patient (und Konserve)
- Vor Einleiten (vor Veranlassung) einer Transfusion ist der Patient durch den zuständigen Arzt aufzuklären. Die Erklärung der **Einwilligung** in die Anwendung hat schriftlich zu erfolgen.
- Während und nach der Transfusion ist der Patient zu überwachen
- Nach Beendigung der Transfusion ist das Behältnis mit dem Restblut steril zu verschließen und 24 Stunden bei $+4\text{ °C}$ $\pm 2\text{ °C}$ aufzubewahren.

Massivtransfusion – Definition

- Austausch des **gesamten Blutvolumens** mindestens **einmal in 24 Stunden** durch Blutkomponenten (bei Erwachsenen ca 10 Erythrozytenkonzentrate)
- Spezifische Probleme der Massivtransfusion werden ab **2 Blutvolumina/24 Stunden** oder nach Ersatz des Äquivalents eines Blutvolumens in **3-4 Stunden** manifest

Massivtransfusion – Klinische Probleme

- Effekte der **Zitratoxizität**:
 - Muskelzittern
 - \uparrow Myokarderregbarkeit
 - \downarrow Blutdruck
 - \uparrow K^+ -Spiegel
- **Azidose**
- Verschiebung der O_2 -Dissoziationskurve nach links: \uparrow Affinität der O_2 -Bindung an Erythrozyten mit erschwerter **O_2 -Freisetzung** im Gewebe
- \downarrow ATP-Gehalt: \downarrow **Verformbarkeit der Erythrozyten** \rightarrow Verschlechterung der rheologischen Verhältnisse in den kleinen Gefäßen.

GFP—Substitution bei Massivtransfusionen (> 10 Erythrozytenkonzentrate)

- Ek Ek Ek Ek Plasma Ek Ek Ek Plasma Ek Ek Ek
- Ab dem 10. Erythrozytenkonzentrat Ek und GFP im Verhältnis von annähernd 2:1 transfundieren

GFP: Indikationen

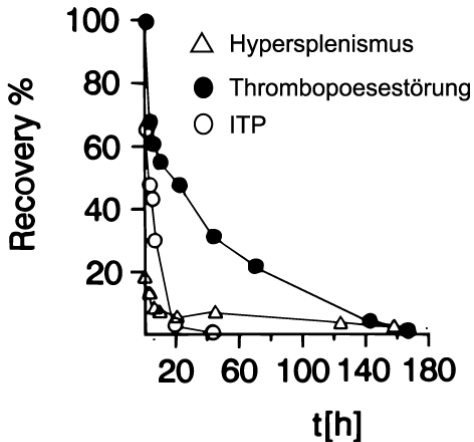
- Blutungen bei Leberparenchymerkrankungen mit nachgewiesener schwerer Koagulopathie
 - Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura Moschkowitz (TTP)
 - Substitution bei Faktormangelzuständen, bei denen gereinigte Faktorenkonzentrate nicht zur Verfügung stehen
 - Massivblutungen mit nachgewiesener Koagulopathie
 - **Dosierung:** 1 ml FFP/kg → Erhöhung des Faktorspiegels um 1–2%
- Beispiel:** Eine Einheit FFP (200 ml) erhöht bei einem 70 kg schweren Patienten die Gerinnungsaktivität um max 3–4%

| Patient | kompatibles Plasma |
|---------|--------------------|
| A | A oder AB |
| B | B oder AB |
| 0 | 0, A, B oder AB |
| AB | AB |

TTP – Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (Moschkowitz) [thrombotische Mikroangiopathie]

- Meist akutes, schweres Krankheitsbild mit Coombs-negativer **Hämolyse**, **Thrombozytopenie** und **neurologischen Ausfällen**, unbehandelt in den meisten Fällen tödlich
- TTP ist Folge einer herabgesetzten Aktivität einer vWF spaltenden Protease (Autoantikörper, konstitutioneller Mangel) mit der Folge von **ungewöhnlich großer vWF-Multimere** \rightsquigarrow Entstehung hyaliner Thromben in der Mikrozirkulation mit der Folge schwerer Mikrozirkulationsstörungen
- **Therapie:** intensiver Plasmaaustausch (40 ml/kg)
- Entfernte Ähnlichkeit zum **Hämolytisch-urämischem Syndrom [HUS]**

Thrombozytenkinetik



Thrombozytenlebenszeit

Thrombozytentransfusion: Indikationen

- Zustände einer **behandlungsbedürftigen Thrombozytopenie**, die Folge einer **thrombozytären Bildungsstörung** sind
 - Thrombozytopenie bei Chemotherapie
 - hämatologische Erkrankung mit einer Thrombozytopenie (aplastische Anämie, MDS)
- schwere thrombozytäre **Funktionsstörung**
 - Thrombasthenie Glanzmann (Defekt des Fibrinogenrezeptors (GP IIb/IIIa))
 - Bernard-Soulier-Syndrom (Defekt des vWF-Rezeptors GP Ib/IX)
- Neonatale Alloimmunthrombozytopenie (TP durch **beschleunigten Abbau**)

Thrombozytentransfusion: NICHT-Indikationen

- Thrombozytopenie durch **beschleunigten Verbrauch/Abbau**
 - Autoimmunthrombozytopenie
 - posttransfusionelle Purpura
 - thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
 - Hämolytisch-urämisches Syndrom
 - Medikamenteninduzierte Immunthrombozytopenie, Heparininduzierte Thrombozytopenie
- Alle Thrombozytopenien, bei denen es aufgrund der Entstehung und Schwere **therapeutische Alternativen** gibt

Thrombozytentransfusion: fragliche, umstrittene, eingeschränkte Indikationen

- Thrombozytopenie durch **vermehrte Speicherung** in der Milz: Splenomegalie
- DIC
- Immunthrombozytopenien bei Eintritt bedrohlicher Blutungen (z. B. ZNS)

Thrombozytentransfusion

- Meist ist die **Indikation** zur Thrombozytentransfusion **prophylaktisch** gestellt, hier ist die Frage des **Triggers** zu diskutieren:
 - 5 000 bis 10 000 Thr./ μ l bei Patienten **ohne** zusätzliche Risiken
 - 20 000 Thr./ μ l bei Patienten **mit** zusätzlichen Risiken, Fieber
- Indikation für **Thrombozytapherese**konzentrat vom **Einzelspender**: Alloimmunisierter Patient

Bestimmung der Wirksamkeit von Thrombozytentransfusionen

„Corrected count increment“

$$CCI = \frac{Incr \times KOberfl \times 10^{11}}{n}$$

Incr: Thrombozyten-Inkrement, *KOberfl*: Körperoberfläche, *n*: Dosis transfundierter Thrombozyten. Beispiel:

$$CCI = \frac{25.000 \times 1.73 \times 10^{11}}{4 \times 10^{11}} = 10.800$$

CCI < 7500 (1 Std nach Transfusion) und < 5000 (20 Stunden nach Transfusion) gilt als unzureichend

Anwendung von Granulozytenkonzentraten

- Granulozytenkonzentrate enthalten größere Beimengungen an Erythrozyten: Spender ABO-, Rhesus D kompatibel auswählen, serologische Verträglichkeitsprobe und Bedside-Test wie bei Transfusion von Erythrozytenpräparaten.
- Für CMV-negative Patienten CMV-negative Spender heranziehen.
- **Indikationen:** lebensbedrohliche bakterielle oder mykotische Infektionen bei schwerer Neutropenie (weniger als 500 Zellen/ μ l) die auf adäquate antibiotische/antimykotische Therapie über mehr als 48 Stunden nicht ansprechen.
- **Nebenwirkungen:** **akut** Fieber, Schüttelfrost, Lungenreaktionen, **chronisch** Alloimmunisierung (HLA, granulozytäre Antigene).

Therapie der Hämophilie A (FVIII), B (FIX)

Milde Hämophilie (FVIII 5–15%) DDAVP (Minirin): 0,4 μ g/kg langsam i. v. (30–60 Min)

Mittelschwere Hämophilie (FVIII 1–5%) Bei Gelenk- und Muskelblutungen Initialdosis 20–40 E/kg, bis Ende der Blutungssymptomatik

Schwere Hämophilie (FVIII < 1%) Bei Gelenk- und Muskelblutungen Initialdosis 20–40 E/kg, bei lebensbedrohlicher Blutung 50–70 E/kg; **Dauerbehandlung** individuell anpassen, z. B. 20–30 E/kg, dreimal/Woche

Therapie der Hämophilie A (FVIII), von Willebrand-Erkrankung

Hemmkörperhämophilie A Therapieprinzipien

- hochdosierter F VIII
- aktivierte Prothrombonkomplexderivate (FEIBA)
- Porcines F VIII-Konzentrat
- Immunadsorption+Immunsuppression
- rekombinaner FVIIa

von Willebrand-Erkrankung Therapieprinzipien

- DDAVP
- F VIII-Konzentrate (mit einem hohen Gehalt and vWF) bei Blutungen 30–50 E/kg in 12-24-stündigen Abständen

Fragen, Fakten/Stichworte zum Einprägen

- Wie groß ist der zu erwartende Hb–Anstieg bei der Transfusion eines Erythrozytenkonzentrates?
- Mit welchem Aktivitätsanstieg der Gerinnungsfaktoren kann man beim Patienten pro ml transfundierten GFPs und kg Körpergewicht rechnen? Welcher Anstieg der Gerinnungsfaktoren ist nach Gabe von 1000 ml GFP bei einem 70 kg schweren Patienten zu erwarten?
- Welches sind „erlaubte“ Blutgruppenkonstellationen bei der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, bei gefrorenem Frischplasma?
- Mit welcher Maßzahl wird der Anstieg der Thrombozytenzahl nach Plättchentransfusion bewertet?
- Welche „Triggerwerte“ für Thrombozyten–, Erythrozytentransfusion werden diskutiert?
- Welches sind akzeptierte Indikationen für die Gabe von gefrorenem Frischplasma?
- Welche Effekte hat die Entfernung von Leukozyten (durch Filtration) aus zellulären Blutprodukten?