

Vorlesung Transfusionsmedizin
WS 2018/2019

Therapie mit Blutkomponenten*

V. Kiefel
Institut für Transfusionsmedizin

*Kurzfassung der Vorlesungsfolien, Fotos und einige Schemazeichnungen wurden herausgenommen

Therapie mit Blutzubereitungen/Blutkomponenten

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

2

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.

3

Substitution mit Erythrozyten I

- **Transfusionstrigger:** bei kreislaufgesunden Personen 7 g/dl (4.35 mmol/l), bei Patienten mit eingeschränkter kardialer Leistungsfähigkeit bei 8-10 g/dl (5-6.2 mmol/l)
- **Transfusionsgeschwindigkeit:**
 - bei extrem anämischen Patienten können 4 Erythrozytenkonzentrate (1000 ml) in 3-4 h übertragen werden
 - „normale“ Transfusionsgeschwindigkeit bei Gabe von bis 500 ml: 10 ml/min, d. h. 20-25 min pro EK
 - bei besonderer Gefahr einer Volumenüberlastung (z. B. bei bestehender Herz- und/oder Niereninsuffizienz) sollte die Transfusionsgeschwindigkeit auf 1 ml/kg pro Stunde begrenzt werden

5

Substitution mit Erythrozyten II

Probleme bei langzeitsubstituierten Patienten:

- bei zunehmender Eisenüberladung zu einer **Transfusionshäm siderose**: Kardiomegalie, endokrine Störungen: verzögerter Eintritt der Pubertät, vermindertes Körperwachstum, Diabetes mellitus (kritisch > 100 Erythrozytenkonzentrate)
- zur Vermeidung: **Chelattherapie** (z. B. Deferoxamin) bei voraussichtlich langdauernder Erythrozytensubstitution

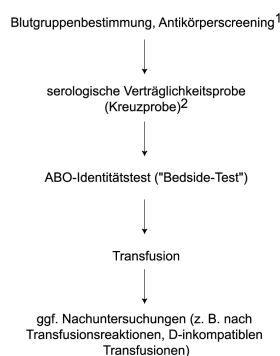
6

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 |

7

Transfusionsserologische Untersuchungen vor Erythrozytentransfusion



8

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 Kälteagglutinininkrankheit („Kälteautoantikörper“)

9

Substitution mit Erythrozyten—Durchführung

- Vor Einleitung der Transfusion: **Identitätstest am Krankenbett** („Bedside-Test“): Bestimmung der ABO Blutgruppe beim Patienten
- 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 $+4 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ aufzubewahren.

10

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

11

Massivtransfusion – Klinische Probleme

- Effekte der **Zitrattoxizität**:
 - Muskelzittern
 - \uparrow Myokarderregbarkeit
 - \downarrow Blutdruck
 - \uparrow K^+ -Spiegel
- metabolische **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.

12

GFP—Substitution bei Massivtransfusionen (> 10 Erythrozytenkonzentrate)

Zur Vermeidung einer **Verlust-** oder **Verdünnungskoagulopathie**:

- Erythrozytenkonzentrate (Ek) und Plasmen (Pl) geben:

Ek Ek Ek Ek Pl Ek Ek Ek Pl Ek Ek Ek ...

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

- bei Thrombozytopenie ($< 100\,000/\mu\text{l}$) auch Thrombozytentransfusionen geben

13

GFP: Indikationen

- Blutungen bei Leberparenchymerkrankungen mit nachgewiesener schwerer Koagulopathie
- Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura Moschkowitz (TTP)
- Substitution bei Faktormangelzuständen, bei denen gereinigte Faktorkonzentrate nicht zur Verfügung stehen
- Massivtransfusionen zur Vermeidung einer Verdünnungskoagulopathie
- **Dosierung**: 1 ml FFP/kg \rightarrow 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%

*1 ml Plasma enthält im Mittel 1 E Gerinnungsfaktoraktivität z. B. von F VIII

14

GFP: Indikationen nicht geben:

- zum Volumenersatz
- zur Substitution von Gerinnungsfaktoren, die als gereinigte Konzentrate zur Verfügung stehen
- zu Substitution von Immunglobulinen, Albumin
- zur parenteralen Ernährung

15

Zulässige ABO-Blutgruppenkonstellationen bei Transfusion von GFP

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

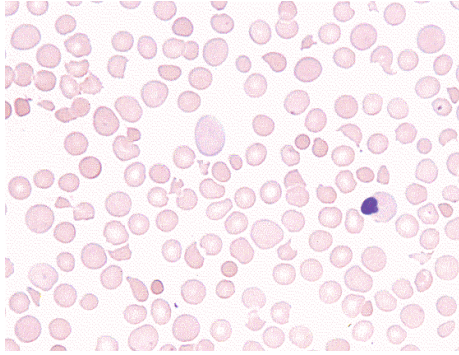
16

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** \leadsto Entstehung von Thromben in der Mikrozirkulation mit der Folge schwerer Mikrozirkulationsstörungen
- **Therapie**: intensiver Plasmaaustausch (40 ml/kg)
- Entfernte Ähnlichkeit zum **Hämolytisch-urämischem Syndrom [HUS]**

17

TTP – Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura: „Fragmentozyten“

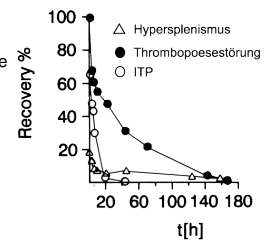


19

Thrombozytenkinetik

Mechanismen für die Auslösung einer Thrombozytopenie

1. verminderte Thrombozytopoese
2. beschleunigter Verbrauch, Abbau von Thrombozyten (z. B. ITP)
3. vermehrte Speicherung von Thrombozyten in der Milz
4. Kombination einzelner Mechanismen (1..3)



Thrombozytenlebenszeit

27

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**)

28

Thrombozytentransfusion: NICHT-Indikationen

- Thrombozytopenie durch **beschleunigten Verbrauch/Abbau**
 - Autoimmunthrombozytopenie (ITP)
 - 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

29

Thrombozytentransfusion: fragliche, umstrittene, eingeschränkte Indikationen

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

30

Thrombozytentransfusion – Transfusionstrigger

- 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 für Blutungen, Fieber
- Indikation für **Thrombozytapheresekonzentrat vom Einzelspender**: alloimmunisierter Patient

36

Thrombozytopenie – zusätzliche Risiken für Blutungskomplikationen

- Fieber über 38 °C, Infektionen
- Komplikationen nach allogener Stammzelltransplantation, z. B. GvHD
- zusätzliche plasmatische Gerinnungsstörung
- besonders schneller Abfall der Thrombozytenzahl
- nekrotische Gewebereiche

37

Bewertung des Thrombozytenanstiegs nach Transfusion von Thrombozyten: CCI[†]

„Corrected count increment“ (CCI)

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

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) → unzureichender Thrombozytenanstieg

[†]Das CCI gibt das Thrombozyteninkrement an, das sich ergäbe, wenn ein Patient mit 2 m² Körperoberfläche 2x10¹¹ Thrombozyten transfundiert erhielte

38

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).

39

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

40

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

Hemmkörperhämophilie A Therapieprinzipien

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

von Willebrand-Erkrankung Therapieprinzipien

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

41

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?

42