

Kommentar zu den Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten – Gesamtnovelle 2020

Kapitel 4: Therapeutisches Plasma

Zusammenfassung

Das Kapitel 4 der Gesamtnovelle der Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten entspricht inhaltlich im Wesentlichen dem Kapitel der Vorversion. Augenfällig ist, dass das Literaturverzeichnis bei einer moderaten Zunahme des Umfangs von ca. 20 % jedoch etwa hälftig durch neuere Literatur ersetzt worden ist. Insbesondere der Abschnitt zur DIC konnte durch die neue Studienlage neu geschrieben werden. Die Empfehlungen zeichnen sich durch eine prägnantere Formulierung aus. Besonders hervorzuheben ist, dass der Anwendungsbereich von Therapeutischem Plasma ausgedehnt werden konnte. Mit Spannung kann die flächendeckende Einführung und dann auch die Anwendung von PR-Plasma und die damit voraussichtlich einhergehende Verschiebung des Einsatzes der verschiedenen Plasmadarreichungsformen erwartet werden.

Summary

Chapter 4 of the overall rewritten amendment of the cross-sectional guidelines for therapy with blood components and plasma derivatives essentially corresponds to the same chapter of the previous version. Noticeably more than half of the bibliography was replaced with a moderate increase of the literature by about 20 %. Particularly the section on DIC was rewritten due to the presenting new study situation. The recommendations are characterized by a more concise wording. It is especially noteworthy that the scope of the therapeutic plasma usage was expanded. The widespread introduction and application of PR plasma and the associated postponement of the use of various forms of plasma administration is anticipated with excitement.

EINFÜHRUNG

Das Kapitel 4 der Gesamtnovelle der Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten hat die Anwendung von Therapeutischem Plasma zum Inhalt. Noch in der Vorversion wird lediglich von Plasma (zur therapeutischen Anwendung) gesprochen. Hierin zeigt sich, dass verschiedene Änderungen in der Nomenklatur vorgenommen wurden. So wird das GFP nunmehr als Q-Plasma bezeichnet, und PR-Plasma als pathogenreduziertes Therapeutisches Plasma umfasst neben mit Methyleneblau / Licht behandeltem Plasma nun auch mit Amotosalen / UVA behandeltes Therapeutisches Plasma. Bei den zur Anwendung kommenden Methoden zur Bestimmung des Gerinnungsstatus wird auf viskoelastische Verfahren Bezug genommen. Neu ist auch die Aufnahme von hämodynamischen Aspekten vor der Therapie mit Therapeutischem Plasma und deren Monitoring unter der Therapie. Tendenziell fällt auch eine allgemeinere Darstellung der Empfehlungen im Vergleich zur Vorversion auf. Im Folgenden wird auf diese Empfehlungen, die zumeist mit hohen Evidenzgraden von 1 A, 1 C+ und 1 B ausgesprochen werden, besonders eingegangen. Bemerkenswert ist, dass noch in der Vorversion in der Liste der fehlenden Indikation befindliche klinische Situationen durch die neue und veränderte Studienlage mittlerweile Indikationen für die Transfusion von Plasma darstellen.

Die Darstellung orientiert sich an den für die klinisch hämotherapeutisch tätigen KollegInnen relevanten Aussagen unter Berücksichtigung der Änderungen zur Vorversion. Die Nummerierung folgt der Gliederung im Kapitel 4 der Querschnitts-Leitlinien.

1. HERSTELLUNG UND PRÄPARATE

Dieser Abschnitt hat im Wesentlichen keine Änderungen erfahren, die Unterscheidung von Therapeutischem Einzelspenderplasma mit den Sonderformen PR-Plasma und LHP (lyophilisiertes Plasma) ist geblieben. SD-Plasma (mit Solvens / Detergens zur Virusinaktivierung behandeltes Plasma) wird durch Pooling von hunderten von Einzelplasmen hergestellt.

2. QUALITÄTSKRITERIEN

Bei den Qualitätskriterien zeigen sich Unterschiede in den Aktivitäten der verschiedenen Gerinnungsfaktoren. Therapeutisches Einzelspenderplasma aus Plasmapherese zeigt höhere Aktivitäten der Faktoren V, VIII, IX und XI als Plasma aus Vollblutspenden.

Erfreulich sind die neu aufgenommenen Ausführungen zum LHP, das vom DRK-Blutspendedienst West herge-

stellt und vertrieben wird. Vorteil des LHP ist, dass es bei Raum- oder Kühlschrankschranktemperatur gelagert werden kann. Nach Rekonstitution mit Aqua ad injectabilia steht es unmittelbar für die Transfusion zur Verfügung. Herstellungsbedingt führt die Lyophilisation zu einem Verlust an Faktor VII und von-Willebrand-Faktor von etwa 20 bis 25 %.

SD-Plasma zeigt in klinischen Studien grundsätzlich keine Unterschiede zum Einzelspenderplasma hinsichtlich der Verträglichkeit und der Beeinflussung von Gerinnungsfaktorenspiegeln. Allerdings führt der Herstellungsprozess von SD-Plasma zu niedrigeren Aktivitäten der Gerinnungsfaktoren und -inhibitoren als Einzelspenderplasma.

3. LAGERUNG, HALTBARKEIT, TRANSPORT

Die Lagerungstemperatur von LHP liegt im Bereich von 2 bis 25 °C. Neu und wichtig ist der Hinweis, dass der Transport von tiefgefrorenem Q-Plasma und PR-Plasma von anderen Blutprodukten getrennt erfolgen muss. Ebenfalls bedeutsam ist die sorgfältige und umsichtige Behandlung der einzelnen Plasmen aufgrund der Bruchanfälligkeit der tiefgefrorenen Kunststoffbeutel. Aufgetautes Plasma ist nun sofort zu transfundieren. In der Vorversion wurde ein Zeitraum von sechs Stunden angegeben.

4. ANWENDUNG

4.1 Allgemeine Grundsätze

Hier erfolgt eine grundsätzliche Abgrenzung der Indikation von Plasma und Einzelfaktorenkonzentraten und der Hinweis, dass PPSB („Prothrombin“)-Konzentrate Therapeutisches Plasma zur Behandlung komplexer Koagulopathien nicht generell ersetzen können.

Mithin ist Therapeutisches Plasma indiziert bei Massivblutungen, bei auf Einzelfaktoren beruhenden Gerinnungsstörungen, für die keine Einzelfaktoren erhältlich oder akut verfügbar sind und auch bei einer Plasmaaustauschbehandlung bei der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP).

Gerinnungsfaktorkonzentrate sind hingegen indiziert bei angeborenen oder erworbenen Koagulopathien, zur Antagonisierung von DOACs (direkte orale Antikoagulantien) und von Vitamin-K-Antagonisten.

Neu aufgenommen bei den Voraussetzungen für eine wirkungsvolle Therapie mit Therapeutischem Plasma ist das bereits angesprochene Monitoring mittels viskoelastischer Verfahren und die Beobachtung der hämodynamischen Auswirkungen der Volumengabe.

4.2 Art der Anwendung

Hier ergeben sich keine wesentlichen Änderungen, es wird jedoch darauf hingewiesen, dass das Transfusionsbesteck nach sechs Stunden zu wechseln ist. Wichtig ist der Hinweis, dass sich der generelle Einsatz von AB-Plasma aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit und hinreichender Ausweichmöglichkeit auf kompatibles Therapeutisches Plasma verbietet.

4.3 Dosierung

Die Ausführungen zur Dosierung sind im Wesentlichen unverändert. Neu ist der Hinweis auf einen etwa 25 % niedrigeren Gehalt von FVIII und von-Willebrand-Faktor (vWF) bei Plasma der Blutgruppen 0 und A(2) als in Präparaten der Blutgruppen A(1), B oder AB. Weiterhin erfolgt ein Verweis auf die Fachinformationen bei der Anwendung von SD-Plasma aufgrund des niedrigeren Gehalts an Gerinnungsfaktoren.

4.4 Indikation

Während in der Vorversion noch keine klinischen und prospektiv-randomisiert durchgeführten Studien vorlagen, konnte für die Gesamtnovelle eine Vielzahl an Studien herangezogen werden.

4.4.1 Verlust- und Verdünnungskoagulopathie bei schwerem akuten Blutverlust

Aufgrund der veränderten Studienlage konnten die Empfehlungen kürzer und prägnanter gefasst werden. Dies ist für die klinisch tätigen KollegInnen sicherlich zu begrüßen. So wird nun ein festes Verhältnis von Therapeutischen Plasmen zu Erythrozytenkonzentraten bei PatientInnen mit schwerem Blutverlust im Verhältnis von mindestens 1:2 empfohlen (Evidenzgrad 1 C). Mit einem Evidenzgrad von 1 A wird die Empfehlung ausgesprochen, Therapeutisches Plasma nicht prophylaktisch bei PatientInnen mit kardiopulmonalen Bypass-Operationen zu transfundieren.

Hervorzuheben und aus der eigenen klinischen Erfahrung des Autors zu begrüßen ist die Aufnahme des Hinweises, dass eine frühzeitige Indikationsstellung zur Gerinnungstherapie unter Berücksichtigung des Volumenstatus bzw. Volumenmonitorings bei Kreislauf-relevantem Blutverlust erfolgen soll.

4.4.2 Lebererkrankungen

Bei Lebererkrankungen sind sowohl Blutungsneigung als auch Thromboseneigung möglich, daher wird mittlerweile keine prophylaktische Plasma- oder Gerinnungsfaktorgabe vor diagnostischen Eingriffen empfohlen. Als Ausnahme gilt die Anlage einer Hirndrucksonde.

Die Empfehlungen sind im Vergleich zur Vorversion zusammengefasst und durch den Verzicht auf die Angabe von Zielquickwerten prägnanter formuliert. Nach der ersten Empfehlung kann Therapeutisches Plasma bei PatientInnen mit Hepatopathie und schweren Blutungen transfundiert werden. Ziel ist dabei die Blutstillung. Die prophylaktische Transfusion von Therapeutischem Plasma sollte bei PatientInnen ohne Blutungszeichen nicht vor Lebertransplantation erfolgen. Ebenfalls sollte sie nicht bei invasiven Eingriffen wie Leberpunktionen oder Punktion zentraler Venen sowie Thorako- oder Parazentesen durchgeführt werden.

4.4.3 Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)

Der Abschnitt zur DIC wurde aufgrund der veränderten Studienlage neugefasst. Zu Zeiten der Vorversion existierten noch keine kontrollierten Studien zur Wirksamkeit von Plasma bei DIC. Die DIC zeichnet sich dadurch aus, dass als Folge einer unspezifischen Gerinnungsaktivierung neben einem hämorrhagischen Phänotyp auch ein thrombotischer Phänotyp bestehen kann.

Das Regime der Gerinnungstherapie umfasst initial Antikoagulanzen und bei auftretenden Blutungen oder einem hohen Blutungsrisiko einen Wechsel zu Gerinnungsfaktoren, Thrombozytenkonzentraten und ggf. Therapeutischem Plasma.

Die Empfehlungen konnten mithin ebenfalls allgemeiner und prägnanter formuliert werden. Therapeutisches Plasma könnte bei PatientInnen mit DIC und Blutungszeichen transfundiert werden. Die ausschließliche Indikationsstellung aufgrund veränderter Gerinnungsparameter ist dabei nicht hinreichend, auch eine prophylaktische Gabe ist nicht indiziert. Eine Ausnahme stellen PatientInnen vor einer Operation mit Blutungsrisiko dar.

Besonders hervorgehoben wird, dass in den aktuellen Leitlinien keine Empfehlung mehr für die Gabe bei hämorrhagischer Verlaufsform, einer Pankreatitis oder zum Volumenersatz ausgesprochen wird.

4.4.4 Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) und adultes hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)

TTP und adultes HUS werden unter den mikroangiopathischen, hämolytischen Anämien zusammengefasst. Therapeutisch wird ein Plasmaaustausch eingeleitet, auch wenn zu diesem Zeitpunkt beide Entitäten noch nicht sicher voneinander abgegrenzt werden können. Bei Rezidiven kann ein täglicher Plasmaaustausch unter der Gabe von Immunsuppressiva notwendig sein. Die TTP-Rezidivrate konnte durch zusätzliche Gabe des bivalenten Nanobodies Caplacizumab in einer Phase-III-Studie bei PatientInnen unter Plasmapherese als primäres Outcome einen schnelleren Anstieg der Thrombozytenzahl bewirken und als kumulatives sekundäres Outcome die TTP-bedingte Rezidivrate schwerwiegender Thromboseereignisse und Mortalität von 49 auf 12 % senken¹.

Bei akuter TTP wird mit einem Evidenzgrad von 1 A ein täglicher Plasmaaustausch mit 40 bis 60 ml Plasma/kg Körpergewicht empfohlen, bis die Thrombozytenzahl > 100.000/µl liegt. Bei der angeborenen TTP aufgrund eines schweren Mangels an ADAMTS13 kann Therapeutisches Plasma in einer Dosis von 5 bis 10 ml/kg Körpergewicht zur Verhütung von TTP-Rezidiven alle zwei bis drei Wochen transfundiert werden (Evidenzgrad 2 C+)¹.

4.4.5 Hereditärer Faktor V-Mangel und Faktor XI-Mangel

Therapeutisches Plasma ist zur Behandlung des angeborenen schweren Faktor-V-Mangels mit Restaktivitäten unter 5 % weiterhin die einzige Therapieoption, da kein Einzelfaktorpräparat verfügbar ist. Bei diesen PatientInnen soll perioperativ, im Rahmen invasiver Eingriffe oder im Falle schwerer Blutungen Therapeutisches Plasma in einer Dosis von 15 bis 20 ml/kg Körpergewicht transfundiert werden. Ziel ist dabei, hämostatische Plasmaspiegel von 15 bis 20 % aufrecht zu erhalten.

Zur Behandlung des schweren FXI-Mangels und des leichten FXI-Mangels mit schwerer Blutungsneigung existiert ein FXI-Konzentrat, das jedoch in Deutschland nicht zur Therapie zugelassen ist, da bei Anwendung ein thromboembolisches Risiko besteht. Internationale Leitlinien empfehlen jedoch die Gabe. In der Gesamtnovelle werden für PatientInnen mit FXI-Mangel zunächst lokale Maßnahmen zur Blutstillung sowie Desmopressin und Antifibrinolytika empfohlen. Sollten diese Maßnahmen nicht ausreichen und FXI-Konzentrat noch nicht zur Verfügung stehen, wird erst dann die Gabe von Therapeutischem Plasma in einer Dosis von 20 ml/kg Körpergewicht perioperativ oder im Rahmen invasiver Eingriffe empfohlen.

Bei PatientInnen mit schwerem FXI-Mangel mit schweren Blutungen besteht das Therapieziel darin, hämostatische Plasmaspiegel von 20 % aufrechtzuerhalten.

Bei FXI-Mangel soll insoweit nur dann eine Plasmagabe erfolgen, wenn keine Alternativen verfügbar sind.

4.4.6 Spezielle Indikationen bei pädiatrischen PatientInnen

Die Empfehlungen für die Transfusion von Therapeutischem Plasma bei pädiatrischen PatientInnen bei HUS, dem Hyperviskositätssyndrom bei Neugeborenen mit Polyzythämie, bei einer Operation mit kardiopulmonalem Bypass oder bei Einsatz einer Membranoxygenierung sind unverändert.

Eine Austauschtransfusion soll dabei bei Neugeborenen mit Erythrozytenkonzentraten und Therapeutischem Plasma durchgeführt werden (Evidenzgrad 1 C+). Bei Neugeborenen und Kleinkindern könnte Therapeutisches Plasma zusammen mit Erythrozytenkonzentraten als Primelösung für Operationen mit kardiopulmonalem Bypass oder bei Einsatz einer Membranoxygenierung verwendet werden (Evidenzgrad 2 C).

Keine Indikation für Therapeutisches Plasma besteht zur Prophylaxe intrazerebraler Blutungen bei Frühgeborenen und zur Behandlung des HUS bei Kindern ohne Koagulopathie. Ebenso besteht keine Indikation zur Verwendung von Therapeutischem Plasma zur Hämodilution bei Neugeborenen mit Polyzythämie und Hyperviskositätssyndrom.

4.4.7 Weitere mögliche Indikationen für Therapeutisches Plasma

In diesem neu eingefügten Abschnitt wird insbesondere auf die Wirksamkeit einer Plasmaaustausch-Behandlung bei PatientInnen mit Guillain-Barré-Syndrom hingewiesen. Der Effekt war mit der alleinigen Gabe von Immunglobulinen vergleichbar.

4.4.8 Fehlende Indikationen für die Therapie mit Plasma

Wie in der Einleitung bereits dargestellt, ist die Liste der fehlenden Indikation für Therapeutisches Plasma gekürzt worden. Therapeutisches Plasma findet mithin keine Anwendung bei Verbrennungen ohne Blutungskomplikationen und ohne Koagulopathie, als primärer Volumenersatz, zur parenteralen Ernährung, zur Substitution von Immunglobulinen, zur Behandlung von Mangelzuständen von Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren, die mit (Einzelfaktor-) Konzentraten wirksamer behandelt werden können und zur Behandlung von Hämostasestörungen, die mit Therapeutischem Plasma nicht wirksam behandelt werden können¹.

5. KONTRAINDIKATIONEN UND ANWENDUNGSBESCHRÄNKUNGEN

Therapeutisches Plasma ist bei nachgewiesenem IgA-Mangel und bekannter Plasmaunverträglichkeit kontraindiziert.

6. UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN

Zu den unerwünschten Wirkungen zählen die Zitratintoxikation, die transfusionsassoziierte Volumenüberladung (TACO), nur noch selten das TRALI und sehr unwahrscheinlich die Entstehung von Hemmkörpern gegen Gerinnungsfaktoren nach Plasmagabe¹.

7. DOKUMENTATION

Auf die Dokumentationspflicht gem. § 14 TFG wird hingewiesen.

Der Autor



Dr. med. Christian Faber
Ärztlicher Direktor des Zentrums für
Transfusionsmedizin Münster,
DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige
GmbH, c.faber@bsdwest.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de