
| | | |
|----------|---|-----------|
| 4 | Therapeutisches Plasma | 75 |
| 4.1 | Herstellung und Präparate | 75 |
| 4.2 | Qualitätskriterien | 76 |
| 4.3 | Lagerung, Haltbarkeit und Transport (vgl. Richtlinie Hämotherapie der Bundesärztekammer [7]) | 77 |
| 4.4 | Anwendung: Allgemeine Grundsätze, Art der Anwendung, Dosierung, Indikationen* | 77 |
| 4.4.1 | Allgemeine Grundsätze | 77 |
| 4.4.2 | Art der Anwendung | 78 |
| 4.4.3 | Dosierung | 79 |
| 4.4.4 | Indikationen | 80 |
| 4.4.4.1 | Verlust- und Verdünnungskoagulopathie bei schwerem akutem Blutverlust | 80 |
| 4.4.4.2 | Lebererkrankungen | 81 |
| 4.4.4.3 | Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) | 82 |
| 4.4.4.4 | Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) und adultes hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) | 83 |
| 4.4.4.5 | Hereditärer Faktor V-Mangel und Faktor XI-Mangel | 84 |
| 4.4.4.6 | Spezielle Indikationen bei pädiatrischen Patienten | 85 |
| 4.4.4.7 | Weitere mögliche Indikationen für Therapeutisches Plasma | 86 |
| 4.4.4.8 | Fehlende Indikationen für Therapeutisches Plasma | 86 |
| 4.5 | Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen | 86 |
| 4.6 | Unerwünschte Wirkungen | 87 |
| 4.7 | Dokumentation | 87 |
| 4.8 | Literatur | 87 |

4 Therapeutisches Plasma

Vier Arten Therapeutischen Plasmas stehen in Deutschland gemäß der Liste des Paul-Ehrlich-Instituts zur Verfügung:

Sowohl als Therapeutisches Einzelspenderplasma

- Quarantäne-gelagertes Therapeutisches Plasma ohne Behandlung zur Pathogenreduktion (Q-Plasma; früher GFP),
- zur Pathogenreduktion mit Methylenblau/Licht oder mit Amotosalen/UVA behandeltes Therapeutisches Plasma (PR-Plasma),
- lyophilisiertes Humanplasma (LHP),

als auch als zur Virusinaktivierung mit Solvens/Detergent behandeltes Therapeutisches Plasma (SD-Plasma) [1].

4.1 Herstellung und Präparate

Therapeutisches Einzelspenderplasma wird aus Einzelspenden von Vollblut nach Zentrifugation und Abtrennen der Zellen oder mittels Apherese (Plasmapherese oder Multikomponentenspende) gewonnen. Das bei diesen Spendeverfahren entstehende Plasma wird ggf. leukozytenfiltriert und möglichst unverzüglich auf eine Temperatur unter -30 °C gebracht, damit die Aktivitäten der Gerinnungsfaktoren und -inhibitoren, insbesondere Faktoren V und VIII, optimal erhalten bleiben [2]. Zur Minimierung des Risikos einer Infektionsübertragung wird das Plasma einer mehrmonatigen Quarantänelagerung unterzogen. Erst nach einer anschließenden Zweituntersuchung des Spenders mit erneut unauffälliger Testung der relevanten Infektionsparameter wird es für die Therapie freigegeben.

PR-Plasmen werden aus leukozytenreduzierten Einzelspenderplasmen hergestellt.

Plasmen werden mit Methylenblau versetzt und mit Rotlicht einer Wellenlänge von 590 nm bestrahlt. Nach Ende der Bestrahlung wird Methylenblau mithilfe eines Spezialfilters weitgehend entfernt, das Plasma tiefgefroren.

Plasmen werden mit Amotosalen versetzt und mit UVA-Licht einer Wellenlänge von 320 bis 400 nm bestrahlt. Nach Ende der Bestrahlung wird Amotosalen weitgehend entfernt und das Plasma tiefgefroren.

Die Methylenblau-Licht- oder Amotosalen-UVA-Licht-Verfahren inaktivieren die meisten klinisch relevanten Viren effektiv. Lediglich Viren, die in sehr hoher Konzentration vorkommen können, wie z. B. das Parvovirus B19, werden unter Umständen nicht vollständig inaktiviert [3].

LHP ist ebenfalls ein Einzelspenderplasma, welches nach der Quarantänelagerung und Zellfiltration hergestellt und lyophilisiert über mehrere Jahre gelagert wird. Erst kurz vor Gebrauch wird es wieder in Lösung gebracht.

SD-Plasma wird durch Zusammenführen (Poolen) von 630 bis 1.520 Einzelspenderplasmen hergestellt. Die Behandlung mit dem Lösungsmittel (Solvens) Tributylphosphat (TNBP) und dem Detergens Triton-X 100 eliminiert lipidumhüllte Viren in SD-Plasma vollständig, zu denen auch HIV, HBV und HCV gehören. Das Risiko der Übertragung der nicht lipidumhüllten Viren HAV und Parvovirus B19 wird durch Testung der Einzelspenderplasmen mittels Nukleinsäure-Amplifikationstechnik (NAT) und Virusneutralisation durch die im Plasmapool vorhandenen Antikörper minimiert. Durch einen zusätzlichen chromatographischen Abreicherungs-schritt wird einem, bei gepoolten

Plasmapräparaten gegenüber Einzelspenderplasma, bestehenden gering erhöhtem Restrisiko der Übertragung der Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK) begegnet. SD-Plasma ist durch die Ultrafiltration völlig zellfrei [4, 5].

4.2 Qualitätskriterien

Einzelspenderplasmen enthalten alle arzneilich wirksamen Bestandteile, die Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren der Hämostase. Die Aktivität der im aufgetauten Plasma gemessenen Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren der Hämostase unterliegt individuellen Schwankungen und muss mindestens 70% ihrer ursprünglichen Aktivität betragen. Die Proteinkonzentration ist abhängig vom Eiweißspiegel des einzelnen Blutspenders. Die Plasmaspiegel variieren bei den Akutphasenproteinen Fibrinogen und Faktor VIII (FVIII) besonders stark. Mittels Plasmapherese hergestelltes Plasma enthält gegenüber Plasma aus Vollblut deutlich höhere Aktivitäten der Gerinnungsfaktoren V (FV), VIII, IX (FIX) und XI (FXI) [6]. Die beschriebenen Plasmaprodukte enthalten keine aktivierten Gerinnungsfaktoren. Q-Plasma enthält je nach Herstellungsmethode geringe Mengen an Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten [7].

PR-Plasma ist ein Einzelspender-Präparat, in dem die Plasmaproteinspiegel den natürlichen interindividuellen Schwankungen unterliegen. Die durch Amotosalen und UVA-Licht ausgelöste Fotooxidation hat eine Minderung des gerinnbaren Fibrinogens und der FVIII-Aktivität um etwa 30% zur Folge [3]. Die Aktivitäten der Faktoren II, V, VII, IX, X, XI und XIII liegen zwischen 79 und 97% [8]. In einer retrospektiven Studie an Lebertransplantierten war kein Unterschied in der therapeutischen Wirksamkeit von PR-Plasma erkennbar [9].

LHP wird aus einem Pool von Blutgruppen-gleichen Plasmen hergestellt, bei Raum- oder Kühlschrantemperatur gelagert und direkt vor der Anwendung mit aqua ad iniectabilia rekonstituiert. Die Lyophilisation führt zu einem Verlust an Faktor VII (FVII) und von-Willebrand-Faktor (vWF) von etwa 20 bis 25% [10]. Bei Raumtemperaturlagerung ergibt sich ein weiterer Verlust, der bei der +4 °C-Lagerung auf etwa 10% begrenzt werden kann. Im Rahmen einer randomisierten Studie wurde gezeigt, dass LHP einen im Vergleich zu Q-Plasma schnelleren Anstieg der Fibrinogenkonzentration bedingt und eine schnellere Behandlung einer durch einen massiven Blutverlust verursachten Koagulopathie erlaubt [11].

Herstellungsbedingt enthält SD-Plasma niedrigere Aktivitäten der Gerinnungsfaktoren und -inhibitoren als Einzelspenderplasma; insbesondere FVIII, Plasmin-Inhibitor (syn. Alpha-2-Antiplasmin) und Protein S [12]. SD-Plasma enthält wie Einzelspenderplasma normale Aktivitäten der zur Behandlung der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP) wichtigen von-Willebrand-Faktor-Cleaving (spaltenden)-Protease (ADAMTS-13) [13]. Das Poolen bewirkt die Nivellierung interindividueller Schwankungen von Plasmaspiegeln und eine Verdünnung ggf. vorliegender individueller Antikörper. Klinische Studien, die alle Indikationen für Therapeutisches Plasma außer dem Plasmaaustausch bei Neugeborenen berücksichtigten, zeigten keine Unterschiede in der Verträglichkeit und der Beeinflussung von Gerinnungsfaktorensiegeln zwischen Einzelspenderplasma und SD-Plasma [14]. Allerdings waren die Fallzahlen zu klein und die statistische *Power* zu gering, um kleinere Unterschiede in der Wirksamkeit erfassen zu können.

4.3 Lagerung, Haltbarkeit und Transport*

(vgl. Richtlinie Hämotherapie der Bundesärztekammer [7])

Die Lagerung von Plasmapräparaten muss mit Ausnahme vom LHP (Lagertemperatur bei +2 °C bis +25 °C) in geeigneten Tiefkühleinrichtungen bzw. Kühleinrichtungen mit laufender Messung und Registrierung der Temperatur und Alarmeinrichtung bei unter -30 °C (Abweichungen von +3 °C sind zulässig) oder gemäß Angaben des Herstellers auf dem Etikett erfolgen.

Der Transport von Q-Plasma und PR-Plasma muss tiefgefroren, in von anderen Blutprodukten getrennten und validierten Behältnissen erfolgen. Auf keinen Fall dürfen die Präparate während des Transports teilweise oder vollständig auftauen. Die Plasma-Einheiten müssen in gefrorenem Zustand mit großer Vorsicht behandelt werden, um Beschädigungen der Kunststoff-Behältnisse zu vermeiden.

Therapeutisches Plasma zur sofortigen Anwendung kann nach Abgabe aus dem Blutdepot in gefrorenem oder aufgetautem Zustand auch bei Raumtemperatur transportiert werden. Aufgetautes, resp. mit aqua ad iniectabilia rekonstituiertes Einzelspenderplasma ist zur sofortigen Transfusion vorgesehen. Die Herstellerangaben in der Fachinformation zu SD-Plasma sind zu beachten.

4.4 Anwendung: Allgemeine Grundsätze, Art der Anwendung, Dosierung, Indikationen*

4.4.1 Allgemeine Grundsätze

Prinzipiell ist eine Therapie mit Plasma indiziert, wenn

- ◆ bei Massivblutungen Plasmavolumen ersetzt werden muss,
- ◆ Plasma-Aktivitäten der Gerinnungsfaktoren V und ggfs. auch XI - wenn kein FXI-Konzentrat verfügbar ist - oder ADAMTS13 angehoben werden müssen und für deren Substitution noch keine zugelassenen Konzentrate zur Verfügung stehen,
- ◆ bei der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura eine Plasmaaustauschbehandlung indiziert ist.

Die Behandlung anderer angeborener oder erworbener Koagulopathien erfolgt grundsätzlich mit Gerinnungsfaktorenkonzentraten, z. B. Hämophilie A mit FVIII-Konzentraten oder die schwere erworbene Hypofibrinogenämie mit Fibrinogenkonzentrat.

Die notfallmäßige Aufhebung des Effektes direkter oraler Antikoagulanzen (DOAC), der Vitamin-K-Antagonisten, oder eines schweren Vitamin-K-Mangels sollte mit den hierbei rascher und besser wirksamen Prothrombinkomplex-Konzentraten (PPSB) erfolgen. Therapeutisches Plasma ist zur Antagonisierung oraler Antikoagulantien nicht geeignet ([vgl. Kapitel 7](#)).

PPSB-Konzentrate können Therapeutisches Plasma zur Behandlung komplexer Koagulopathien nicht generell ersetzen, da sie die Gerinnungsfaktoren Fibrinogen, FV, FVIII, vWF, FXI und FXIII nicht enthalten.

* [vgl. Abschnitt 0.4](#)

Voraussetzungen für eine effiziente Therapie mit Therapeutischem Plasma sind:

- ◆ die laboranalytische Sicherung (z. B. auch durch viskoelastische Tests (VET) der Gerinnungsanalytik, sog. Point of Care-Verfahren, PoC) der vermuteten Koagulopathie mittels Thromboplastinzeit (TPZ; Quickwert) und aktivierter partieller Thromboplastinzeit (aPTT), Spiegel des gerinnbaren Fibrinogens sowie Einzelfaktorenbestimmung bei hereditärem FV- oder FXI-Mangel (Ausnahmen: Plasmaaustausch, dringliche Indikation bei Massivtransfusion),
- ◆ die Festlegung der Dosis nach Therapieziel,
- ◆ die laboranalytische Kontrolle nach Plasmagabe im Rahmen einer Massivtransfusion bzw. einer Plasmaaustauschbehandlung,
- ◆ die Festlegung der Intervalle der Plasmaaustauschbehandlung,
- ◆ die Einschätzung der Kreislaufbelastung durch die Volumengabe.

Die Behandlung einer angeborenen oder erworbenen Koagulopathie mit Therapeutischem Plasma ist aus folgenden Gründen wenig effizient:

- ◆ Die signifikante Anhebung der Plasmaspiegel von Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren erfordert die Transfusion großer Volumina. Die erforderliche Dosis wird durch die Gefahr der Volumenüberladung häufig eingeschränkt.
- ◆ Einige Gerinnungsfaktoren haben eine kurze biologische Halbwertszeit (FV: 12 bis 15 h, FVII: 3 bis 6 h). Der Substitutionseffekt ist kurz, sodass Transfusionsintervalle von 4 bis 12 Stunden erforderlich sind, um hämostatisch wirksame Plasmaspiegel zu erreichen und aufrechtzuerhalten.
- ◆ Erworbene Koagulopathien können eine Umsatzsteigerung von Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren durch Verbrauch und/oder Verlust oder eine Verdünnung, mit der Folge einer zeitlich verkürzten und verminderten Wirksamkeit von therapeutischem Plasma, aufweisen.

4.4.2 Art der Anwendung

Die Transfusion erfolgt intravenös, möglichst peripher venös, unter Verwendung eines nach Medizinproduktegesetz (MPG) bzw. Medizinproduktebetriebsverordnung (MPBetreibV) zugelassenen Transfusionsgerätes mit Standardfilter (in der Regel Porengröße 170 bis 230 µm), um Gerinnsel zurückzuhalten. Mehrere Einheiten Therapeutisches Plasma können nach dem Auftauen der tiefgefrorenen bzw. dem Auflösen der lyophilisierten Präparate über ein Transfusionsbesteck transfundiert werden. Das Transfusionsbesteck ist spätestens nach 6 Stunden zu wechseln. Therapeutischem Plasma darf vom Anwender kein Medikament bzw. keine Infusionslösung beigefügt werden. Bei der Wahl der Infusionsgeschwindigkeit und der Dosis muss die Gefahr der Hypervolämie, der Unterkühlung und der Zitratintoxikation berücksichtigt werden. Die Erwärmung des Therapeutischen Plasmas vor oder während der Transfusion mit dafür zugelassenen Geräten ist notwendig bei Patienten mit

- ◆ Massivtransfusion,
- ◆ Unterkühlung vor Transfusion,
- ◆ Kälteagglutininkrankheit,
- ◆ hochtitrigen Kälteantikörpern,
- ◆ Vasospasmus auf Kältereiz oder

- ◆ bei Früh- und Neugeborenen, Kindern.

Einzelspenderplasma und Blutgruppen-deklariertes SD-Plasma werden AB0-gleich transfundiert. Eine serologische Verträglichkeitsprobe entfällt. Als universell verträglich gekennzeichnete Plasmapräparate können AB0-Blutgruppen unabhängig angewendet werden. In Ausnahmefällen können AB0-deklariertes Einzelspenderplasma und SD-Plasma auch AB0-ungleich, aber -kompatibel transfundiert werden. Der generelle Einsatz von AB-Plasma bei allen Patienten verbietet sich, da AB-Plasma nur begrenzt verfügbar ist (Prävalenz der Blutgruppe AB in Mitteleuropa: 4%).

Tab. 4.4.2: Verträglichkeit von Therapeutischem Plasma in Abhängigkeit von der AB0-Blutgruppe des Empfängers

| Patient/Blutgruppe | Kompatibles Plasma |
|--------------------|--------------------|
| A | A oder AB |
| B | B oder AB |
| AB | AB |
| 0 | 0, A, B oder AB |

Der transfundierende Arzt muss bei dringlichen Transfusionen den Zeitbedarf für das Auftauen von tiefgefrorenen Plasmen (circa 10 bis 30 min je nach verwendetem Gerät) und für den Transport beachten.

4.4.3 Dosierung

Die erforderliche Dosis wird wie folgt berechnet:

1 ml Plasma/kg Körpergewicht erhöht die Spiegel der Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren oder den Quickwert:

- um 1 IE/dl bzw. um 1% bei fehlender Umsatzsteigerung,
- um 0,5 bis 1,0 IE/dl bzw. um 0,5 bis 1,0% bei Umsatzsteigerung (Fibrinogenspiegel: um 0,02 bis 0,03 g/l bzw. 2 bis 3 mg/dl)

Beispiel: Patient mit Quickwert von 40%; Zielwert: 60% (Differenz: 20%); Körpergewicht: 75 kg; Dosis Plasma = 75 kg x 20 ml Plasma/kg = 1500 ml, entsprechend 6 Einheiten Therapeutisches Einzelspenderplasma zu 250 ml oder 8 Einheiten SD-Plasma zu 200 ml (Dosis aufgerundet).

In Präparaten der Blutgruppe 0 und A(2) liegen die Spiegel des FVIII und des von vWF im Durchschnitt um circa 25% niedriger als in Plasmaeinheiten der Blutgruppen A(1), B oder AB. Zur Verwendung und Dosierung von SD-Plasma wird wegen des niedrigeren Gehalts an Gerinnungsfaktoren gegenüber Einzelspenderplasma auf die Fachinformation verwiesen.

Selbst hohe Plasmadosen bewirken lediglich einen moderaten Anstieg der Aktivitäten der Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren beim Empfänger [15]. Eine wirksame Anhebung der Aktivitäten an Gerinnungsfaktoren mit Therapeutischem Plasma setzt daher eine ausreichend hohe Dosis voraus, die schnell appliziert werden muss: mindestens 30 ml/kg KG [16], Infusionsgeschwindigkeit 30 bis 50 ml/min. Bei eingeschränkter Nierenfunktion,

schweren Lebererkrankungen oder kardiopulmonaler Insuffizienz ist die Plasmadosis wegen der Gefahr der Hypervolämie limitiert.

Die TTP kann mittels Plasmaaustausch wirksam behandelt werden. Hierbei entfernt die apparative Plasmapherese einen Großteil des Patientenplasmas, welches durch Therapeutisches Einzelspenderplasma oder SD-Plasma ersetzt wird. Der 1-fache oder 1,5-fache Plasmaaustausch erfordert Plasmadosen von 40 bzw. 60 ml/kg KG. Auch bei Patienten mit schwerem FV- und FXI-Mangel, sofern kein FXI-Konzentrat verfügbar ist, kann vor großen Operationen ein Plasmaaustausch notwendig sein, um die FV- bzw. FXI-Spiegel auf hämostatisch wirksame Plasmaspiegel anzuheben [17, 18].

Die biologischen Halbwertszeiten der im Plasma enthaltenen Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren sind sehr unterschiedlich. Bei der Behandlung des schweren kongenitalen FV- und FXI-Mangels richten sich die Substitutionsintervalle nach den Halbwertszeiten dieser Gerinnungsfaktoren (FV: 12 bis 15 h, FXI: 60 bis 80 h).

Die Ursache der TTP ist häufig ein Mangel an ADAMTS13 oder ein Inhibitor gegen diese Protease, deren Halbwertszeit 2 bis 4 Tage beträgt [19]. Bei der sehr seltenen kongenitalen TTP sind in der Regel prophylaktische Plasmatransfusionen in 2- bis 4-wöchigen Abständen ausreichend, um TTP-Episoden zu verhindern [20].

Ein klinisch relevanter Mangel an Plasmin-Inhibitor muss mit Antifibrinolytika behandelt werden, da sich der Spiegel des Plasmin-Inhibitors mit Plasma nicht ausreichend anheben lässt [21].

4.4.4 Indikationen

Für Therapeutisches Plasma liegen klinische und prospektiv-randomisierte Studien zur Prophylaxe und Therapie von Blutungen unterschiedlicher Genese vor [22–27]. Diese Studien haben als Zielgrößen z. B. die Effektivität von Therapeutischem Plasma auf den perioperativen Blutverlust, Gerinnungsparameter oder die Inzidenz des Multiorganversagens untersucht. Die Kontrollgruppen in diesen Untersuchungen waren entweder eine Standardbehandlung ohne Plasma, mit Gerinnungsfaktorenkonzentraten oder anderen Plasmapräparaten.

4.4.4.1 Verlust- und Verdünnungskoagulopathie bei schwerem akutem Blutverlust

Ältere Kohortenstudien an Patienten, die sich großen operativen Eingriffen unterzogen, zeigten eine Assoziation zwischen der Höhe des Blutverlusts und einem kritischen Abfall des Fibrinogens. Überschritt der Blutverlust das 1-fache des zirkulierenden Blutvolumens, konnten Fibrinogenspiegel < 100 mg/dl oder ein Quick-Wert < 50% gemessen werden, die als Grenzwerte für mikrovaskuläre Blutungen angesehen wurden [28–32]. Welcher Fibrinogenspiegel in der akuten Blutung eine therapiepflichtige Hypofibrinogenämie kennzeichnet und mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert ist, ist noch Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion [33].

Hinsichtlich der Behandlung blutender Patienten nach Trauma empfiehlt die europäische Leitlinie zur Behandlung schwerer Blutungen und Gerinnungsstörung traumatisierter Patienten auf der Basis retro- und prospektiver Studien, dass entweder Therapeutisches Plasma zur Behandlung von Blutungen mit dem Ziel eingesetzt wird, die Prothrombin- und aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) unterhalb des 1,5-fachen des Normwertes zu halten oder die Gabe von Gerinnungsfaktorenkonzentraten (Prothrombinkomplexpräparat oder Fibrinogenkonzentrat) nach einer Gerinnungskontrolle (klassische Parameter oder viskoelastisches Monitoring) erfolgt. Wird dabei die Behandlung der schweren Blutung primär mit Plasma vorgenommen, sollte Therapeutisches Plasma im Verhältnis von mindestens 1:2 zu Erythrozytenkonzentraten transfundiert werden [34].

Aufgrund einer Reihe von Einflussgrößen sollte die Indikation zur Gerinnungstherapie, entweder mit Therapeutischem Plasma allein oder zusammen mit Gerinnungsfaktorenkonzentraten, bei anhaltendem und Kreislauf-relevantem Blutverlust frühzeitig gestellt werden [33]:

- ◆ Der Blutverlust ist in der klinischen Routine schwer zu quantifizieren. Daher sollte bei Verwendung großer Volumina so früh wie möglich ein Verfahren zum kontinuierlichen Volumenmonitoring eingesetzt werden [35].
- ◆ Bei raschem Blutverlust hat die schnelle Wiederherstellung des zirkulierenden Blutvolumens sowie die Vermeidung einer Verdünnungskoagulopathie durch eine zu spät einsetzende Gerinnungstherapie oberste Priorität [35, 36].
- ◆ Verbrauch von Gerinnungsfaktoren an großen Wundflächen und/oder durch disseminierte intravasale Gerinnung sowie Hypothermie und Azidose können die durch kristalloide und ggf. kolloidale Volumenersatzmittel hervorgerufene Verdünnungskoagulopathie verstärken [36].
- ◆ Quickwert, aPTT, Spiegel des gerinnbaren Fibrinogens (und Thrombozytenzahl) oder auch viskoelastische Verfahren zur patientennahen Gerinnungsdiagnostik sind nicht immer zeitgerecht verfügbar.

Die Indikationen für die Transfusion von Therapeutischem Plasma, bei schwerem, akutem Blutverlust vorzugsweise in Kombination mit Gerinnungsfaktorenkonzentraten, bestehen in der Vermeidung einer Verdünnungskoagulopathie sowie Stillung der Blutung durch eine suffiziente Behandlung oder Prophylaxe mikrovaskulärer Blutungen. Eine prophylaktische Gabe von Therapeutischem Plasma vor operativen Eingriffen, z. B. in der Herzchirurgie, bzw. diagnostischen Interventionen oder zur präprozeduralen Korrektur von pathologischen Gerinnungswerten ist nicht indiziert [22, 33, 34, 37].

| | |
|---|-----|
| Therapeutisches Plasma sollte bei Patienten mit schwerem akutem Blutverlust frühzeitig zusammen mit Erythrozytenkonzentraten in einem festen Verhältnis von 1:1 bis 1:2 transfundiert werden. | 1 C |
| Therapeutisches Plasma soll nicht prophylaktisch postoperativ bei Patienten mit kardiopulmonalen Bypass-Operationen transfundiert werden. | 1 A |

4.4.4.2 Lebererkrankungen

Schwere fortgeschrittene Lebererkrankungen stellen ein gerinnungsphysiologisch vielgestaltiges Krankheitsbild dar, das mit einer erhaltenen Thrombinbildungskapazität trotz abnormaler Gerinnungswerte als auch mit einer schweren Blutungsneigung aufgrund einer Mindersynthese und/oder Umsatzsteigerung von Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren, Thrombozytopenien, Thrombozytopathien und Störungen der Fibrinolyse einhergehen kann [38–40]. Als Maß für die Schwere der Blutungsneigung wird der Quickwert herangezogen, der in Sekunden, in Prozent der Norm, als *Ratio* (der Gerinnungszeiten des Patientenplasmas und eines Normalplasmas) und als *International Normalized Ratio* (INR), wenn diese auch nicht zur Beschreibung der Leberfunktion entwickelt wurde, angegeben werden kann. Bei Lebererkrankungen sind nur die Angaben in Prozent der Norm von Reagenz zu Reagenz vergleichbar und sollten Angaben in Sekunden vorgezogen werden [41, 42].

Da nicht nur die Gerinnungsfaktoren, sondern auch die Inhibitoren vermindert zirkulieren, ist die Blutungsneigung häufig geringer ausgeprägt, als es die Verminderung des Quickwertes vermuten lässt [38, 43].

Für Patienten mit Lebererkrankungen gilt, dass die Veränderungen der Gerinnungsparameter nicht nur mit einer Blutungsneigung, sondern bei rebalancierter Hämostase im Gegensatz auch mit einer Thromboseneigung bei erhaltener Thrombinsynthese einhergehen können [38, 44]. Aktuellen Leitlinien zufolge wird demnach auch keine prophylaktische Plasma- oder Gerinnungsfaktorengabe vor diagnostischen Eingriffen empfohlen (Ausnahme: Anlage einer Hirndrucksonde) [33, 44].

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung, die sich einer offenen oder einer laparoskopischen Cholezystektomie, einer Leberteileresektion oder anderen mittleren oder schweren Operationen unterziehen müssen, besteht eine Assoziation zwischen Quickwert und postoperativen Blutungen [45–48]. Ziel der Therapie mit Plasma ist nicht die Korrektur abnormaler Gerinnungswerte, die schlecht mit der Thrombinbildung korrelieren, sondern die Stillung einer eingetretenen Blutung. Die prophylaktische Gabe von Therapeutischem Plasma ist (s. o.) vor diagnostischen Prozeduren, kleineren Operationen (Parazentese oder einer Thorakozentese) [49] oder auch vor der Anlage von zentralen Venenkathetern nicht empfohlen [50].

| | |
|--|-----|
| Therapeutisches Plasma könnte bei Patienten mit Hepatopathie und schweren Blutungen transfundiert werden. Ziel der Behandlung ist das Sistieren der Blutung. | 2 C |
| Therapeutisches Plasma sollte nicht prophylaktisch bei Patienten ohne Blutungszeichen vor Lebertransplantation transfundiert werden. | 1 C |
| Therapeutisches Plasma sollte nicht prophylaktisch transfundiert werden bei Patienten mit Hepatopathie und Koagulopathie im Rahmen von Leberpunktionen, Parazentesen, Thorakozentesen oder Punktionen zentraler Venen. | 1 C |

4.4.4.3 Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)

Die DIC ist durch eine unspezifische Aktivierung des Gerinnungssystems gekennzeichnet, die sowohl einen thrombotischen (Ablagerung von fibrin- und plättchenreichen Thromben in der Mikrostrombahn aller Organe), als auch einen hämorrhagischen Phänotyp aufweisen kann [51]. Die Gerinnungstherapie - als supportive Behandlung zur Therapie der Grunderkrankung - der frühen Stadien der DIC besteht in der Gabe von Antikoagulanzen zur Unterbrechung der Gerinnungsaktivierung. Treten spontane Blutungen auf oder besteht ein hohes Blutungsrisiko, wird empfohlen, die Gabe von Antikoagulanzen zu beenden und eine Substitutionstherapie mit Gerinnungsfaktoren, Thrombozytenkonzentraten und ggf. Therapeutisches Plasma, je nach Schwere der Blutung, zu beginnen. Übereinstimmend weisen internationale Leitlinien darauf hin, dass eine Behandlung mit Therapeutischem Plasma zur Prophylaxe von Blutungen nicht indiziert ist [52–54]. Ebenso sollte die Gabe von Therapeutischem Plasma nicht allein auf der Grundlage pathologisch veränderter Gerinnungswerte (Standardlabor der Gerinnung oder viskoelastische Methoden), sondern nur bei klinischen Blutungszeichen oder hohem Blutungsrisiko erfolgen [53, 54].

Die Gabe von Therapeutischem Plasma zum Volumenersatz oder zur Therapie der hämorrhagischen Verlaufsform einer Pankreatitis wird in aktuellen Leitlinien nicht mehr empfohlen [55, 56].

| | |
|--|-------------|
| Therapeutisches Plasma könnte bei Patienten mit disseminierter intravasaler Gerinnung (DIC) und Blutungszeichen transfundiert werden. | 2 C |
| Therapeutisches Plasma soll nicht prophylaktisch verabreicht werden bei Patienten mit disseminierter intravasaler Gerinnung (DIC), die sich keinen Operationen unterziehen müssen und kein Blutungsrisiko haben. | 1 C+ |

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

Die TTP und das adulte HUS werden unter den mikroangiopathischen, hämolytischen Anämien (MHA) zusammengefasst. Die erworbene, lebensbedrohliche Form der TTP wird durch einen gegen die vWF-spaltende Protease ADAMTS13 inhibitorischen Autoantikörper verursacht. Daneben beruht die angeborene Form der TTP auf einem Mangel an ADAMTS13 [57]. Aufgrund der Schwere des Krankheitsbildes erfolgt die Diagnosestellung zunächst klinisch und wird ergänzt durch die Untersuchung der ADAMTS13-Aktivität. Da zum Zeitpunkt der Entscheidung über die Therapie die verschiedenen Krankheitsbilder TTP und HUS oft nicht sicher voneinander abgegrenzt werden können, wird in diesen Fällen schnell mit einem Plasmaaustausch begonnen [58, 59]. Der Plasmaaustausch entfernt die Antikörper gegen ADAMTS13 und ersetzt diese. Der Plasmaaustausch führt zu einer signifikanten Senkung der Mortalität und ist der alleinigen Transfusion von Therapeutischem Plasma deutlich überlegen [60, 61].

Täglicher Austausch von 40 bis 60 ml/kg KG bis die Thrombozytenzahl > 100.000/ μ l liegt, weiter ansteigt oder zumindest nicht mehr abfällt. Im Gegensatz zum Plasmaaustausch vermindert die Plasmainfusion die Mortalität nicht zufriedenstellend [60].

Die zusätzliche Gabe des bivalenten Nanobodies Caplacizumab führte in einer Phase III-Studie bei Patienten unter Plasmapherese zu einem signifikant schnelleren Anstieg der Thrombozytenzahl und senkte signifikant die TTP-bedingte Rezidivrate schwerwiegender Thromboseereignisse und Mortalität von 49 auf 12% [62].

Rezidive können einen erneuten täglichen Plasmaaustausch unter Gabe von Immunsuppressiva erfordern [58].

Plasmainfusionen sind nur bei der sehr seltenen kongenitalen Form der TTP effektiv, wenn im Stadium der Remission Rezidive verhindert werden sollen. Hierbei genügen prophylaktische Infusionen von 5 bis 10 ml Plasma/kg KG alle 2 bis 3 Wochen, bei einer biologischen Halbwertszeit von ADAMTS13 von 50 bis 80 Stunden [59, 63].

| | |
|---|------------|
| Ein täglicher Plasmaaustausch mit 40 bis 60 ml Therapeutisches Plasma/kg Körpergewicht soll bei Patienten mit akuter thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (TTP) durchgeführt werden bis die Thrombozytenzahl > 100.000/ μ l liegt. | 1 A |
|---|------------|

| | |
|---|------|
| Bei Patienten mit thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (TTP) aufgrund schweren angeborenen Mangels an ADAMTS13 kann Therapeutisches Plasma in einer Dosis von 5 bis 10 ml/kg Körpergewicht zur Verhütung von TTP-Rezidiven alle 2 bis 3 Wochen transfundiert werden. | 2 C+ |
|---|------|

4.4.4.5 Hereditärer Faktor V-Mangel und Faktor XI-Mangel

Der **schwere angeborene Faktor V (FV)-Mangel** mit FV-Restaktivitäten unter 5% ist eine sehr seltene Erkrankung (geschätzte Prävalenz 1:1.000.000) [64]. Aktuell ist Therapeutisches Plasma das einzige Therapeutikum des FV-Mangels, da derzeit kein Einzelfaktorenkonzentrat existiert. Empfehlungen einer aktuellen Leitlinie zur Behandlung seltener Gerinnungsstörungen zufolge werden vor Operationen, invasiven Prozeduren und bei schweren Blutungen 15 bis 20 ml Plasma/kg KG infundiert, um einen hämostatisch wirksamen FV-Spiegel von mindestens 15 bis 20% aufrechtzuerhalten [65]. Wegen der kurzen biologischen Halbwertszeit von FV (12 bis 15 h) wird bei schweren Blutungen empfohlen, Therapeutisches Plasma in 12-stündigen Intervallen zu transfundieren [66]. Fallberichte zu erfolgreichen Therapien schwerer Blutungen und der Gefahr der Volumenüberladung sind für den Plasmaaustausch, insbesondere bei Kindern [17, 67], beschrieben worden. In Einzelfällen ist die erfolgreiche Behandlung von refraktären Blutungen mit der Gabe von aktiviertem, rekombinanten FVII [68] und Thrombozytenkonzentraten berichtet worden, da die α -Granula von Thrombozyten hohe Aktivitäten von FV enthalten [67].

Bei **schwerem FXI-Mangel** (FXI-Restaktivität < 5%) und **leichtem FXI-Mangel mit schwerer Blutungsneigung** wird die Gabe von 10 bis 15 IE/kg FXI-Konzentrat empfohlen. FXI-Konzentrate sind in Deutschland nicht zur Behandlung zugelassen, werden jedoch in internationalen Leitlinien empfohlen [65]. Es besteht ein thromboembolisches Risiko bei der Anwendung von FXI-Konzentrat [69, 70]. Therapeutisches Plasma wird in einer Dosis von 20 ml/kg KG infundiert, um einen hämostatischen Mindestspiegel von 20% zu erreichen. Zusätzlich wird die Gabe von Tranexamsäure empfohlen [65].

Wird der FXI-Mangel primär mit Therapeutischem Plasma behandelt, sind wegen der langen biologischen Halbwertszeit des FXI von ca. 60 Stunden in der Regel Plasmatransfusionen in 24-stündigen Abständen ausreichend [66]. Bei leichtem FXI-Mangel mit schwerer Blutungsneigung muss Therapeutisches Plasma transfundiert werden, wenn Tranexamsäure, Fibrinkleber oder Desmopressin (DDAVP) zur Blutstillung nicht ausreichen.

Für kleinere Operationen bzw. Interventionen oder bei niedrigem Blutungsrisiko kann auch die alleinige antifibrinolytische Behandlung mit 15 bis 20 mg/kg KG Tranexamsäure erwogen werden [65].

| | |
|---|------|
| Therapeutisches Plasma soll in einer Dosis von 15 bis 20 ml/kg Körpergewicht bei Patienten mit schwerem angeborenem FV-Mangel (FV-Restaktivität < 5%) perioperativ, im Rahmen invasiver Eingriffe oder im Falle schwerer Blutungen transfundiert werden mit dem Ziel, hämostatische Plasmaspiegel von 15 bis 20% aufrechtzuerhalten. | 1 C+ |
|---|------|

| | |
|---|--------------------|
| <p>Therapeutisches Plasma soll in einer Dosis von 20 ml/kg Körpergewicht bei Patienten mit schwerem angeborenem FXI-Mangel (FXI-Restaktivität < 5%) perioperativ, im Fall schwerer Blutungen transfundiert werden mit dem Ziel, hämostatische Plasmaspiegel von 20% aufrechtzuerhalten, wenn kein FXI-Konzentrat zur Verfügung steht und lokale Maßnahmen zur Blutstillung (z. B. Fibrinkleber), Desmopressin (DDAVP) und Antifibrinolytika (Tranexamsäure) nicht ausreichen.</p> | <p>1 C+</p> |
| <p>Therapeutisches Plasma soll in einer Dosis von 20 ml/kg Körpergewicht bei Patienten mit leichtem angeborenem FXI-Mangel und schwerer Blutungsneigung perioperativ oder im Rahmen invasiver Eingriffe transfundiert werden, wenn lokale Maßnahmen zur Blutstillung (z. B. Fibrinkleber), Desmopressin (DDAVP) und Antifibrinolytika (Tranexamsäure) zur Blutstillung nicht ausreichen und ein FXI-Konzentrat nicht zur Verfügung steht.</p> | <p>1 C+</p> |

4.4.4.6 Spezielle Indikationen bei pädiatrischen Patienten

Das **hämolytisch-urämische Syndrom (HUS)** ist eine häufige Ursache des akuten, dialysepflichtigen Nierenversagens im Kindesalter und wird beschrieben durch die Trias mikroangiopathische, hämolytische Anämie, Thrombozytopenie und akute Nierenfunktionseinschränkung. Das HUS wird in etwa 90% der Fälle durch eine Infektion mit Shigatoxin bildenden enterohämorrhagischen Escherichia coli (EHEC) ausgelöst [71]. Prophylaktische Plasmainfusionen haben keinen günstigen Einfluss auf den Verlauf des HUS bei Kindern [72, 73]. Heute besteht beim atypischen HUS mit Eculizumab die Möglichkeit einer spezifischen komplementinhibierenden Therapie. Nur wenn Eculizumab nicht verfügbar ist, wird ein Plasmaaustausch, mit allerdings unklarer Datenlage, erwogen [74].

Bei der Behandlung des **Hyperviskositätssyndroms bei Neugeborenen mit Polyzythämie** zeigt eine Hämodilution mit Therapeutischem Plasma gegenüber Volumenersatzmitteln keinen Vorteil [75–77].

Erfolgt bei Neugeborenen oder Kleinkindern eine Operation mit **kardiopulmonalem Bypass** oder eine **Membranoxygenierung**, können Erythrozytenkonzentrate (EK) und Therapeutisches Plasma und ggf. Thrombozytenkonzentrate als *Prime*-Lösung verwendet werden, da ein Missverhältnis zwischen dem Blutvolumen des Kindes und dem Füllvolumen der Maschine besteht. Die Additivlösung des EK wird dabei nach Zentrifugation für die Austauschbehandlung entfernt und das Erythrozytenpräparat mit kompatibelem Plasma auf den gewünschten Hämatokrit eingestellt. In einer prospektiven randomisierten Studie, in der Therapeutisches Plasma mit Albumin zur Füllung der Herz-Lungen-Maschine verglichen wurde, ergab sich eine Tendenz zu geringerem Blutverlust in der Plasma-Gruppe [78]. Eine weitere, sehr kleine prospektive randomisierte Studie zeigte keinen Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne Therapeutisches Plasma in der *Prime*-Lösung [79].

Wie oben beschrieben wird bei einer **Austauschtransfusion des Neugeborenen** mit schwerer Hämolyse oder Hyperbilirubinämie EK mit kompatibelem Plasma gemischt.

| | |
|---|-------------------|
| <p>Therapeutisches Plasma könnte bei Neugeborenen und Kleinkindern bei Operationen mit kardiopulmonalem Bypass oder bei Membranoxygenierung als <i>Prime</i>-Lösung zusammen mit Erythrozytenkonzentraten verwendet werden.</p> | <p>2 C</p> |
|---|-------------------|

| | |
|---|-------------|
| Eine Austauschtransfusion soll bei Neugeborenen mit Erythrozytenkonzentraten und Therapeutischem Plasma durchgeführt werden. | 1 C+ |
| Therapeutisches Plasma soll nicht prophylaktisch bei Frühgeborenen transfundiert werden mit dem Ziel, intrazerebrale Blutungen zu verhindern. | 1 A |
| Therapeutisches Plasma soll nicht bei Kindern mit hämolytisch-urämischem Syndrom (HUS) ohne Koagulopathie transfundiert werden. | 1 B |
| Eine Hämodilution bei Neugeborenen mit Polyzythämie und Hyperviskositätssyndrom soll nicht mit Therapeutischem Plasma durchgeführt werden. | 1 B |

4.4.4.7 Weitere mögliche Indikationen für Therapeutisches Plasma

In seltenen Fällen kann die notfallmäßige Gabe von Therapeutischem Plasma bei fehlender rechtzeitiger Verfügbarkeit von Konzentraten für spezielle Gerinnungsfaktoren oder bei Kontraindikationen gegen diese Konzentrate notwendig werden.

Bei der Behandlung eines Guillain-Barré-Syndroms kann gemäß eines aktuellen Cochrane-Reviews eine Plasmaaustausch-Behandlung im Vergleich zur ausschließlich supportiven Therapie im Hinblick auf die volle Wiederherstellung der Muskelkraft nach einem Jahr von Vorteil sein [80]. Der Effekt war mit der alleinigen Gabe von Immunglobulinen vergleichbar [81].

4.4.4.8 Fehlende Indikationen für Therapeutisches Plasma

In der folgenden Tabelle 4.4.4.8 sind Krankheitsbilder und Zustandsbilder aufgelistet, bei denen Therapeutisches Plasma nicht angewendet werden sollte bzw. nicht wirksam ist.

Tab. 4.4.4.8: Fehlende Indikationen für Therapeutisches Plasma

| | |
|--|-------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • Verbrennungen ohne Blutungskomplikationen und ohne Koagulopathie [82–84] | 1 B |
| <ul style="list-style-type: none"> • Primärer Volumenersatz • Parenterale Ernährung • Substitution von Immunglobulinen • Mangelzustände von Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren, die mit Konzentraten wirksamer und verträglicher behandelt werden können, z. B. Hämophilie A und B, schwere kumarininduzierte Blutung • Hämostasestörungen, die mit Therapeutischem Plasma grundsätzlich nicht wirksam behandelt werden können: Thrombozytopenie, Thrombozytopathie, Hyperfibrinolyse | 1 C+ |

4.5 Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen

Bei Plasmaunverträglichkeit und nachgewiesenem IgA-Mangel ist Therapeutisches Plasma kontraindiziert. Bei dem nicht seltenen hereditären IgA-Mangel (Prävalenz 1:650) können Anti-IgA-Antikörper vorliegen, die mit anaphylaktischen Reaktionen nach Applikation IgA-

haltiger Blutprodukte in Verbindung gebracht wurden. Der Zusammenhang ist jedoch umstritten [85].

4.6 Unerwünschte Wirkungen

Eine Zitratintoxikation tritt nach Transfusion hoher Plasmadosen im Rahmen einer Massivtransfusion oder eines Plasmaaustauschs bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion auf und kann mit verminderter myokardialer Pumpfunktion, Arrhythmien und erhöhter neuromuskulärer Erregbarkeit einhergehen. Da Zitrat zu Bikarbonat metabolisiert wird, beobachtet man im Verlauf einer Massivtransfusion häufiger eine schwer behandelbare metabolische Alkalose.

Die Gefahr der Volumenüberladung besteht insbesondere bei Patienten mit Nieren- und kardiopulmonaler Insuffizienz, Lebererkrankungen sowie bei Früh- und Neugeborenen. Weitere Angaben zur transfusionsassoziierten Volumenüberladung (*Transfusion Associated Circulatory Overload*, TACO) [siehe Kapitel 10](#).

Die Entstehung von Hemmkörpern gegen Gerinnungsfaktoren nach Plasmagabe ist sehr unwahrscheinlich. Als gefährdet müssen Patienten mit schwerem FV- oder FXI-Mangel angesehen werden, bei denen die Restaktivitäten dieser Gerinnungsfaktoren unter 1 IE/dl liegen.

Weitere Angaben, insbesondere zur transfusionsinduzierten akuten Lungeninsuffizienz (*Transfusion-Related Acute Lung Injury*, TRALI), [siehe Kapitel 10](#).

4.7 Dokumentation

Für Therapeutisches Plasma (als Blutprodukt i. S. v. § 2 Nr. 3 TFG) (als Blutprodukt i. S. v. § 2 Nr. 3 TFG) besteht eine Dokumentationspflicht gemäß § 14 TFG. Einzelheiten zur Dokumentation siehe Richtlinie Hämotherapie der Bundesärztekammer [7].

4.8 Literatur

1. Paul-Ehrlich Institut: Liste der in Deutschland zugelassenen Plasmapräparate. <https://www.pei.de/DE/arzneimittel/blutprodukte/plasmen/plasmen-node.html> (last accessed on 6 February 2020).
2. Hellstern P, Bach J, Haubelt H, Hitzler WE, Mathis S, Vogt A: The impact of the intensity of serial automated plasmapheresis and the speed of deep-freezing on the quality of plasma. *Transfusion* 2001; 41(12): 1601–5.
3. Singh Y, Sawyer LS, Pinkoski LS, et al.: Photochemical treatment of plasma with amotosalen and long-wavelength ultraviolet light inactivates pathogens while retaining coagulation function. *Transfusion* 2006; 46(7): 1168–77.
4. Hellstern P, Sachse H, Schwinn H, Oberfrank K: Manufacture and in vitro characterization of a solvent/detergent-treated human plasma. *Vox Sang* 1992; 63(3): 178–85.
5. Hellstern P: Solvent/detergent-treated plasma: composition, efficacy, and safety. *Curr Opin Hematol* 2004; 11(5): 346–50.
6. Runkel S, Haubelt H, Hitzler W, Hellstern P: The quality of plasma collected by automated apheresis and of recovered plasma from leukodepleted whole blood. *Transfusion* 2005; 45(3): 427–32.
7. Bundesärztekammer: Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie): Gesamtnovelle 2017, mit Erratum und Anpassungen 2019. Köln: Deutscher Ärzteverlag.
8. Schlenke P, Hervig T, Isola H, et al.: Photochemical treatment of plasma with amotosalen and UVA light: process validation in three European blood centers. *Transfusion* 2008; 48(4): 697–705.

9. Cinqualbre J, Kientz D, Remy E, Huang N, Corash L, Cazenave JP: Comparative effectiveness of plasma prepared with amotosalen-UVA pathogen inactivation and conventional plasma for support of liver transplantation. *Transfusion* 2015; 55(7): 1710–20.
10. Bux J, Dickhörner D, Scheel E: Quality of freeze-dried (lyophilized) quarantined single-donor plasma. *Transfusion* 2013; 53(12): 3203–9.
11. Garrigue D, Godier A, Glacet A, et al.: French lyophilized plasma versus fresh frozen plasma for the initial management of trauma-induced coagulopathy: a randomized open-label trial. *J Thromb Haemost* 2018; 16(3): 481–9.
12. Heger A, Janisch S, Pock K, Römisch J: Comparative biochemical studies of fresh frozen plasma and pooled solvent/detergent-treated plasma (octoplasLG®) with focus on protein S and its impact in different thrombin generation assay set-ups. *Vox Sang* 2016; 111(3): 266–73.
13. Yarranton H, Lawrie AS, Purdy G, Mackie IJ, Machin SJ: Comparison of von Willebrand factor antigen, von Willebrand factor-cleaving protease and protein S in blood components used for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfus Med* 2004; 14(1): 39–44.
14. Marietta M, Franchini M, Bindi ML, Picardi F, Ruggeri M, Silvestro G de: Is solvent/detergent plasma better than standard fresh-frozen plasma? A systematic review and an expert consensus document. *Blood Transfus* 2016; 14(4): 277–86.
15. Kujovich JL: Hemostatic defects in end stage liver disease. *Crit Care Clin* 2005; 21(3): 563–87.
16. Chowdary P, Chowdhury P, Saayman AG, Paulus U, Findlay GP, Collins PW: Efficacy of standard dose and 30 ml/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemostasis in critically ill patients. *Br J Haematol* 2004; 125(1): 69–73.
17. Baron BW, Mittendorf R, Baron JM: Presurgical plasma exchange for severe factor V deficiency. *J Clin Apher* 2001; 16(1): 29–30.
18. Nováková IR, van Ginneken CA, Verbruggen HW, Haanen C: Factor XI kinetics after plasma exchange in severe factor XI deficiency. *Haemostasis* 1986; 16(1): 51–6.
19. Furlan M, Robles R, Morselli B, Sandoz P, Lämmle B: Recovery and half-life of von Willebrand factor-cleaving protease after plasma therapy in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost* 1999; 81(1): 8–13.
20. Fontana S, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, Mansouri Taleghani B: Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Vox Sang* 2006; 90(4): 245–54.
21. Favier R, Aoki N, Moerloose P de: Congenital alpha(2)-plasmin inhibitor deficiencies: a review. *Br J Haematol* 2001; 114(1): 4–10.
22. Desborough M, Sandu R, Brunskill SJ, et al.: Fresh frozen plasma for cardiovascular surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 7: CD007614.
23. Sperry JL, Guyette FX, Brown JB, et al.: Prehospital Plasma during Air Medical Transport in Trauma Patients at Risk for Hemorrhagic Shock. *N Engl J Med* 2018; 379(4): 315–26.
24. Innerhofer P, Fries D, Mittermayr M, et al.: Reversal of trauma-induced coagulopathy using first-line coagulation factor concentrates or fresh frozen plasma (RETIC): a single-centre, parallel-group, open-label, randomised trial. *Lancet Haematol* 2017; 4(6): e258–e271.
25. Sarode R, Milling TJ, Refaai MA, et al.: Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation* 2013; 128(11): 1234–43.
26. Steiner T, Poli S, Griebel M, et al.: Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial. *Lancet Neurol* 2016; 15(6): 566–73.

27. Stensballe J, Ulrich AG, Nilsson JC, et al.: Resuscitation of Endotheliopathy and Bleeding in Thoracic Aortic Dissections: The VIPER-OCTA Randomized Clinical Pilot Trial. *Anesth Analg* 2018; 127(4): 920–7.
28. Faringer PD, Mullins RJ, Johnson RL, Trunkey DD: Blood component supplementation during massive transfusion of AS-1 red cells in trauma patients. *J Trauma* 1993; 34(4): 481-5; discussion 485-7.
29. Hiippala ST, Myllylä GJ, Vahtera EM: Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg* 1995; 81(2): 360–5.
30. Leslie SD, Toy PT: Laboratory hemostatic abnormalities in massively transfused patients given red blood cells and crystalloid. *Am J Clin Pathol* 1991; 96(6): 770–3.
31. Murray DJ, Olson J, Strauss R, Tinker JH: Coagulation changes during packed red cell replacement of major blood loss. *Anesthesiology* 1988; 69(6): 839–45.
32. Murray DJ, Pennell BJ, Weinstein SL, Olson JD: Packed red cells in acute blood loss: dilutional coagulopathy as a cause of surgical bleeding. *Anesth Analg* 1995; 80(2): 336–42.
33. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al.: Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34(6): 332–95.
34. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al.: The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care* 2019; 23(1): 98.
35. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (Federführung): S3 Leitlinie Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen. AWMF Registernummer 001-020. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-020l_S3_Intravasale_Volumentherapie_Erwachsenen_2014-09-abgelaufen.pdf (last accessed on 15 August 2019).
36. Hardy J-F, Moerloose P de, Samama CM: The coagulopathy of massive transfusion. *Vox Sang* 2005; 89(3): 123–7.
37. Boer C, Meesters MI, Milojevic M, et al.: 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2018; 32(1): 88–120.
38. Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, et al.: Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology* 2005; 41(3): 553–8.
39. Tripodi A, Mannucci PM: The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011; 365(2): 147–56.
40. Verbeek TA, Stine JG, Saner FH, Bezinover D: Hypercoagulability in End-stage Liver Disease: Review of Epidemiology, Etiology, and Management. *Transplant Direct* 2018; 4(11): e403.
41. Kovacs M: International normalised ratio and liver impairment. *Lancet* 2002; 359(9318): 1695.
42. Robert A, Chazouillères O: Prothrombin time in liver failure: time, ratio, activity percentage, or international normalized ratio? *Hepatology* 1996; 24(6): 1392–4.
43. Matsushita T, Saito H: Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? No, but they need a careful look. *J Thromb Haemost* 2006; 4(9): 2066–7.
44. Wendon J, Cordoba J, Dhawan A, et al.: EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol* 2017; 66(5): 1047–81.
45. Aranha GV, Sontag SJ, Greenlee HB: Cholecystectomy in cirrhotic patients: a formidable operation. *Am J Surg* 1982; 143(1): 55–60.
46. Friedman LS: The risk of surgery in patients with liver disease. *Hepatology* 1999; 29(6): 1617–23.

47. Martin RCG, Jarnagin WR, Fong Y, Biernacki P, Blumgart LH, DeMatteo RP: The use of fresh frozen plasma after major hepatic resection for colorectal metastasis: is there a standard for transfusion? *J Am Coll Surg* 2003; 196(3): 402–9.
48. Schiff J, Misra M, Rendon G, Rothschild J, Schwaitzberg S: Laparoscopic cholecystectomy in cirrhotic patients. *Surg Endosc* 2005; 19(9): 1278–81.
49. McVay PA, Toy PT: Lack of increased bleeding after paracentesis and thoracentesis in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion* 1991; 31(2): 164–71.
50. Fisher NC, Mutimer DJ: Central venous cannulation in patients with liver disease and coagulopathy--a prospective audit. *Intensive Care Med* 1999; 25(5): 481–5.
51. Thachil J: Disseminated Intravascular Coagulation: A Practical Approach. *Anesthesiology* 2016; 125(1): 230–6.
52. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al.: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43(3): 304–77.
53. Wada H, Thachil J, Di Nisio M, et al.: Guidance for diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost* 2013; 11(4): 761–7.
54. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG: Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2009; 145(1): 24–33.
55. Crockett SD, Wani S, Gardner TB, Falck-Ytter Y, Barkun AN: American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 2018; 154(4): 1096–101.
56. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines: IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol* 2013; 13(4 Suppl 2): e1-15.
57. Kremer Hovinga JA, Heeb SR, Skowronska M, Schaller M: Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *J Thromb Haemost* 2018; 16(4): 618–29.
58. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, et al.: Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* 2012; 158(3): 323–35.
59. Matsumoto M, Fujimura Y, Wada H, et al.: Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in Japan. *Int J Hematol* 2017; 106(1): 3–15.
60. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al.: Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med* 1991; 325(6): 393–7.
61. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, et al.: Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher* 2019; 34(3): 171–354.
62. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al.: Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2019; 380(4): 335–46.
63. Lämmle B, Kremer Hovinga JA, Alberio L: Thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2005; 3(8): 1663–75.
64. Mannucci PM, Duga S, Peyvandi F: Recessively inherited coagulation disorders. *Blood* 2004; 104(5): 1243–52.
65. Mumford AD, Ackroyd S, Alikhan R, et al.: Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors'

- Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2014; 167(3): 304–26.
66. Bolton-Maggs PHB, Perry DJ, Chalmers EA, et al.: The rare coagulation disorders--review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia* 2004; 10(5): 593–628.
67. Huang JN, Koerper MA: Factor V deficiency: a concise review. *Haemophilia* 2008; 14(6): 1164–9.
68. González-Boullosa R, Ocampo-Martínez R, Alarcón-Martín MJ, Suárez-Rodríguez M, Domínguez-Viguera L, González-Fajo G: The use of activated recombinant coagulation factor VII during haemarthroses and synovectomy in a patient with congenital severe factor V deficiency. *Haemophilia* 2005; 11(2): 167–70.
69. Batty P, Honke A, Bowles L, et al.: Ongoing risk of thrombosis with factor XI concentrate: 5 years experience in two centres. *Haemophilia* 2015; 21(4): 490–5.
70. Ling G, Kagdi H, Subel B, Chowdary P, Gomez K: Safety and efficacy of factor XI (FXI) concentrate use in patients with FXI deficiency: a single-centre experience of 19 years. *Haemophilia* 2016; 22(3): 411–8.
71. Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (Federführung): S2k Leitlinie Hämolytisch-urämisches Syndrom im Kindesalter. AWMF Registernummer 166/002. www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/166-002l_S2k_Haemolytisch-Uraemisches-Syndrom_2016-11_1.pdf (last accessed on 14 August 2019).
72. Loirat C, Sonsino E, Hinglais N, Jais JP, Landais P, Fermanian J: Treatment of the childhood haemolytic uraemic syndrome with plasma. A multicentre randomized controlled trial. *The French Society of Paediatric Nephrology. Pediatr Nephrol* 1988; 2(3): 279–85.
73. Rizzoni G, Claris-Appiani A, Edefonti A, et al.: Plasma infusion for hemolytic-uremic syndrome in children: results of a multicenter controlled trial. *J Pediatr* 1988; 112(2): 284–90.
74. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, et al.: An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2016; 31(1): 15–39.
75. Deorari AK, Paul VK, Shreshta L, Singh M: Symptomatic neonatal polycythemia: comparison of partial exchange transfusion with saline versus plasma. *Indian Pediatr* 1995; 32(11): 1167–71.
76. Krishnan L, Rahim A: Neonatal polycythemia. *Indian J Pediatr* 1997; 64(4): 541–6.
77. Supapannachart S, Siripoonya P, Boonwattanasoontorn W, Kanjanavanit S: Neonatal polycythemia: effects of partial exchange transfusion using fresh frozen plasma, Haemaccel and normal saline. *J Med Assoc Thai* 1999; 82 Suppl 1: 82-86.
78. Oliver WC, Beynen FM, Nuttall GA, et al.: Blood loss in infants and children for open heart operations: albumin 5% versus fresh-frozen plasma in the prime. *Ann Thorac Surg* 2003; 75(5): 1506–12.
79. McCall MM, Blackwell MM, Smyre JT, et al.: Fresh frozen plasma in the pediatric pump prime: a prospective, randomized trial. *Ann Thorac Surg* 2004; 77(3): 983-7; discussion 987.
80. Chevret S, Hughes RA, Annane D: Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2: CD001798.
81. Hughes RAC, Swan AV, van Doorn PA: Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7: CD002063.
82. Alexander JW, Ogle CK, Stinnett JD, White M, MacMillan BG, Edwards BK: Fresh-frozen plasma vs. plasma protein derivative as adjunctive therapy for patients with massive burns. *J Trauma* 1979; 19(7): 502–11.

83. Bocanegra MC, Bazan AA, Velarde NZ, Carpio MT: Clinical evaluation of the administration of large volumes of plasma in the treatment of severely burned children. *Surgery* 1978; 83(5): 558–64.
84. Boughton BJ, Simpson A, Baar S, Ala F, Casson J, Gower J: The concentration of plasma fibronectin in burns patients treated with fresh frozen plasma or plasma protein fraction. *Resuscitation* 1984; 12(1): 41–5.
85. Gilstad CW: Anaphylactic transfusion reactions. *Curr Opin Hematol* 2003; 10(6): 419–23.