



SOP Plasmapherese (PP) bei HUS+TTP

Gliederung

- 1 Zweck und Anwendungsbereich
- 2 Prinzip
- 3 Geräte und Material
- 4 Schriftliche Unterlagen
- 5 Durchführung
- 6 Kontrollen, Anpassung
- 7 Vorgehen bei Abweichungen
- 8 mit geltende Dokumente
- 9 Bemerkungen
- 10 Legende
- 11 Ansprechpartner
- 12 Erfahrungen, Nachträge
- 13 Versionshistorie

1 Zweck und Anwendungsbereich

Procedere bei Plasmapherese HUS+TTP (aktuelle EHEC-Endemie)

Betr.: Dialyse

2 Prinzip

HUS/TTP durch EHEC: siehe Anhang und Literatur.

Diese SOP wurde VORLÄUFIG in einer Endemie-Situation erstellt und basiert auf teilweise mündlichen Erkundigungen, eigenen Erfahrungen und generellen, in vielen Teilen AUSDRÜCKLICH NICHT evidenzbasierten Empfehlungen.

Derzeit (Stand: 28.5.11; Tagespresse) sind ca. 8 von 900 EHEC-Patienten verstorben (Lit.: ca.: 10% ernsthaft krank, davon 10% Mortalität, bis 50% Folgeschäden; 31.5.: Mortal. 14/400).

Mögliche Alternative zur PP, in Erprobung (Prof. Stahl,

Hamburg; nachfragen!!!) Eculizumab, Soliris® ???

(<http://www.welt.de/gesundheit/article13399911/Hamburger-Mediziner-setzen-neue-EHEC-Therapie-ein.html>)

Therapieprinzip = Plasmasubstitution!

Verbesserungsvorschläge sind ausdrücklich erwünscht!

HAUPTPROBLEME der PP mit FFP:

- Anaphylaxie
- Infektionen (lokal/ generalisiert)

3 Geräte und Material

- OktoNova
- Notfalls: Prismaflex (im KH vorhanden) mit TPE 2000 (Fertigset Baxter) (lt. MUL eher unpraktikabel)
- „Plan C“: PP mit Nikkiso DBB-07 (Nachtrag 7.6.11)

4 Schriftliche Unterlagen

- dGfN vom 27.5.2011 ff.: „Nephrologische Therapie bei EHEC Infektion mit schwerer thrombotischer Mikroangiopathie“
- „Leitlinie Gefäßzugänge“ 2009
- Hemmelgarn et al., N Engl J Med 2011;364:303-12
- u.a. siehe Literaturliste

5 Durchführung

5.1 Diagnose

- Anämie (typisch: Hb << 10), Fragmentozyten
- Thrombopenie (< 100⁹)
- LDH > 400
- Kreatininanstieg (>1,3?)

5.2 Indikation zur PP

- Thrombopenie < 100.000 (30.000?) UND
- renale oder neurologische Beteiligung

In einer „Katastrophensituation“ ist - mangels Kapazitäten und gesicherter Datenlage - möglicherweise die

Datei · SOP Plasmapherese HUS+TTP	Version · 1.4	Gültig · sofort
Ordner · \Daten\QMH\SOP	Erstellt 07.06.2011 von · Schni	Freigabe · Schni

Hinnahme eines terminalen Nierenversagens bei hochbetagten Patienten zu erwägen; selbstverständlich KEIN Unterlassen bei VITALER Indikation.

5.3 Beendigung der Therapie

- LDH < 400 UND
- Thrombozyten > 100'

5.4 Gefäßzugang; Katheteranlage und Blockung

GENERELL sind native Gefäße zu bevorzugen (reine PP OHNE Nierenversagen).

Bei Notwendigkeit der Dialyse und/oder schlechten peripheren Gefäßen muss ein künstlicher Gefäßzugang geschaffen werden:

Gabe von Thrombozytenkonzentrat:

- Bei Thrombo < 15.000 vor Katheteranlage (Demers), NICHT vor Shaldon (DRINGENDE WARNUNG: potentielle VERSCHLIMMERUNG der TTP !!!)
- evtl: nur Bereithalten im Falle erschwerter Katheteranlage!?

Kathetertyp:

- Bei absehbarer Dialyse: „Demers“-Katheter
- Krea < 2: eher Shaldon-Katheter

FALLS wiederholt Probleme mit Demers-Kath. (unklare Infekte => kurzfristig zu entfernen) generell Shaldon.

Anmerkung: Demerskatheteranlage in Lüneburg = Routineeingriff, nur geringfügige Erweiterung zum Shaldonkatheter.

Blockung:

- 5.000 IE Urokinase + 40 mg Refo pro Schenkel
- AUCH bei Shaldon-Katheter!

Rationale:

- <30' Thrombo generell stark blutungsgefährdet
- Infektionsgefahr bei tgl. PP extrem hoch.
Eigene Erfahrung: typisch nach 3-4 Tagen (Shaldon) manifester Infekt.
Getunnelte Kath. besser
Thrombolytische Locklösung besser.

5.5 Antikoagulation bei PP

Erwägungen:

Zitrat (bei Thrombopenie: keine Möglichkeit ein HIT zu erkennen; mdl: MUL; JEDOCH Beobachtung ZNS-Verwirrungszustände vermutlich wg. Zitratgehalt der FFP!).

Aufgrund technischer Gegebenheiten (Nullbilanz bei PP) wäre eine konzentrierte Zitratlösung erforderlich, bspw. 33%. Die Herstellung in KH-Apotheke ist kurzfristig nicht möglich (Steril und geprüft Pyrogenfrei), daher kommerziell ca. 21% bevorratet.

Steuerung nach SOP Zitratdialyse, ZITRATFLUSS umrechnen (Beginn mit ca. 150 ml/h bei 250 ml/min BP => ca. 75 ml/h bei 120 ml/min Blutfluss). Benötigt werden also **ca. 300 ml 21%ige Zitratlösung**.

Lt. dGfN kann aber auch Heparin eingesetzt werden.

AUSSERDEM erhalten die Pat. ohnehin prophylaktisch (Thro>30') LMWH, so dass eine Gabe bei PP kein zusätzliches Risiko darstellt.

DAHER:

- primäre Antikoagulation mit LMWH (Fragmin)
- alternativ Argotroban (im KH auch kostenseitig vertretbar: Hr. Kühne. Vorrat im Notfalldepot!)
- letzte Alternative Zitrat 21% (Vorrat im Notfalldepot!)

5.6 Prämedikation vor JEDER PP

— 100 mg Solu-Decortin (oder Äquivalent)

- 1 Amp Tavegil® (H1-Blocker)
- 1 Amp. Ranitic® (H2-Blocker)

Rationale:

Anaphylaxie-Prophylaxe

Steroide werden kontrovers diskutiert. Sinnvoll eher bei „idiopathischem“ HUS/TTP zur Unterdrückung der Autoimmunerkrankung; im Fall einer floriden Entzündung (prophylaktisch) eher nicht hilfreich. MUL: KEINE Gabe, wie wohl die Mehrzahl der Zentren.

5.7 Therapiemodus, Plasmaersatz

Frequenz und Kontrollen:

- MINDESTENS die ersten 5 Behandlungen TÄGLICH
- danach evtl. alle 2 Tage (alle 48h)
- täglich BB, LDH, Krea, HSTF, Ca++, K+
- Fibrinogen, Immunglobuline?

Dialyse:

übl. nephrologische Indikation
NACH der Plasmapherese (zwischenwiegen)

NOTFALLS (Überwässerung!) parallel zur PP

Substitutat:

mdl. Mitteilung MUL:

- generell 10 Beutel FFP (= ca. 2,25L)

dGfN:

- 1x Plasmavolumen [$0,065 \cdot \text{kgKG} \cdot (1 - \text{HKT})$],
z.B. 3L bei 70KG und HKT 30%
- Ggf. 50% Humanalbumin

=> PROCEDERE:

- | |
|-------------------------|
| - 10 Btl. FFP (wie MUL) |
|-------------------------|
- 5 Tage hintereinander,
danach alle 2 Tage
oder bis Abbruchkriterien erreicht
 - Einzeln nacheinander verabreichen: Transfusionsset, Dreiwegehahnatterie. NICHT „im Wasserbad“ vorwärmen (Denaturierung!) !!! sondern über Wärmegerät anwärmen (evtl: CAPD-Wärmeplatte)

Falls alle 2 Tage: ca. 1/3 mit HA, also z.B. 8 Btl. FFP + 1L HA 5%. Kontrolle Fibrinogen+Immunglobuline (nachträglich; ggfls. FFP hinterher infundieren und nächste PP mit FFP oder geringerem = verfügbarem Volumen)

6 Kontrollen, Anpassung

- EKG, RR (10' Intervall), SO2
- ggfls. Kalzium (lt. Protokoll)
- ggfls. Temp.
- anderes: siehe oben

7 Vorgehen bei Komplikationen

7.1 Transfusionszwischenfälle

Siehe „MERKBLATT Unerwünschte Wirkungen nach Transfusionen von Blutprodukten“

7.2 Infektionen: Antibiotika

GENERELL sind - speziell in der AKUTEN Krankheitsphase - Antibiotika zur Behandlung der EHEC-Infektion ausgesprochen kontraproduktiv (vermehrter Anfall von Toxin, Verlängerung der Ausscheidung).

Dies bezieht sich SELBSTVERSTÄNDLICH NICHT auf den Umgang mit systemischen bzw. sekundären Infektionen! diese MÜSSEN gerade in dieser Situation (HOCHGRADIG geschwächte Immunkompetenz!) konsequent behandelt

werden.

8 mitgeltende Dokumente

Für JEDE PP anzulegen:

- [\(1\) Plasmaphereseprotokoll HUS+TTP](#)
- [\(2\) Transfusionsprotokoll Plasmaproducte](#)

Informativ, von der PFL VOR PS zu kennen:

- [\(3\) MERKBLATT „Unerwünschte Wirkungen nach Transfusionen von Blutprodukten“](#)
- [\(4\) „Beipackzettel“ FFP](#)

Im Bedarfsfall:

- [\(5\) Aufklärungsbogen Patienten](#)
- [\(6\) Meldebogen Transfusionsprotokoll ZWISCHENFALL für Plasmapherese mit Frischplasma](#)
- [\(7\) Flussschemata - für alle Fälle](#)
- ...

9 Bemerkungen

- unbesetzt

10 Legende

PL	Praxisleitung (Ärzte)
SL	Schichtleitung
PFL	zuständige Pflegekraft
PP	PlasmaPherese = PS (Plasmaseparation)
FFP	Frischplasma (fresh frozen plasma) = GFP (gerinnungsaktive Frischpl.)
MUL	Uni Lübeck / Nephrologie
dGfN	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie
HIT	Heparininduzierte Thrombozytopenie
HA	Humanalbumin

11 Ansprechpartner

Zitratlösung: KH-Notfalldepot

FFP Labor („AB“ = universal kompatibel ist vorhanden)

Filter Octonova: Diamed Köln ____

Filter Prismaflex:

Gambro Hospal GmbH
Danziger Straße 23
D-82194 Gröbenzell
Tel. +49 (0) 8142-6519 0
Fax +49 (0) 8142-6519 195
www.gambro.de

Nikkiso: Hr. Kurella / Hr. Weber ____

12 Erfahrungen, Nachträge

- siehe Anhänge

13 Versionshistorie

Nr.	Datum	Beschreibung	Bearb.
1.0	29.5.11	Inauguration	AS
	30.5.11	Anpassung lt. MUL	

1.2	31.5.11	Vorläufige Endfassung	AS
1.3	2.6.11	Addendum Transfusionsreaktionen + Komplikationen	AS
1.4	7.6.11	Addendum: PP mit Dialysegeräten	

ANHANG 1: Auszüge aus der SOP Plasmapherese (Tabellen; angepasst an HKT)

Substitutionslösung

- Menge: Gewicht * 0,07 (7%) * (1-Hämatokrit) = 1 Plasmavolumen
- Elektrolytlösung (z.B. 500 ml Tutofusin / NaCl) plus Humanalbumin (z.B. 3 L 5% Albuminlösung mit 10 ml 10% Calciumgluconat/ L)
- Berechnung: HA 5% DIV. 4 = Menge HA 20%, abziehen = Vorfüllung Beutel ;-)

Rechentabelle für Plasmavolumen (gerundet!)

GEWICHT VON	GEWICHT BIS	1x Plasmavolumen = ml Bei HKT = 45%	1x Plasmavolumen = ml Bei HKT = 30%
	40	1000	2000
41	56	1500	2500
57	71	2000	3000
72	87	2500	3500
88	103	3000	4000
104	119	3500	5000
120		4000	5500

Rechentabelle für Substituatlösung

SUBSTITUAT	AMP HA 20%	VOL HA 20%	VOL E'lytlsg.
1500	7,5	375	1125
2000	10	500	1500
2500	12,5	625	1875
3000	15	750	2250
3500	17,5	875	2625
4000	20	1000	3000

Anhaltstabelle für Austauschvolumina (Humanalbumin!)

		Fibrinogen	
Immunglobuline	< 120	120 - 150	> 150
IgG << 400 IgM < 25	PAUSE	PAUSE (evtl. 0,7x Plasmavolumen)	PAUSE (evtl. 0,7x Plasmavolumen)
IgG 400 - 800 IgM 25 - 50	PAUSE	0,7x Plasmavolumen (z.B. 2-2,5L)	1x Plasmavolumen (z.B. 3L)
IgG > 800 IgM > 50	PAUSE (Notfallindikationen?)	1x Plasmavolumen (z.B. 3L)	1,3x Plasmavolumen (z.B. 4L)
IgG > 1200 IgM > 210	PAUSE (evtl. 0,7x Plasmavolumen)	1,3x Plasmavolumen (z.B. 4L)	1,3x Plasmavolumen (z.B. 4L)

Berechnung des Plasmavolumens s.o., auf 0,5 L runden

z.B. 70 kg -> 1x PV = 2,7L -> rund 3 L

Anhang 2:

„Nephrologische Therapie bei EHEC Infektion mit schwerer thrombotischer Mikroangiopathie.“ dGfN, Internet vom 27.5.2011

Die hier vorgelegten Empfehlungen können nur genereller Natur sein. In jedem Einzelfall muss die Therapie der individuellen Situation des Patienten angepasst werden. Uns allen ist sehr wohl bekannt, dass keine durch randomisierte Studien gesicherte Evidenz vorliegt. Solche Studien waren angesichts der geringen Fallzahl und der Heterogenität der EHEC Infektion in der Vergangenheit auch kaum möglich. Die DGfN hat jedoch auf dringende Nachfrage aus der Mitgliedschaft, angesichts der schweren Verläufe und in Ermangelung von therapeutischen Alternativen, ein mögliches Therapiekonzept vorgelegt. Der Verzicht auf Plasmapherese oder eine Abwandlung des nachfolgenden Therapie-Protokolls sind selbstverständlich denkbar / möglich.

- Indikation zur Plasmapherese (PP) bei renaler und / oder neurologischer Beteiligung und schwerer Hämolyse (Thrombozyten $< 100.000 \text{ mm}^3$; einzelne Zentren warten bis Thrombozyten $< 30.000 \text{ mm}^3$)
- Plasmapherese mit Ersatz des Plasmavolumens ($PV = (0,065 \times \text{Körpergewicht in kg}) \times (1 - HcT)$) alle 24h. Nach 5 PP kann die Therapie, je nach Verlauf, nur noch alle 48h erfolgen.
- Stop der Therapie bei LDH $< 400 \text{ IU/L}$ und Thrombozyten über $100.000/\text{mm}^3$
- Als Plasmaersatz sollte in erster Linie FFP verwandt werden. Ggf. kann im Verlauf 50% des Plasmaersatzes mit Humanalbumin erfolgen
- Vor jeder Plasmapherese Gabe von 100mg Soludecortin sowie 1 Amp. Tavegil (Clemastin) und 1 Amp. Ranitic (Ranitidin) zur Prophylaxe von anaphylaktoiden Reaktionen
- Standardmäßig keine weitere Steroidgabe
- Antikoagulation mit Heparin oder Citrat
- Täglich Kontrolle von Blutbild, LDH, Calcium, Kalium, Kreatinin alle zwei Tage (besser Cystatin)
- PP am Herz- und O_2 -Monitor, täglich Diuresebestimmung
- Bei Bedarf Hämodialyse (ggf. mit UF) nach den PP • Erykonzentrate nur bei $\text{Hb} < 6,0 \text{ g/dl}$ (ggf. früher bei symptomatischer Anämie); Hb nicht auf über $10,0 \text{ g/dl}$ anheben
- Bei schweren Verläufen kann eine PP auch bei Schwangeren und Kindern sinnvoll sein

Hotline: 01802 - 335670

Anhang 3: „key facts“ HUS/TTP bei EHEC

- Inkubationszeit 2-8 Tage. Eher Kleinkinder (Schmierinfektion: Tiere). Blutige Diarrhoe (D+).
- Shiga-Toxine => diss. Mikrothrombosen: ZNS, Niere,...
- Anämie, Thrombo(--), LDH(+++), Fragmentozyten
- HUS/TTP: Mortalität (unbeh.) bis 90%.
- Plasmapherese bei drohendem Nierenversagen o.a. vital bedrohlichen Organkomplikationen
- Antibiotika (gegen EHEC-Toxin) klinisch nutzlos; bei systemischen Infektionen (nach Plasmaph.) abwägen!
- Folgeschäden bei Überleben (50%): Dialyse; HT, ProtU
- Meldepflicht, Isolation; keine Tätigk. bis 3 neg. Stuhlproben

Literatur (Übersichten):

- Zimmerhackl et al.: „Das hämolytisch-urämische Syndrom“. DÄB 2002 A198 ff.
- Karch et al.: „Erkrankungen durch enterohämorrhagische Escherichia coli (EHEC). DÄB 2000, A2314 ff.

NACHTRAG 30.5. /Tel. Dr. Nitschke MU Lübeck:

- **ABWEICHEND vom DGfN-Schema KEIN Zitrat**
(wg. Zitratgehalt der FFP UND Nebenwirkungen: Verwirrungszustände der Pat.; Verträgl. Heparin bislang GUT, keine relevanten Blutungskomplikationen - Bolus + 1.000 IE/h)
 - **ABWEICHEND vom DGfN -Schema KEIN Kortison**
(macht kaum eine Klinik, wg. bakteriell entzündlicher Darmerkrankung auch nicht als günstig beurteilt)
 - **Versorgung mit Demers sinnvoll, falls Dialyse absehbar.**
 - **Routinemäßige Verabreichung von Thrombozytenkonzentraten (bei < 30.000) eher nicht erforderlich bei Shal-donanlage.**
 - **TECHNISCH: jetzt 10 Btl. FFP; die Beutel können einzeln („in Reihe“) auf der Wägevorrichtung der Oktonova aufgehängt werden, jeweils mit eigenem Transfusionsset in Reihe gekoppelt, mit Dreiwegehähnen sequentiell zu-geschaltet. AUCH aus transfusionsmedizinischer Sicht: FALLS Unverträglichkeit => Zuordnung zum einzelnen Spender!**
- **HINWEIS. Charite Campus Virchow (030-450665510) oder Charite Campus Mitte (030-450614080) haben - NACH ABSPRACHE, NICHT einfach „blind“ losschicken - ggfls. noch Kapazitäten. (Tel. Fr. Dr. Bergbauer)**

GENERELL SINNVOLL: Erstversorgung Lüneburg, Weiterleitung an Uni sobald Kapazität vorhanden. Auch schon, da hier nur 2 „Behandlungsplätze“ je Maschine vorhanden sind.

Nachtrag 31.5.:

- MUL: da FFP-Substitution therapeutisches Prinzip (hist.!) => täglich erforderlich (HA eher sinnlos?)
- Hr. Kühne (s.o.: Zitrat 21%, Anregung Argatra. NB: Organan wg. ~5% Kreuzreaktion und Preis im KH out.)
- Dr. Moser: LMWH zur Thromboseprophylaxe ohnehin im Einsatz => an PP-Tagen „nur“ zur Apherese.
- Fr. König: FFP („AB“) genügend bevorratet.

☺ alles bereit !!!

Nachtrag 2.6.11:

- Umfangreiche Ergänzung wg. Umgang mit Blutprodukten. WICHTIG: Doku GFP-Chargen !!!

Nachtrag 7.6.2011

Weiterführende Planung für den „Katastrophenfall“: massenweises Auftreten von HUS/TTP

Plan A:

- PP mit OktoNova (1 Gerät vorhanden => 2 Patienten)

Plan B:

- Hinzunahme von Prismaflex (2-3) Geräte vorhanden => 4-6 Patienten).
Man hört aber nicht nur Gutes zum Thema Handling ...
- Leihgeräte OktoNova beschaffen

Plan C:

- Hinzunahme von Nikkiso DBB-07. Gespräch 6.6.11 Hr. Weber/Kurella. KEINE Bedenken bezüglich Zulassung.
- KEINE Bedenken bezüglich Eiweißablagerungen im abführenden Systemschenkel; ALLENFALLS Fettablagerungen/Trübungen => Alarm des Blutdetektors (misst „Trübung“). Dies wäre aber mit hinzu geschalteter Dialyse vermutlich unproblematisch. Eventuell Eiweißablagerungen im Abfluss => Beseitigung wie gewohnt, evtl. Maranon® o.ä.
- Das GESAMTE Dialysat hat INFUSIONSQUALITÄT. Daher keine Bedenken bzgl. Sterilität/Pyrogenen usw.
- Einzige Überlegung: die exakte Bilanz ist nicht völlig gesichert (+/- geringe Mengen, in jedem Fall absolut sicher << 500ml).
ABER: da (bzw. WENN) die Pat. nicht völlig anurisch bzw. massiv überwässert sind, und die primäre Therapie ohnehin in der reinen (unbilanzierten) Zufuhr von Plasma besteht, sind geringe Abweichungen von der Bilanz völlig unbedenklich.
Außerdem liegt die Zufuhr fest (x Beutel FFP, könnten vorher abgewogen werden). Der Entzug ist in jedem Fall bilanztechnisch gesichert (Volumetrisch). Man müsste nur auf die zeitlich *ungefähr* synchrone Abstimmung achten; alles für erfahrene Pflegekräfte kein Problem. „Notfalls“ Ergänzung um zurüstbare Waage (=> für „Azetatfreie Biofiltration“) möglich (siehe Anlage).

Technische Durchführung:

- Modus: völlig identisch wie „Beutel-HDF“ (=> wie „Azetatfreie Biofiltration“) !!!
- FFP-Beutel an Infusionsständer und Dreiwegehahnatterie hängen, evtl. an Waage am Dialysegerät.
ANWÄRMEN (Spule, oder CAPD-Beutelwärmegerät)
- Filter: Plasmafilter (Verfahren unbedenklich, da die Art des Filters nicht festgelegt ist)
- Substitutat: beliebig, HIER: FFP. Zufuhr via Substitutatpumpe oder Infusomat.
- Antikoagulation mit Zitrat technisch völlig unkritisch, könnte wie gewohnt durchgeführt werden.

Noch zu prüfen: ob bzw. wie die Anschlüsse des Plasmafilter an HD koppelbar sind (oder: WELCHER Plasmafilter HÄTTE die richtigen Anschlüsse?).

NB (1): Rein technisch wäre JEDES Dialysegerät zumindest im REINEN „Bergström-Modus“ in der Lage zur PS.

NB (2): Dialyse NEBEN PS (bei Überwässerung/Urämie; analog unserer Erfahrung mit Lipidapherese) oder sequentiell (analog unseren Erfahrungen mit Kohleadsorption - in Serie, MIT Dialyse) ist auch machbar; technische Details (v.a.: Anschlüsse) vorbehalten. SIEHE Flussschemata!

Anlage: Wägesystem DBB-07

**Externe Waage für HDF/HF/
AFBF mit Substitutionsbeuteln**
Flexibel für die richtige Therapie

Ausgestattet mit der externen Waage, bietet das Dialysesystem DBB-07 die höchste Flexibilität bei der Therapiewahl. Zusätzlich zu Online-Behandlungen sind auch HDF, HF und AFBF-Behandlungen mit Substitutionsbeuteln möglich. Die acetatfreie Biofiltration (AFBF) ist eine spezielle Behandlungsform, bei der eine Dialysierflüssigkeit zur Anwendung kommt, die weder Bicarbonat noch Azele enthält. Zum Ausgleich der metabolischen Acidose wird während der Behandlung eine isotonische Bicarbonatlösung substituiert. Die exakte Bilanzierung erfolgt über das externe Wägesystem. Diese Therapieform gilt allgemein als biokompatibel.