

„Nicht blutlos ist, wer kaltes Blut bewahrt.“

Max Eduard Liehburg (1899-1962)

Für meine Eltern

Aus der Klinik für
Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Qualitätssicherung unterschiedlicher Präparationen
gerinnungsaktiven Frischplasmas (Frischplasma, S/D-Plasma
und S/D-Plasma LG®) gemessen anhand der Langzeitstabilität
von Gerinnungsfaktoren und –inhibitoren

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Mareike Kristina Körber
aus Seeheim-Jugenheim

Datum der Promotion: 22.03.2013

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. C. von Heymann

2. Prof. Dr. med. T. Frietsch

3. Prof. Dr. med. J. Bux

INHALTSVERZEICHNIS

Zusammenfassung	5
1. Einleitung	7
1.1. Transfusion von Plasmaprodukten	7
1.2. Lagerung aufgetauter Plasmen	9
2. Zielstellung	12
3. Material und Methoden	12
3.1. Patienten	13
3.2. Messung der Gerinnungsfaktoren- und inhibitorenaktivität	13
3.3. Mikrobiologische Testung	14
3.4. Statistische Analyse	15
4. Ergebnisse	16
4.1. Publikation 1	16
4.2. Publikation 2	16
4.3. Publikation 3	16
5. Diskussion	18
5.1. Lagerungsstabilität von Gerinnungsfaktoren und –inhibitoren nach sechs Tagen Lagerung bei 4°C	18
5.2. Sterilität der aufgetauten Plasmen nach sechs Tagen Lagerung bei 4°C	19
5.3. Nutzen einer Vorhaltung von aufgetauten Plasmen	19
Literaturverzeichnis	21

APPENDIX

A. Anteilserklärung

B. Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

C. Lebenslauf

D. Publikationsliste

E. Selbständigkeitserklärung

F. Danksagung

Zusammenfassung

Nach den Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) der Bundesärztekammer gemäß §§ 12 und 18 des Transfusionsgesetzes (TFG) (1) werden derzeit Plasmen in der Regel spätestens 6 h nach dem Auftauen verworfen. Die Gründe für die zeitlich begrenzte Lagerung von aufgetautem Frischplasma sind, dass nach Ablauf der 6 h angenommen wird, dass die enthaltenen Gerinnungsfaktoren und –inhibitoren auf ein kritisches Niveau abfallen. Außerdem wird eine bakterielle Kontamination der Plasmen befürchtet. Durch den Verwurf von gerinnungsaktivem Frischplasma entstanden z.B. an der Charité in den Jahren 2001-2003 Kosten von 50.720 € (2). Zusätzlich zu einer möglichen Kostenersparnis wäre bei ausreichender Qualität der Plasmen, während einer kontrollierten Lagerung, die Implementierung eines Notfalldepots zur Behandlung akut transfusionsbedürftiger Patienten im Schockraum oder auf Intensivstationen möglich. Dies wird durch die Untersuchung von Thiele et al. unterstützt. In ihrer Studie zur Lagerungsstabilität zeigten sich bei 4°C gekühlten FFP und Methylenblau plus Licht behandelte Plasmen (MB/Licht-Plasma) auch nach 7 Tagen stabil (3). Allerdings fiel FVIII nach drei Tagen in allen getesteten Plasmen bereits unter 70% Aktivität wie durch das Transfusionsgesetz gefordert. Die Autoren befürworten dennoch eine Verwendung des gelagerten Plasmas mit Ausnahme der Behandlung spezifischer FVIII Mangelzustände.

Bisherige Studien haben entweder nur kleine Mengen an Plasmen oder selektierte Blutgruppen untersucht (4, 5, 6, 7). Vor allem die modernen im Solvent/Detergent-Verfahren behandelten Plasmen (S/D-Plasma), und die zusätzlich mit einem Verfahren zur Prioneneliminierung hergestellten S/D-Plasmen LG (z.B. Octaplas LG®) wurden bisher nicht auf die Stabilität von Gerinnungsfaktoren bei Lagerung in aufgetautem Zustand untersucht. Das Hauptziel der Studien war, die Stabilität von Gerinnungsfaktoren als Qualitätsmarker in allen gängigen Plasmatypen (FFP, S/D-Plasma, S/D-Plasma LG) über einen längeren Zeitraum zu beobachten. Des Weiteren wurde die Inzidenz bakterieller Kontamination bei Lagerung aufgetauter Plasmen untersucht. Hierfür wurden Proben zur Anlage aerober und anaerober Blutkulturen entnommen.

In der Studie zur Gerinnungsfaktorenstabilität wurden nach Aufklärung der

Plasmaspender frisch gespendete FFPs hergestellt und eingefroren. Für die Studien zur Lagerungsstabilität von konventionellen S/D-Plasmen (ohne Prioneneliminierung) und S/D-Plasma mit Prioneneliminierung wurden die Plasmaeinheiten käuflich erworben bzw. durch den Hersteller zur Verfügung gestellt. Für die Gerinnungsfaktorenanalyse wurden in allen Studien Plasmaproben unmittelbar nach dem Auftauen sowie zu prädefinierten Zeitpunkten über eine 6-tägige Lagerungszeit bei 4°C entnommen. Es zeigte sich eine ausreichende Aktivität der als Qualitätsindikatoren verwendeten Gerinnungsfaktoren gemäß Transfusionsgesetz hinsichtlich der FFP (FVIII >70% Aktivität bzw. > 0,7 IE/ml). Gleiches gilt hinsichtlich der S/D-Plasmen und S/D-Plasmen LG mit Prioneneliminierung (8), gemäß der europäischen Pharmacopeia (FV, FVIII und FXI >50% Aktivität bzw. > 0,5IE/ml). Keines der Plasmen zeigte eine bakterielle Kontamination.

Die Ergebnisse der Untersuchungen deuten auf nach den gesetzlichen Vorgaben eingehaltene Qualitätskriterien von aufgetauten Frischplasmen nach sechs Tagen Lagerung bei 4°C hin. Es sind jedoch weitere Untersuchungen notwendig, die die klinische Anwendung aufgetauter und gelagerter Plasmen an Patienten beobachten.

1 Einleitung

1.1 Transfusion von Plasmaprodukten

Die Transfusion von Blutprodukten, wie gefrorenem Blutplasma, ist eine der bedeutsamsten Therapieoptionen zur Wiederherstellung einer suffizienten Hämostase bei erworbenen oder angeborenen Gerinnungsstörungen. Eine der wichtigsten Indikationen sind moderate Verlust- oder Dilutionskoagulopathien, die disseminierte intravasale Koagulopathie und wenn die Plasmaaktivitäten der Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren bei komplexen Koagulopathien wegen manifester Blutungen oder drohender schwerer Blutungen vor invasiven Eingriffen angehoben werden müssen (9, 10). Die frühe Transfusion von Plasma hat insbesondere bei Patienten mit schwerem Trauma einen hohen Stellenwert, da die traumassozierte Koagulopathie mit einer hohen Letalität verbunden ist (11, 12, 13). Die Gabe von Plasma kann eine progrediente Dilutionskoagulopathie (14) durch Volumensubstitution mit kristalloiden oder kolloidalen Infusionslösungen verhindern (15). Die Überlebenschancen schwersttraumatisierter Patienten hat sich in den letzten Jahrzehnten durch die frühe Behandlung der Trauma-induzierten Koagulopathie erheblich verbessert. Die prä- und frühklinischen Behandlungskonzepte fokussieren im Rahmen der „damage control resuscitation“ nicht mehr nur primär die Hypothermie, Hypoperfusion und Azidose, sondern auch die Störungen der Hämostase (16, 17, 18). Duchesne et al. untersuchten die Mortalität abhängig vom Verhältnis gegebener Erythrozytenkonzentrate (EKs) und gerinnungsaktivem Frischplasma (FFP) bei polytraumatisierten Patienten. Wurden EKs und FFPs in einem Verhältnis von 1:1 gegeben, zeigte sich eine signifikant niedrigere Mortalität (16, 19, 20), was erst kürzlich durch eine Metaanalyse von Johannson et al. bestätigt wurde (21). Sie verglichen „high ratio“ FFP : EK mit „low ratio“ FFP: EK in 16 Studien mit insgesamt 3.663 Patienten (21). Insbesondere die frühzeitige und hochdosierte Gabe von FFP wird in mehreren Untersuchungen und der europäischen Richtlinie zur Blutungstherapie bei schwerem Trauma empfohlen (17, 22).

Die Therapie mit Frischplasma statt Vollblut ist seit 1923 durch die erfolgreiche Behandlung von Hämophiliepatienten durch Feissly bekannt (23). In der modernen Transfusionsmedizin stehen außer dem klassischen FFP noch weitere Plasmapräparationen zur Verfügung. Die ersten gefrorenen Plasmen wurden durch Strumia et al. 1941 beschrieben (24). Moderne FFP werden aus Einzelspenderplasma

gewonnen und innerhalb von 24 h bei mindestens -30°C schockgefroren. Danach erfolgt eine viermonatige Quarantänelagerung an deren Ende der Spender auf verschiedene virale Erkrankungen (HIV, Hepatitis B und C) getestet wird, bevor die Plasmen freigegeben werden können. Seit einigen Jahren sind nun auch S/D-Plasmen (z.B. Octaplas[®], Octaplas LG[®]) erhältlich. Diese Plasmotypen zeichnen sich durch Zellfreiheit, Virusinaktivierung und in der neuesten Generation (Octaplas LG[®]) auch durch Prionenfreiheit aus (25, 26). Ein wesentliches Unterscheidungskriterium in der Herstellung von S/D-Plasmen zu FFP ist das Pooling. Vor den Produktionsschritten der Filtration und Inaktivierung lipidumhüllter Viren werden ca. 380 l blutgruppengleiche FFP aufgetaut und gemischt („gepooled“). Dadurch werden interindividuelle Schwankungen der Gerinnungsfaktorenlevels ausgeglichen und ein homogener Gehalt von Gerinnungsfaktoren hergestellt. Zu Beginn der Produktion durchläuft das Plasma einen $1\mu\text{m}$ Filter. Das nun zellfreie Plasma wird mit in der Regel mit 1% Tri (n-butyl) Phosphat (TNBP) und 1% Triton X-100 für 4h (S/D-Plasma, z.B. Octaplas[®]) bzw. 1-1,5h (Octaplas LG[®]) behandelt, welches die Lipidumhüllung von Viren aufbricht (27). Danach wird TNBP mittels Ölextraktion und Phasenseparation entfernt. Das Plasma wird erneut gefiltert. Triton X-100 wird durch hydrophobe Chromatographie entfernt. Nach einem abschließenden Filtrationsschritt ($0,2\mu\text{m}$) wird das Plasma bei -60°C eingefroren und bei -30°C gelagert. Bei der Herstellung von S/D-Plasma LG wird das Plasma in einem zusätzlichen, chromatographischen Schritt über ein ligandenbindendes Gel geleitet (26). Octaplas LG[®] hat durch die kürzere S/D-Behandlung einen doppelt so hohen Plasmininhibitorgehalt als das herkömmliche S/D-Plasma.

In der klinischen Anwendung besteht bei der Transfusion von FFP das Risiko einer transfusionsassoziierten akuten Lungeninsuffizienz (TRALI), die in Bezug auf Mortalität und Morbidität mit einer AB0-inkompatiblen Erythrozytentransfusion vergleichbar ist (28, 29). In Großbritannien zählt die TRALI 2011 mit 0.7% aller adversen Transfusionsreaktionen zu den häufigsten schwerwiegenden bis tödlichen Zwischenfällen (30). Die typischen Symptome der TRALI (Dyspnoe, Lungenödem, Hypoxämie, Hypotension, Fieber u.a.) setzen in der Regel innerhalb von sechs Stunden nach der auslösenden Transfusion ein. Eine TRALI kann immunvermittelt durch Transfusion von Spenderleukozytenantikörper gegen Empfänger-leukozyten ausgelöst werden (immunvermittelte TRALI) (31). Da nicht in allen Fällen Antikörper nachgewiesen werden können, gibt es die Hypothese der nicht-immunvermittelte

TRALI. Dieser Hypothese zufolge wird TRALI durch ein Priming mittels endogener inflammatorischer Mediatoren, die z.B. durch Stress auslösende Ereignisse wie chirurgische Eingriffe, Trauma, Tumore, Hypoxie, etc. freigesetzt werden ausgelöst (two-hit hypothesis)(32). Dies führt zur Endothelaktivierung und Cytokinfreisetzung,, welches die Sequestration, Adhärenz und Priming in der Lunge vorhandener Leukozyten (first hit) induziert. Bei der Lagerung von Blutprodukten entstandene bioaktive Lipide, gelöstes CD40L, plättchenaktivierende Faktoren oder in der Transfusionseinheit enthaltene Antikörper können nun die sequestrierten Leukozyten aktivieren (second hit) (32, 33). Bei der Anwendung von S/D-Plasmen wurde bisher keine TRALI beobachtet. Die S/D-Plasmen zeichnen sich aufgrund der Filtration durch einen hohen Reinheitsgrad aus (Freiheit von jeglichen Zellbestandteilen, -trümmern), wodurch eine nicht-immunvermittelte TRALI verhindert wird. Die immunvermittelte TRALI tritt vermutlich durch die Dilution der auslösenden Antikörper gegen Leukozytenbestandteile nicht auf (34). Die Inzidenz der TRALI ist in den letzten Jahren jedoch durch eine selektive Auswahl der Spender (in Deutschland Ausschluss von Schwangeren, bzw. Frauen mit Schwangerschaft in den letzten sechs Monaten) (1) deutlich gesenkt worden (35). Derzeit rückt die Transfusions-assoziierte zirkulatorische Volumenüberlastung (TACO) mit 3,9% der adversen Transfusionsreaktionen (30) immer mehr in den Vordergrund. Diese wird primär durch eine Volumenüberlastung des kardiovaskulären Systems verursacht, besonders bei vorhandener Herzinsuffizienz (36). Teilweise wird TACO aber auch ähnlich wie die TRALI mit der Übertragung von Leukozyten- und Thrombozytenmediatoren assoziiert (33). Dabei wird vermutet, dass eine präexistente Herzinsuffizienz durch Leukozyten- und Thrombozytenmediatoren aus nicht-leukozytendepletierten Blutprodukten exazerbiert wird (33). Dies wurde für ähnliche Fälle der Herzinsuffizienz in Zusammenhang mit inflammatorischen Mediatoren beschrieben (37).

1.2 Lagerung aufgetauter Plasmen

Bereits 1944 veröffentlichten Gilding und Nutt eine Arbeit über die Effekte einer Transfusion von drei Wochen gelagertem Plasma bei narkotisierten Katzen (38). In ihrer Studie wurde narkotisierten Katzen 0,5 bis 2ml vier Wochen bis 18 Monate altes, bei Raumtemperatur gelagertes Plasma injiziert. Gilding und Nutt fanden heraus, dass

Plasma nach 3 bis 4 Wochen Lagerung toxische Wirkungen verursacht (Herzfrequenz- und Blutdruckabfall, etc).

In der klinischen Medizin ist in den letzten Jahren zunehmend die Lagerungsfähigkeit bzw. Qualität von aufgetauten, gerinnungsaktiven Frischplasmen untersucht worden. Dies erfolgte hauptsächlich aus zwei Gründen. Erstens, um eine schnellere Verfügbarkeit von Blutplasmen durch Vorhaltung aufgetauter Plasmen zu ermöglichen und zweitens, um durch eine längere Verwendbarkeit aufgetauter Plasmen (> 6h gemäß Richtlinien der Bundesärztekammer) (10) einen geringeren Verwurf zu erreichen und damit Kosten zu reduzieren. In der jüngeren Vergangenheit wurde von einigen Autoren die Stabilität von Gerinnungsfaktoren in aufgetauten und gelagerten Plasmen untersucht. Diese Untersuchungen wurden in der Regel mit sehr wenigen Plasmen oder einer kleinen Auswahl von Gerinnungsfaktoren durchgeführt. Downes et al. untersuchten die Lagerungsstabilität an je 5 Plasmen der Blutgruppen A, B und 0 bei 1 bis 6°C über fünf Tage (6). Die zur Messung bestimmten Proben wurden wieder eingefroren und nach Ende der Studie gemeinsam gemessen. Im Ergebnis zeigte diese Untersuchung einen relevanten Abfall von Faktor VIII (FVIII) nach fünf Tagen mit 67% Aktivität bei Blutgruppe B und 41% bei Blutgruppe 0. Die Autoren berichteten im weiteren darüber, dass an ihrer Klinik nun Plasmen zumindest bis zu drei Tage aufgetaut gelagert werden und so die Verwurffraktion und damit Kosten um 17.800 \$ gesenkt werden konnten. Kritisch muss zur Methode dieser Untersuchung bemerkt werden, dass durch das erneute Einfrieren und Auftauen sind die Ergebnisse möglicherweise beeinflusst und daher nur eingeschränkt interpretierbar.

Thiele et al. veröffentlichten kürzlich eine Untersuchung zur Lagerungsstabilität von aufgetauten FFP und MB/Licht behandelten Plasmen, im Sinne der Etablierung einer Plasmabank (3). In der Studie wurden 50 Aphereseplasmen gesammelt und in drei Subeinheiten geteilt. Anschließend wurden die Plasmen für 7 Tage entweder bei 4°C, bei Raumtemperatur oder bei 4°C nach MB/Licht Behandlung gelagert. Die Gerinnungsfaktorenaktivitäten FVIII und Protein S fielen nach 7 Tagen Lagerung bei 4°C auf 56% bzw. 51% ab. Alle anderen Gerinnungsfaktoren zeigten nur geringfügige Aktivitätsverluste. Analoge Ergebnisse zeigten die Messungen der MB/Licht-Plasmen. Nur in den bei Raumtemperatur gelagerten Plasmen fielen mehrere Gerinnungsfaktoren kritisch ab (FVII 69%, FVIII 59%, Protein S 20%). Die Autoren befinden daher die bei 4°C

gelagerten Plasmen als transfundierbar, außer zur Behandlung eines spezifischen FVIII Mangels. Derzeit erlaubt die American Association of Blood Banks eine Lagerung aufgetauter Plasmen von bis zu 4 Tagen bei 1 bis 6°C (39). In Deutschland sind nach Richtlinien der BÄK aufgetaute Plasmen nach sechs Stunden zu verwerfen (10). Eine Lagerung ob gekühlt oder nicht ist nicht zugelassen.

2 Zielstellung

Die schnelle Verfügbarkeit von humanem Plasma ist besonders bei der Erstversorgung von polytraumatisierten und blutenden Patienten (z.B. im Operationssaal) wichtig. Eine frühe und ausreichende Plasmagabe kann zur Vermeidung einer Dilutionskoagulopathie beitragen.

Bisher liegen nur wenige bzw. unzureichende Daten zur Langzeitstabilität von Gerinnungsfaktoren und -inhibitoren in aufgetauten Plasmen vor. Bisherige Studien gaben Anlass zur Vermutung, dass bei Kühlung (2-6°C) Gerinnungsfaktoren in Plasmen vermutlich länger stabil bleiben als 6 Stunden wie vom Gesetzgeber verlangt (1).

Das Hauptziel der vorgestellten Untersuchungen war, die Lagerungsstabilität verschiedener im klinischen Alltag gebräuchlicher humaner Plasmapräparationen zu untersuchen und zu beurteilen, ob diese nach sechs Tagen Lagerung noch den Qualitätskriterien des Transfusionsgesetzes bzw. der europäischen Pharmacopeia – gemessen an der verbliebenen Aktivität von Gerinnungsfaktoren und –inhibitoren – entsprechen (8). Ein weiteres Ziel war das Risiko der bakteriellen Kontamination aufgetauter Plasmen zu evaluieren.

3 Material und Methoden

3.1 Patienten:

Publikation1: Für diese Untersuchung von fresh frozen Plasma (FFP) wurde 20 freiwilligen Blutspendern (5 je Blutgruppe) nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung und Einwilligung jeweils 650 ml Blutplasma entnommen. Das Plasma wurde mittels Apherese in drei Einheiten und eine Nativprobe getrennt.

Publikationen 2 und 3: Alle in den Studien untersuchten im Solvent/Detergent-Verfahren behandelten Plasmen (20 gesamt, 5 je Blutgruppe) wurden käuflich erworben bzw. durch den Hersteller zur Verfügung gestellt. Eine Aufklärung der Spender durch den Untersucher war nicht möglich, da es sich um gepoolte Plasmen aus jeweils ca. 1500 Einzelspenden, die durch den Hersteller Octapharma GmbH (Langenfeld, Deutschland) von verschiedenen kommerziellen und gemeinnützigen Blutspendediensten erworben wurden, handelte.

3.2 Messung der Gerinnungsfaktoren- und inhibitorenaktivität (Publikation 1-3):

Zur Bestimmung der Gerinnungsfaktoren wurden den Plasmabeuteln via Fenwaladapter Proben à 5 ml zu jedem Meßzeitpunkt entnommen. In Publikation 1 war dies vor Einfrieren der Plasmen und analog zu den Publikationen 2 und 3 unmittelbar nach Auftauen, nach 1, 2, 4, 6, 24 Stunden und dann alle 24 weiteren Stunden bis zum sechsten Tag (144 h) der Fall. Die Messung der Gerinnungsfaktoren und –inhibitoren erfolgte unmittelbar nach der Probenentnahme mittels kommerziell erhältlicher und in der labormedizinischen Routinediagnostik verwendeten Tests. Nach dem Auftauen wurden die Plasmen bei 4° C (+/- 2°C) in einem Kühlschrank mit Temperaturüberwachung und –aufzeichnung gelagert (Thermoscript®, Kirsch, Offenburg, Deutschland).

Es wurden folgende Gerinnungsfaktoren und Plasmabestandteile bestimmt: Fibrinogen, Faktor II (FII), Faktor V (FV), Faktor VII (FVII), Faktor VIII (FVIII), Faktor IX (F IX), Faktor X (FX), Faktor XI (FXI), Faktor XII (FXII), Faktor XIII (FXIII), und die Inhibitoren Antithrombin (AT), Protein C (PC), freies Protein S (fPS) und von Willebrand Faktor Antigen (VWF-Ag). Die Ergebnisse sind in % der Aktivität eines kommerziell erhältlichen

Normalplasmas angegeben (Instrumentation Laboratory GmbH, Kirchheim, Deutschland).

Fibrinogen (Referenzbereich: 150-450 mg/dl) wurde nach der Methode von Clauss bestimmt.

FII (Referenzbereich: 80-130%), FV (Referenzbereich: 60-140%), FVII (Referenzbereich: 50-150%) und FX (Referenzbereich: 75-130%) wurden mittels eines spezifischen Mangelplasmas gemessen und die Messung durch hochsensitives Thromboplastin Reagenz initialisiert, basierend auf rekombinantem humanem Tissuefaktor (Instrumentation Laboratory GmbH, Kirchheim, Deutschland). FVIII (Referenzbereich: 50-150%), FIX (Referenzbereich: 65-150%), FX (Referenzbereich: 65-150%) und FXII (Referenzbereich: 50-150%) wurden mittels partiell aktiviertem Thromboplastin und FVIII-Mangelplasma und Zugabe von 28 mmolarem CaCl_2 gemessen.

AT (Referenzbereich: 80-130%) und PC (Referenzbereich: 70-140%) wurden mittels eines spezifischen chromogenem Assay bestimmt (Instrumentation Laboratory GmbH, Kirchheim, Deutschland).

VWF-Ag (Referenzbereich, Blutgruppe O 42%-141%, Blutgruppe A/AB/B 66%-178%), FXIII Antigen (Referenzbereich, 80%-150%), und fPS (Referenzbereich, Frauen 55%-124%, Männer 74%-146%) wurden mittels eines spezifischen Lateximmunoassays bestimmt (Instrumentation Laboratory GmbH, Kirchheim, Deutschland).

3.3 Mikrobiologische Testung:

Studie 1 und 3: Nach 12h, drei und sechs Tagen wurde aus allen Studienplasmen via Fenwaladapter eine 10ml Probe entnommen und je eine aerobe bzw. anaerobe Blutkultur mit 5ml beimpft.

Studie 2: Nach sechs Tagen wurde aus fünf zusätzlich gelagerten Plasmen je eine 10ml Probe entnommen und für die mikrobiologische Diagnostik eine aerobe bzw. anaerobe Blutkultur mit 5ml beimpft.

3.4 Statistische Analyse:

Die Daten wurden mit SPSS (Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows, Version 11.0, SPSS, Inc., Chicago, IL) analysiert. Die Ergebnisse werden als Median und Interquartilbereich dargestellt. Aufgrund der fehlenden Normalverteilung wurden nonparametrische Tests angewandt. Die Gerinnungsfaktorenaktivität an den verschiedenen Meßzeitpunkten wurde global mit dem Friedman Test und lokal mit dem Wilcoxon Rangsummentest analysiert. Zusätzlich wurde eine nichtparametrische, mehrfaktorielle Varianzanalyse (MANOVA) für wiederholte Messungen, longitudinales Design und kleine Probenzahlen angewandt. Ein $p < 0.05$ wurde als signifikant betrachtet.

4 Ergebnisse

4.1 Publikation 1: Activity of clotting factors in fresh-frozen plasma during storage at 4 degrees C over 6 days

Nach sechs Tage Lagerung bei 4°C zeigten sich folgende Parameter über den Zeitverlauf eine signifikante Änderung der Aktivität: FII (75%, -8%), FV (100%, -16%), FVII (74%, -31%), FVIII (78%, -47%), F IX (114%, -12%), FX (83%, -10%), FXI (134%, -25%), FXII (103%, +2%), FXIII (81%, +6%), PC (103%, +3%), FPS (95%, +/-0%). Alle Gerinnungsfaktoren und -inhibitoren wiesen nach 6 Tagen Lagerung bei 4°C eine Aktivität >70% auf. In den Blutkulturen wurde kein bakterielles Wachstum festgestellt.

4.2 Publikation 2: Clotting factor activity in thawed Octaplas® LG during storage at 2–6 °C for 6 days from a quality assurance point of view

Die Gerinnungsfaktoren in den sechs Tage gelagerten Octaplas® LG Einheiten zeigten für Fibrinogen (+7 mg/dl), FII (-2%), FIX (-1%), PC (+/-0%) und PI (-1%) keine signifikanten Veränderungen und konnten als stabile Gerinnungsfaktoren in dieser Plasmazubereitung bezeichnet werden. FV (80%, -15%, $p < 0.0001$), FVII (74%, -19%, $p < 0.0001$), FVIII (53%, -19%, $p < 0.0001$), FXI (87%, -13%, $p < 0.0001$) und fPS (83%, -4%, $p = 0.0007$) verloren signifikant an Aktivität. In den Blutkulturen wurde kein bakterielles Wachstum festgestellt.

4.3 Publikation 3: Thawed solvent/detergent-treated plasma: too precious to be wasted after 6 hours?

Im Zeitraum von unmittelbar nach Auftauen bis sechs Tage Lagerung bei 4°C blieben FXI (-4%) und FXII (-2%) stabil ohne signifikanten Aktivitätsabfall, vWF-Ag (+2%) und Protein C (+1%) zeigten eine leichten Aktivitätszunahme. Die anderen gemessenen Gerinnungsfaktoren (Fibrinogen 270mg/dl, -10 mg/dl, $p < 0.0001$; FII 75%, -5%, $p < 0.0001$; FV 88%, -14%, $p < 0.0001$; FIX 96%, -8%, $p < 0.0001$; FX 92%, -1%, $p < 0.0001$; FXIII 89%, -1%, $p 0.0019$; fPS 78%, -4%, $p < 0.0001$; PI 29%, -4%, $p 0.0299$) zeigten signifikante, aber im klinischen Alltag wahrscheinlich nicht relevante

Aktivitätsverluste. Bemerkenswert ist der Abfall von FVII auf 81% (-24%) und FVIII 70% (-16%), obgleich dieser noch im Bereich der unteren Qualitätsnorm für S/D-Plasmen ist (2). In den Blutkulturen wurde kein bakterielles Wachstum festgestellt.

5 Diskussion

5.1 Lagerungsstabilität von Gerinnungsfaktoren und –inhibitoren nach sechs Tagen Lagerung bei 4°C

Um eine möglichst umfassende Analyse vornehmen zu können, wurde außer FV, FVIII und FXI als Qualitätsindikator, wie im Transfusionsgesetz und in den Richtlinien der BÄK sowie der europäischen Pharmacopeia als Qualitätsindikatoren verwendet (1, 8, 10), ein breites Spektrum an Gerinnungsfaktoren und –inhibitoren untersucht. Durch engmaschige Untersuchungen der Gerinnungsfaktoren bis zum Studienende nach sechs Tagen konnte eine genaue Abgrenzung der maximalen Lagerungsfähigkeit vorgenommen werden. Die Analyse der Gerinnungsfaktoren wurde mit klinisch erprobten Standardverfahren zur Messung von Gerinnungsfaktoren durchgeführt.

Das Transfusionsgesetz schreibt für FFP eine Mindestaktivität des FVIII von 70% entsprechend 0,7 IE/ml, und für S/D-Plasmen den Richtlinien der europäischen Pharmacopeia eine Mindestaktivität von 50% entsprechend 0,5 IE/ml für FV, FVIII und FXI vor (8). In Studie 1 fällt die Aktivität von FVIII von 125% auf 78% ($p < 0.0001$) signifikant ab. Damit erfüllen die auftauten FFPs auch nach sechs Tagen Lagerung bei 4°C die gesetzlichen Qualitätskriterien. Downes et al. untersuchten 2001 ein ähnliches Szenario mit 15 FFP der Blutgruppen A, B und 0 (6). Dort zeigte FVIII eine Aktivität von 63% (Blutgruppe A) bzw. 67% (Blutgruppe B) nach fünf Tagen. Die Plasmen der Blutgruppe 0 fielen deutlich auf 41% Aktivität ab. Allerdings war auch die Anfangsaktivität der Blutgruppe 0 Plasmen nur 70%. In einer Studie von Souto et al. konnte die Korrelation der homozygoten Blutgruppe 0 mit einer signifikant niedrigeren Aktivität von FVIII und vWF Ag gut belegt werden (40). In den Studien 2 und 3 wurden verschiedene S/D-Plasmatypen untersucht. Die S/D-Plasmen zeigen eine hohe Homogenität belegt durch die nur gering variierenden 25 und 75% Perzentilen in den Studien 2 und 3. Die Qualitätsindikatoren FV, FVIII und FXI erfüllen sowohl in Studie 2 als auch in Studie 3 die Anforderungen einer Mindestaktivität von 50%. Buchta et al. konnten vergleichbare Ergebnisse für FV, FVIII und FXI in ihrer Studie messen (4). Allerdings haben ihre Ergebnisse aufgrund der kleinen Zahl untersuchter Plasmen und der ausschließlichen Untersuchung nur einer Blutgruppe eine beschränkte Aussagekraft. Eine weitere Untersuchung von Heger et al. in der sechs FFPs und sieben S/D-Plasmen untersuchte die Gerinnungsfaktorenstabilität bei 4°C über 48h (5).

Dabei zeigte sich eine ausreichende Qualität der S/D-Plasmen aber eine nach Transfusionsgesetz unzureichende Qualität der FFP. Allerdings gaben Heger et al. nicht an, welche Blutgruppen die verwendeten Plasmen hatten (5). Sidhu et al. untersuchten die Gerinnungsfaktorenaktivität von 20 FFPs (5 je Blutgruppe A, B, AB und 0) bei 1-6°C über 5 Tage Lagerung (41). Die Autoren fanden nach 5 Tagen eine ausreichende Aktivität aller gemessenen Gerinnungsfaktoren.

5.2 Sterilität der aufgetauten Plasmen nach sechs Tagen Lagerung bei 4°C

Alle in den drei Publikationen untersuchten Plasmen waren nach sechs Tagen Lagerung nicht bakteriell kontaminiert. In den Studien 1 und 3 ist besonders hervorzuheben, dass die dort untersuchten Plasmen durch das Anstechen mit einem Fenwaladapter und die regelmäßigen Probenentnahmen sogar einem aggravierten Kontaminationsrisiko ausgesetzt waren. Der klinischen Situation eher entsprechend ist die Behandlung der Plasmen in Studie 2, die analog zur Lagerung von EKs verschlossen in einem entsprechendem Blutkühlschrank gelagert wurden. Analoge Ergebnisse zeigte eine Untersuchung von Nifong et al., die die bakterielle Kontamination von je 5 FFPs und S/D-Plasmen untersuchten (42). Die Autoren fanden während regelmäßiger Probenentnahmen, insgesamt 80, keine Hinweise auf aerobes oder anaerobes Bakterienwachstum. Insgesamt erscheint das Risiko einer bakteriellen Kontamination bei kontrollierter Lagerung eher gering. Sidhu et al. fanden bei 20 Plasmen und 1 bis 6°C nach 5 Tagen ebenfalls keine Hinweise auf eine bakterielle Kontamination (42). Bei leitliniengerechter Anwendung, d.h. Transfusion des Plasmas unmittelbar bzw. in der Regel bis ca. sechs Stunden nach auftauen, werden nur sehr geringe Kontaminationsraten von 0,019% bis 0,4% berichtet (43, 44). Vermutlich ist das Risiko bei Plasmalagerung über mehrere Tage bei 4°C ähnlich zum Kontaminationsrisiko bei EKs (0,029-0.167%) (43) und erscheint damit vertretbar.

5.3 Nutzen einer Vorhaltung von aufgetauten Plasmen

In Level I Traumazentren und Krankenhäusern der Maximalversorgung wird im Bereich des Schockraumes oder des Zentral-OPs häufig ein Notfalldepot mit EKs der

Blutgruppe 0 negativ vorgehalten. Die dort gelagerten Blutprodukte dienen der Akuttherapie von Patienten im hämorrhagischen Schock. Durch eine frühe Gabe von Blutprodukten statt kristalloiden oder kolloidalen Infusionslösungen als Ersatz des verlorenen Blutvolumens kann eine Dilutionskoagulopathie vermieden bzw. ggf. reversiert werden (45, 46). Außer der Gabe von EKs wird die zeitnahe Transfusion von Plasmen bzw. Thrombozytenkonzentraten empfohlen (45, 46, 47, 48, 49). Insbesondere mit der Plasmagabe im Verhältnis 1:1 zu EKs wird eine Reduktion der Mortalität assoziiert (50). Die letale Trias Azidose, Hypothermie und Koagulopathie kann dadurch frühzeitig und an entscheidender Stelle unterbrochen werden. Dies ist besonders wichtig, da bereits ein großer Teil der Patienten mit beginnender oder bereits bestehender Koagulopathie im Krankenhaus ankommt (20, 51). Ein Depot mit aufgetauten Plasmen der Blutgruppe AB z.B. im Blutkühlschrank der Notfall-EKs würde die frühestmögliche Gabe beider Blutproduktarten ermöglichen und so die Koagulopathie frühzeitig behandeln. Einschränkend sollte erwähnt werden, dass die Lagerung aufgetauter Humanplasmen vor allem im Bereich eines Traumazentrums bzw. einem OP Bereich mit hohem Plasmaumsatz sinnvoll ist um eine zu hohe Verwurfrate nichtgenutzter Plasmen zu vermeiden. Ein weiterer möglicher Bereich, in dem die Lagerung von aufgetauten Blutplasmen sinnvoll sein könnte, ist im Bereich der Blutbank oder operativer Intensivstationen. Insbesondere bei Patienten mit erwartetem postoperativem Transfusionsbedarf könnten beispielsweise im OP nicht verwendete, aber bereits aufgetaute Plasmen im Blutkühlschrank der Intensivstation aufbewahrt werden. Dadurch könnte eine schnelle Verfügbarkeit gewährleistet und gleichzeitig die Verwurfrate gesenkt werden. Thiele et al. befürworten in ihrer Untersuchung die Lagerung von FFP und MB/Licht-Plasmen bei 4°C im Rahmen einer Blutbank für aufgetaute Plasmen (3). So berichten Downes et al. von einer Kostenersparnis von 17.800\$ pro Jahr durch Reduktion der Verwurfrate bei Lagerung von Plasmen für drei Tage nach Auftauen (6).

Die kontrollierte prolongierte Lagerung aufgetauter Plasmen bei 2-6°C bietet die Möglichkeit einer leitliniengerechten, frühestmöglichen Therapie polytraumatisierter bzw. exsanguinierter Patienten mit qualitativ hochwertigem Plasma und kann so die Mortalität der traumainduzierten Koagulopathie senken. Des Weiteren könnte der Verwurf bereits aufgetauter Plasmen gesenkt werden und so zu einer erheblichen Kostenreduktion führen.

Literatur

1. Paul-Ehrlich-Institut, Bekanntmachung der Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) gemäss §§12 und 18 des Transfusionsgesetzes (TFG) – Änderungen und Ergänzungen 2007 (vom 17. April 2007), Bundesanzeiger 2007, 92: 5075
2. von Heymann C, Pruss A, Kastrup M et al., Quality management regarding the use of blood products with special respect to the self-inspection programm- a report from a university hospital. *Transfus Med Hemother* 2003; 30: 78-85
3. Thiele T, Kellner S, Hron G et al., Storage of thawed plasma for a liquid plasma bank: impact of temperature and methylene blue pathogen inactivation. *Transfusion* 2012; 52 (3): 529-36
4. Buchta C, Felfernig M, Höcker P et al., Stability of coagulation factors in thawed, solvent/detergent-treated plasma during storage at 4°C for 6 days. *Vox Sang* 2004; 87: 182-86
5. Heger A, Roemisch J, Svae T-E, Stability of solvent/detergent-treated plasma and single-donor fresh-frozen plasma during 48h after thawing. *Transfus Apher Sci* 2005; 33: 257-67
6. Downes K, Wilson E, Yomtovian R et al., Serial measurement of clotting factors in thawed plasma stored for 5 days (Letter). *Transfusion* 2001. 41: 570
7. Lamboo M, Poland DC, Eikenboom et al., Coagulation parameters of thawed fresh-frozen plasma during storage at different temperatures. *Transfus Med* 2007. 17: 182-6
8. Europäisches Arzneibuch, Plasma vom Menschen (virusinaktiviert, gepoolt). 6. Ausgabe 2008; S. 3709-11
9. Scharrer I, Gerinnungsaktive Therapeutika, *Hämostaseologie* 2005; 2: 209-12
10. Querschnittsleitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, 4. Auflage 2008. (accessed on August 6th, 2012 on http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/Querschnittsleitlinie_Gesamtdok

11. Evans J, van Wessem K, Mc Dougall D et al., Epidemiology of traumatic deaths: comprehensive population-based assessment. *World J Surg* 2010; 34: 158-163
12. Brohi K, Cohen M, Davenport R, Acute coagulopathy of trauma: mechanism, identification and effect. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13: 680-5
13. Brohi K, Singh J, Heron M et al., Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma* 2003; 54: 1127-30
14. Brummel-Zidiens K, Whelihan MF, Ziediens EG et al., The resuscitative fluid you choose may potentiate bleeding. *J Trauma* 2006; 61 (6): 1350-8
15. Geeraedts LMG, Demiral H, Schaap NP et al., Blind transfusion of blood products in exsanguinating trauma patients, *Resuscitation* 2007; 73: 382-8
16. Hess R, Holcomb JB, Hoyt D, Damage control resuscitation: the need for specific blood products to treat the coagulopathy of trauma, *Transfusion* 2006; 2: 685-6
17. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V et al., Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care* 2010; 14: R52
18. Jambor C, Heindl B, Spannagl M, Hämostasiologisches Management beim Polytrauma- Stellenwert der patientennahen diagnostischen Methoden. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2009 ; 3 : 200–209
19. Duchesne JC, Hunt JP, Wahl G et al., Review of current blood transfusions strategies in a mature level I trauma center, *J Trauma* 2008; 2: 272-6
20. Shaz BH, Dente CJ, Nicholas J et al., Increased number of coagulation products in relationship to red blood cell products transfused improves mortality in trauma patients. *Transfusion* 2010; 50: 493-500
21. Johannson PI, Olivieri RS, Ostrowski SR, Hemostatic resuscitation with plasma and platelets in trauma. *J Emerg Trauma Shock* 2012. 5 (2): 120-5
22. Ketchum L, Hess JR, Hiippala S, Indications for early fresh frozen plasma, cryoprecipitate and platelet transfusion in trauma. *J Trauma* 2006; 60: 51-58

23. Owen CA, A history of blood coagulation, Mayo Foundation for Medical Education and Research (2001); Kap. 24: 241-2
24. Strumia MM, McGraw JJ, The development of plasma preparations for transfusions. *Ann Int Med* 1941; 15: 80
25. Solheim BG, Rollag H, Svennevig JL et al., Viral safety of solvent/detergent-treated plasma. *Transfusion* 2000; 40: 84-90
26. Neisser-Svae A, Bailey A, Gregori L et al., Prion removal effect of a specific affinity ligand introduced into the manufacturing process of the pharmaceutical quality solvent/detergent (S/D)-treated plasma Octaplas LG®. *Vox Sang* 2009; 97: 226-33
27. Hellstern P, Solheim BG, The use of solvent/detergent treatment in pathogen reduction of plasma. *Transfus Med Hemother* 2011; 38: 65-70
28. Sinnott P, Bodger S, Gupta A, et al. Presence of HLA antibodies in single-donor-derived fresh frozen plasma compared with pooled, solvent-detergent treated plasma (Octaplas®). *Eur J Immunogenet* 2004; 31: 271-4
29. Watson GA, Sperry JL, Rosengart MR et al., Inflammation and Host Response to Injury Investigators, Fresh frozen plasma is independently associated with a higher risk of multiple organ failure and acute respiratory distress syndrome. *J Trauma* 2009; 67: 221-30
30. Bolton-Mags PHB and Cohen H on behalf of the Serious Hazards of Transfusion (SHOT) Steering Group. The 2011 Annual SHOT Report (2012). (accessed August 6th, 2012 on http://www.shotuk.org/wp-content/uploads/2012/07/SHOT-ANNUAL-REPORT_FinalWebVersionBookmarked_2012_06_22.pdf)
31. Bux J, Sachs U, Pulmonary transfusion reactions. *Transfus Med Hemother* 2008; 35:337-45
32. Jawa S, Anillo S, Kulaylat MN, Transfusion-related acute lung injury. *J Intens Care Med* 2008; 23 (2): 109-21
33. Blumberg N, Heal JM, Gettings KF et al., An association between decreased

cardiopulmonary complications (transfusion-associated acute lung injury and transfusion –associated circulatory overload) and implementation of universal leukoreduction of blood transfusions. *Transfusion* 2010; 50: 2738-44

34. Sachs UJH, Kauschat D, Bein G, White blood cell-reactive antibodies are undetectable in solvent/detergent plasma. *Transf Apher Sci* 2007; 37: 273-82
35. Reesink HW, Keller A, Dennington P et al., Measures to prevent transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Vox Sang* 2012; doi: 10.1111/j.1423-0410.2012.01596.x (Epub ahead of print)
36. Li G, Rachmale S, Kojicic M et al., Incidence and transfusion risk factors for transfusion-associated circulatory overload among medical intensive care unit patients. *Transfusion* 2011; 51 (2): 338-43
37. Celis R, Torre-Martinez G, Torre-Amione G, Evidence for the activation of immune system in heart failure: is there a role for anti-inflammatory therapy? *Curr Opin Cardiol* 2008; 23: 254-60
38. Gilding HP, Nutt ME, Changes occurring in plasma and serum on storage and their physiological effects. *J Physiol* 1944; 102: 446-70
39. Circular of information for the use of human blood and blood components by AABB ARC, America`s Blood Centers, and the Armed Services Blood Program 2009. (accessed on August 7th, 2012 on www.aabb.org/resources/bct/Documents/coi0809r.pdf)
40. Souto JC, Almasy L, Muñiz-Diaz E et al., Functional effects of the ABO locus polymorphisms on plasma levels of von Willebrand factor, factor VIII, and activated partial thromboplastin time. *Arteriosler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2024-8
41. Sidhu R, Tuan L, Brimhall B et al., Study of Coagulation Factor Activities in Apheresed Thawed Fresh Frozen Plasma at 1–6°C for Five Days. *J Clin Apher* 2006; 21: 224-6

42. Nifong TP, Light J, Wenk RE, Coagulant stability and sterility of thawed S/D-treated plasma. *Transfusion* 2002. 42: 1581-84
43. Walther-Wenke G, Däubener W, Heiden M et al., Effect of safety measures on bacterial contamination rates of blood components in Germany. *Transfus Med Hemother* 2011; 38 (4): 231-5
44. Andreu G, Morel P, Forestier F et al., Hemovigilance network in France: organization and analysis of immediate transfusion incident reports from 1994 to 1998. *Transfusion* 2002; 42: 1356-64
45. Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl K et al., Effect of plasma and red blood cell transfusions on survival in patients with combat related traumatic injuries. *J Trauma* 2008; 64: 69-78
46. Holcomb JB, Wade CE, Michalek JE et al., Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients. *Ann Surg* 2008; 248: 447-56
47. Holcomb JB, Jenkins D, Rhee P et al., Damage control resuscitation: directly addressing the early coagulopathy of trauma. *J Trauma* 2007; 62: 307-10
48. Borgman M, Spinella PC, Perkins JG, et al. Blood product replacement affects survival in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. *J Trauma* 2007; 63: 805–813
49. Lier H, Böttiger BW, Hinkelbein J et al., Coagulation management in multiple trauma: a systematic review. *Intensive Care Med* 2011; 37 (4): 572-82
50. Gonzalez EA, Moore FA, Holcomb JB et al., Fresh frozen plasma should be given earlier to patients requiring massive transfusion. *J Trauma* 2007; 62: 112–119
51. Behrouz H, Bell N, Ngai J et al., Temporal trends in the treatment of severe traumatic hemorrhage. *Am J Surg* 2012; 203: 568-73

A. Anteilserklärung:

Publikation 1: von Heymann C, Keller MK, Spies C, Schuster M, Meinck K, Sander M, Wernecke KD, Kieseewetter H, Pruss A;

“Activity of clotting factors in fresh-frozen plasma during storage at 4 degrees C over 6 days”, Transfusion. 2009 May; 49 (5): 913-20

Impact factor: 2,982

50 Prozent

Der Beitrag im Einzelnen:

Die Doktorandin hat die Studie nach Beratung mit einem Biostatistiker selbständig statistisch ausgewertet. Sie verfasste das Manuskript mit Prof. Christian von Heymann in geteilter Erstautorenschaft und war am Begutachtungsverfahren bis zur Veröffentlichung maßgeblich beteiligt.

Publikation 2: Keller MK, Krebs M, Spies C, Wernecke KD, Heger A, von Heymann C;

“Clotting factor activity in thawed Octaplas® LG during storage at 2-6°C for 6 days from a quality assurance point of view”, Transfus Apher Sci. 2012 Apr; 46 (2): 129-36,

Impact factor: 1,587

70 Prozent

Der Beitrag im Einzelnen:

Die Doktorandin war maßgeblich an der Hypothesenentwicklung beteiligt. In enger Kooperation mit Prof. Dr. Christian von Heymann hat sie die Daten nach Beratung mit einem Biostatistiker selbständig ausgewertet, das Manuskript verfasst und zur Veröffentlichung eingereicht.

Publikation 3: Keller MK, Pruss A, Sander M, Spies C, Schoenfeld H, Schuster M, Meinck K, Wernecke KD, Von Heymann C;

“Thawed solvent/detergent-treated plasma: too precious to be wasted after 6 hours?”,
Blood Transfus. 2012 Jul; 10 (3): 360-7

Impact factor: 2,519

70 Prozent

Der Beitrag im Einzelnen:

Die Doktorandin war maßgeblich an der Hypothesenentwicklung, Studienplanung und Durchführung beteiligt. Sie hat die Ergebnisse der Studie gemeinsam mit einem Biostatistiker und dem Studienleiter begutachtet und selbständig ausgewertet. Die Doktorandin hat das Manuskript unter Aufsicht des Studienleiters selbständig verfasst und war bis zur Veröffentlichung maßgeblich beteiligt.

B. Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

Publikation 1:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1537-2995.2008.02063.x/abstract;jsessionid=A06CCBB1D971E267F2EDD4EB8BC7AA99.d02t02>

Publikation 2:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473050212000067>

Publikation 3:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3417736/>

C.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

D. Publikationsliste

Originalarbeiten

- von Heymann C, **Keller MK**, Spies C, Schuster M, Meinck K, Sander M, Wernecke KD, Kieseewetter H, Pruss A; "Activity of clotting factors in fresh-frozen plasma during storage at 4 degrees C over 6 days", Transfusion. 2009 May; 49 (5):913-20,
- Schoenfeld H, Pruss A, **Keller M**, Schuster M, Meinck K, Neuner B, von Heymann C; "Lyophilised plasma: evaluation of clotting factor activity over six days after reconstitution for transfusion", J Clin Pathol. 2010 Aug; 63 (8): 726-30
- **Keller MK**, Krebs M, Spies C, Wernecke KD, Heger A, von Heymann C; "Clotting factor activity in thawed Octaplas® LG during storage at 2-6°C for 6 days from a quality assurance point of view", Transfus Apher Sci. 2012 Apr; 46 (2):129-36,
- **Keller MK**, Pruss A, Sander M, Spies C, Schoenfeld H, Schuster M, Meinck K, Wernecke KD, von Heymann C; "Thawed solvent/detergent-treated plasma: too precious to be wasted after 6 hours?", Blood Transfus. 2012 Jul; 10 (3): 360-7

Abstracts

- Mareike Kristina Keller, Oliver Schröder, Jürgen Stein, Prävalenz von Anti Saccharomyces cerevisiae Antikörpern bei Patienten mit cystischer Fibrose 49. Kongress der DGVS 2005, Köln
- Mareike Kristina Keller, Axel Pruss, Claudia Spies, Michael Sander, Klaus- Dieter Wernecke, Christian von Heymann, Comparison of Clotting Factor Stability in FFP and S/D-treated Plasma and Stored for 6 days at 4°C SCCM 2009, Nashville/TN, USA
- Mareike Kristina Keller, Christoph Rosenthal, Claudia Spies, Axel Pruss, Michael Sander, Helge Schönfeld, Ulrich Kalus, Klaus-Dieter Wernecke, Christian von Heymann, Gerinnungsfaktorenstabilität in S/D-Plasma vs. lyophilisiertem Plasma nach 6 Tagen Lagerung bei 4°C DAC 2009, Leipzig
- Mareike Kristina Keller, Axel Pruss, Claudia Spies, Michael Sander, Helge Schönfeld, Holger Kieseewetter, Christoph Rosenthal, Christian von Heymann, Comparison of clotting factor stability in lyophilized plasma and S/D-plasma stored for 6 days at 4°C GTH 2009, Wien, Österreich

- Christian von Heymann, Mareike Kristina Keller, Axel Pruss, Michael Sander, Helge Schönfeld, Ulrich Kalus, Christoph Rosenthal, Claudia Spies, Comparison of clotting factor stability in lyophilized plasma and S/D-plasma stored for 6 days at 4°C ISTH 2009, Boston/MA, USA
- Mareike Kristina Keller, Christoph Rosenthal, Michael Sander, Claudia Spies, Michael Schuster, Kristian Meinck, Christian von Heymann, Markers of activated coagulation and fibrinolytic proteins in fresh frozen plasma vs. S/D-treated plasma after storage for 6 days at 4°C SCCM 2010, Miami/FL, USA
- Mareike Kristina Keller, Martin Krebs, Claudia Spies, Michael Sander, Axel Pruss, Ulrich Kalus, Klaus-Dieter Wernecke, Christian von Heymann, Verlauf der Gerinnungsfaktoren und -inhibitoren während der Lagerung bei 2°-6° C über 6 Tage in einem neuen S/D-Plasma (Octaplas LG®) DAC 2010, Nürnberg
- Mareike Kristina Keller, Elisabeth Langer, Christian von Heymann, RIVACAPT (Rivaroxaban Antagonisation Pilot Trial) GTH 2012, St. Gallen, Schweiz
- Mareike Kristina Keller, Elisabeth Langer, Sabine Ziemer, Elisabeth Perzborn, Christine Gericke, Julia Werner, Christian von Heymann, Monitoring von Rivaroxaban mittels Thromboelastometrie, DAC 2012, Leipzig
- Mareike Kristina Körber, Elisabeth Langer, Elisabeth Perzborn, Christine Gericke, Anja Schneider, Christian von Heymann, Monitoring of reversal of prophylactic and therapeutic rivaroxaban anticoagulation with PCC and rFVIIa, ESICM 2012, Lissabon, Portugal
- Mareike Kristina Körber, Elisabeth Langer, Elisabeth Perzborn, Christine Gericke, Christian von Heymann, Monitoring of reversal of therapeutic rivaroxaban anticoagulation with aPCC, PCC and rFVIIa, ASA 2012, Washington DC, USA

E. Selbständigkeitserklärung

„Ich, Mareike Körber, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Qualitätssicherung unterschiedlicher Präparationen gerinnungsaktiven Frischplasmas (Frischplasma, S/D-Plasma und S/D-Plasma LG®) gemessen anhand der Langzeitstabilität von Gerinnungsfaktoren und –inhibitoren selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den 19.10.12

F. Danksagung

Herrn Prof. Dr. Christian von Heymann möchte ich für die freundliche Überlassung des hochinteressanten Themas danken. Ganz besonders möchte ich mich für die anregenden Diskussionen, wertvollen Ratschläge und die Ansprechbarkeit zu allen Zeiten bedanken.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. Sönke Lorenz für den unbezahlbaren Rat zur Publikationsdissertation.

Bei den Drs. Hans-Jörg Deser, Karl Bernard und Richard Humburg möchte ich mich für ihr Beispiel an Integrität, Menschlichkeit und ärztlicher Fürsorge bedanken, dass eine große Rolle bei meiner Berufswahl gespielt hat.

Des Weiteren danke ich meinem Mann für seine unermüdliche moralische Unterstützung. Sein Rat hat mir stets durch Hochs und Tiefs bei der Erstellung dieser Arbeit geholfen.

Nicht zuletzt gilt mein besonderer und tief empfundener Dank meinen Eltern die mich in beispielloser Weise bei meinem Studium unterstützt haben.